



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DIVISIÓN DE OFTALMOLOGÍA

***EFICACIA DEL KETOROLACO TÓPICO EN LA REDUCCIÓN DEL GROSOR DEL PUNTO  
CENTRAL EN PACIENTES TRATADOS CON FOTOCOAGULACIÓN PANRETINIANA***

TESIS

QUE PRESENTA:

**DRA. ADRIANA SAKNITÉ AGUILAR SALINAS**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS: DR. Y M. EN C. VIRGILIO LIMA GÓMEZ

AGOSTO DE 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACIONES

---

Dr. Carlos Viveros Contreras

Titular de la Unidad de Enseñanza

---

Dr. Jorge Alberto del Castillo Medina

Jefe de Posgrado

---

Dr. Virgilio Lima Gómez

Asesor de Tesis

## AGRADECIMIENTOS

A Dios, por estar siempre en camino.

A mis Padres, Irma Salinas y Jorge Aguilar, por darme la vida, por su apoyo durante mi formación como persona y como profesionalista. Y a quienes amo en lo más profundo.

A Kenia Cruz Calvo, por ser una persona que ha marcado mi vida, y que siempre me ha brindado su apoyo incondicional y alguien a quien quiero con todo el corazón.

A mi "mami" Elo, por ser una persona que siempre ha estado a mi lado y que estimo muchísimo.

A mi hermana, Tamara, por todo su cariño.

Al Dr. Virgilio Lima, por ser siempre un apoyo en lo académico y en lo personal y una base muy importante en mi desarrollo como especialista y al que estaré siempre agradecida.

Así como a todos los médicos que me ayudaron en mi formación y de los cuáles he aprendido lecciones de vida.

## ÍNDICE

Glosario .....	5
Resumen .....	6
Abstract .....	8
Introducción .....	10
Antecedentes .....	11
Justificación .....	24
Hipótesis .....	25
Objetivos .....	26
Objetivo General .....	26
Objetivos Específicos .....	26
Material y Métodos .....	27
Resultados .....	31
Discusión .....	47
Conclusiones .....	49
Bibliografía .....	50

## GLOSARIO

DM ..... Diabetes Mellitus

EMCS ..... Edema Macular Clínicamente Signifcativo

PFC ..... Fotocoagulación Panretiniana

OCT ..... Tomografía de Coherencia Óptica

RD ..... Retinopatía Diabetica

RDNP ..... Retinopatía Diabética No Proliferativa

RDP..... Retinopatía Diabética Proliferativa

GPC ..... Grosor del Punto Central

VM ..... Volumen Macular

COX 1 ..... Ciclooxygenasa 1

COX 2 ..... Ciclooxygenasa 2

PGE 2 ..... Prostaglandina E2

ICAM ..... Moléculas de Adhesión Intracelular

VEGF ..... Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

## RESUMEN

**Antecedentes.** La fotocoagulación panretiniana es el pilar de tratamiento para la retinopatía diabética proliferativa. La fotocoagulación panretiniana se ha asociado con numerosas complicaciones que puede reducir la agudeza visual, incluyendo edema macular. Sin embargo, instaurar una terapia tópica antiinflamatoria temprana puede coadyuvar a mejorar los resultados estructurales y funcionales post fotocoagulación panretiniana.

**Objetivos.** Determinar la eficacia del Ketorolaco tópico en la reducción del grosor del punto central en pacientes tratados con fotocoagulación panretiniana.

**Material y Métodos.** Experimental, comparativo, prospectivo, longitudinal y analítico. Se incluyeron pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, entre 34 y 80 años de edad, de cualquier sexo, con Retinopatía diabética proliferativa programados para realización de Fotocoagulación Panretiniana. Los ojos se asignaron aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento posterior a la fotocoagulación panretiniana: Grupo 1 (Ketorolaco), Grupo 2 (Polietilenglicol/Propilenglicol). A todos los ojos se les midió mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) el grosor del punto central (GPC), volumen macular, así como la capacidad visual (CV) antes de la fotocoagulación, a la semana y a las 3 semanas posteriores a esta. Todos los ojos recibieron fotocoagulación panretiniana de acuerdo a los estándares internacionales y recibieron el fármaco asignado, una gota 4 veces al día durante un periodo de 3 semanas. Se calcularon promedios e intervalos de confianza del 95% para cada uno de los grupos y de sus variables. Los promedios de las variables se compararán mediante t de student para muestras pareadas.

**Resultados.** Se evaluaron 60 ojos. En el grupo 1 se asignaron 30 ojos y en el grupo 2, 30 ojos. En el grupo 1: GPC promedio  $208.8 \text{ D.E} \pm 18.8$  que cambió a  $212.5 \pm 27.8$  a la primera semana y  $181.6 \pm 14.8$  a la tercera semana ( $p < 0.01$ ). Volumen macular promedio:  $7.6 \pm 0.5$  que cambió a  $7.9 \pm 0.7$  a la primera semana y  $8.2 \pm 0.6$  a la tercera semana. CV promedio:  $0.5 \pm 0.1$  que cambió a  $0.5 \pm 0.2$  a la primera semana y  $0.7 \pm 0.2$  a la tercera semana. En el grupo 2: GPC promedio  $190.7 \pm 24.8$  que cambió a  $213.4 \pm 29.1$  a la primera semana y  $236.2$

$\pm 44.5$  a la tercera semana; Volumen macular promedio  $7.2 \pm 0.7$  que cambió a  $7.6 \pm 0.9$  a la primera semana y  $8.0 \pm 0.8$  a la tercera semana; CV promedio  $0.5 \pm 0.2$  que cambió a  $0.4 \pm 0.1$  a la primera semana y  $0.5 \pm 0.1$  a la tercera semana. El GPC tuvo una modificación significativa durante las mediciones en el grupo 1 de tratamiento ( $p < 0.01$ ). Mientras que el volumen macular fue significativamente mayor a la primera y a la tercer semana en los dos grupos de tratamiento ( $p < 0.01$ ). La modificación de la CV solo fue estadísticamente significativa en el grupo 1 de tratamiento ( $p < 0.01$ ).

**Conclusión.** El tratamiento con antiinflamatorio no esteroideo tópico fue eficaz para tratar el engrosamiento del punto central que induce la fotocoagulación panretiniana.



## ABSTRACT

**Background.** Panretinal photocoagulation is the mainstay of treatment for proliferative diabetic retinopathy. Panretinal photocoagulation has been associated with numerous complications that can reduce visual acuity, including macular edema. However, establishing a topical anti-inflammatory therapy early can help to improve the structural and functional results after panretinal photocoagulation.

**Purpose.** To determine the efficacy of ketorolac topical in reducing the thickness of the central point in patients treated with panretinal photocoagulation.

**Methods.** An experimental, comparative, prospective, longitudinal and analytical study was conducted. Patients with type 2 diabetes mellitus were included between 34 and 80 years of age, of either sex, with proliferative diabetic retinopathy scheduled for conducting panretinal photocoagulation. The eyes were randomly assigned to one of two groups back panretinal photocoagulation treatment: Group 1 (ketorolac), Group 2 (Polyethylene Glycol / Propylene Glycol). All eyes were measured by optical coherence tomography (OCT) the central point thickness (GPC), macular volume and visual capacity (VC) before photocoagulation, a week and 3 weeks after this. All eyes received panretinal photocoagulation according to international standards and receiving allocated drug, one drop four times daily for a period of 3 weeks. Averages and confidence intervals of 95% for each of the groups and their variables were calculated. The averages of the variables will be compared using Student t for paired samples.

**Results.** 60 eyes were evaluated. In group 1, 30 eyes were assigned and in group 2, 30 eyes. Group 1: GPC average of  $208.8 \pm 18.8$  to  $212.5 \pm 27.8$  changed to the first week and  $181.6 \pm 14.8$  in the third week ( $p < 0.01$ ). Macular volume average:  $7.6 \pm 0.5$  to  $7.9 \pm 0.7$  changed to the first week and  $8.2 \pm 0.6$  in the third week. CV average:  $0.5 \pm 0.1$  to  $0.5 \pm 0.2$  changed to the first week and  $0.7 \pm 0.2$  in the third week. In group 2:  $190.7 \pm 24.8$  average GPC changed to  $213.4 \pm 29.1$  for the first week and  $236.2 \pm 44.5$  in the third week; Macular volume average  $7.2 \pm 0.7$  to  $7.6 \pm 0.9$  changed to the first week and  $8.0 \pm 0.8$  in the third week; CV averaged  $0.5 \pm 0.2$  to  $0.4 \pm 0.1$  changed to the first week and  $0.5 \pm 0.1$  at the third

week. The GPC had a significant change during the measurements in group 1 treatment ( $p < 0.01$ ). While the macular volume was significantly higher than the first and third week in both treatment groups ( $p < 0.01$ ). Modifying the CV was only statistically significant treatment group 1 ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** Treatment with topical inflammatory drug was effective in treating the thickened central point inducing panretinal photocoagulation.

## 1. INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) es la principal causa de pérdida visual irreversible en países industrializados, prevaleciendo en personas en edad productiva, entre los 20 y 64 años de edad. <sup>1</sup>

La prevalencia de la diabetes está aumentando debido a la mayor sobrevivencia, el aumento en el número de la población, la urbanización asociada a cambios alimentarios y un estilo de vida más sedentario, así como la obesidad, estimándose en casi un 11% para la población mexicana en personas mayores de 20 años. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en Latinoamérica, aumentarán de 13.3 millones a 33 millones para el año 2030, lo cual supone un incremento de 148%. Este caso es más dramático en México, donde 6.8 millones de afectados aumentarán a 11.9 millones, con un incremento del 175%, generando complicaciones micro y macrovasculares más agresivas a menor edad, incluida la retinopatía, así como un alto costo en la salud y a nivel comunitario. <sup>1,2</sup>

Después de 20 años, 90% de los casos de diabetes tipo 1 y 60% del tipo 2, tendrán alguna forma de retinopatía y de ellas, 5% requerirá de tratamiento para evitar una ceguera irreversible. <sup>2</sup>

Con la finalidad de ofrecer mayor evidencia científica en el tratamiento de la Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP), adjunto a la fotocoagulación panretiniana, es que se realiza el siguiente estudio, a fin de mejorar o prevenir las complicaciones asociadas a dicho tratamiento.

## 2. ANTECEDENTES

La Retinopatía diabética es una microangiopatía que aparece como complicación crónica de la diabetes mellitus.<sup>3</sup> El edema macular es la causa más común de pérdida visual en pacientes con RDP y en aquellos con Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP). El estudio epidemiológico de Wisconsin para RD encontró que la severidad de la RD y del Edema Macular Clínicamente Significativo (EMCS) no está relacionado a la edad, pero si a la duración de la diabetes.<sup>4,5</sup>

Los cambios retinianos en la retinopatía diabética puede ser resultado de un incremento en la permeabilidad de los capilares, que resulta en edema de la retina, o al cierre de capilares retinianos, que conduce a isquemia. Sucesivamente, la isquemia puede conducir a la formación de neovascularización y a su vez inducir hemorragia vítrea o tracción retiniana. La isquemia retiniana conduce a la producción de una variedad de factores de crecimiento incluyendo, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Estos factores de crecimiento estimulan la formación de capilares anormales de vasos retinianos en la superficie del disco óptico o de la retina. Ésta neovascularización es el sello distintivo de la retinopatía diabética proliferativa.<sup>6</sup>

La clasificación de la Retinopatía Diabética, se estadifica de acuerdo a la Academia Americana de Oftalmología, de la siguiente manera:

- Retinopatía diabética no proliferativa leve: al menos un microaneurisma y menos que RDNP Moderada
- Retinopatía diabética no proliferativa moderada: lesiones adicionales a microaneurismas (hemorragias retinianas en mancha o en flama, manchas algodonosas, tortuosidad vascular, exudados o edema retiniano), sin llegar a las características de RDNP Severa.
- Retinopatía diabética no proliferativa severa: una de las siguientes características:
  - Más de 20 hemorragias difusas en cuatro cuadrantes
  - Arrosariamiento o Tortuosidad vascular en dos cuadrantes
  - Anormalidades microvasculares intrarretinianas (AMIR) en un cuadrante.

- Retinopatía no proliferativa muy severa: dos o más características de RDNP Severa
- Retinopatía diabética proliferativa temprana:
  - Neovascularización papilar menor a 1/4 de diámetro de disco
  - Neovascularización papilar de 1/4 a 1/3 de diámetro de disco sin hemorragia vítrea o retiniana, o
  - Neovascularización extrapapilar de hasta medio diámetro de disco.
- Retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo
  - Neovascularización papilar de medio diámetro de disco
  - Neovascularización papilar de 1/4 a 1/3 de diámetro de disco más hemorragia vítrea o prerretiniana, o
  - Neovascularización extrapapilar de medio diámetro de disco más hemorragia vítrea o prerretiniana.
- Retinopatía diabética proliferativa avanzada
  - Gliosis extensa o
  - Desprendimiento de retina por tracción con afección macular

El Edema Macular Clínicamente Significativo (EMCS) contempla las siguientes características:

- Engrosamiento retiniano localizado en o dentro de las 500  $\mu$  del centro de la mácula
- Exudados duros dentro de las 500  $\mu$  del centro de la mácula, asociados con engrosamiento adyacente.
- Una zona de engrosamiento de un área de disco o mayor, dentro de un diámetro de disco o menos del centro de la mácula. <sup>7</sup>

La fotocoagulación panretiniana es el pilar de tratamiento para la RDP. Típicamente, entre 1200 a 1600 quemaduras de laser (aproximadamente de 500  $\mu$ m de tamaño) son uniformemente dispersas a través del tejido retiniano, lejos de la mácula, destruyendo focalmente fotoreceptores externos y epitelio pigmentario. El tratamiento en general, nunca es aplicado directamente a la zona de neovascularización en la superficie retiniana o sobre la papila. Ejerciendo su efecto mediante la destrucción de células del epitelio

pigmentario y tejido suprayacente. Las células pigmentadas absorben la luz del láser y el calor resultante causa destrucción celular de la retina externa. Después de la FPR, existe un mejoramiento del suministro de oxígeno a áreas de la retina interna, que se habían convertido en zonas desprovistas de oxigenación por pobre perfusión de los vasos retinianos internos. Esto ocurre, porque la coriocapilaris (el suministro sanguíneo de los fotorreceptores y epitelio pigmentario) es ahora físicamente más cercana a la retina interna y porque los fotorreceptores metabólicamente muy activos no están presentes para absorber oxígeno de la coriocapilaris en el área de las quemaduras. Como resultado, existe una disminución en el número de células hipóxicas de la retina interna productoras de VEGF y de otros factores de crecimiento. Sin la producción continua de VEGF, esta neovascularización sufre regresión y puede desaparecer por completo, aunque también puede estabilizarse sin presentar progresión. Raramente progresa a pesar de la terapia con laser y puede conducir a hemorragia vítrea o desprendimiento de retina; en tales casos, la vitrectomía puede ser necesaria para preservar o restaurar la visión. <sup>6</sup>

El estudio para la RD (DRS) demostró que la Fotocoagulación Panretiniana (PFC) reduce el riesgo de pérdida visual severa (<5/200 en 2 visitas consecutivas de 4 meses) debido a complicaciones de la RDP de 25 a 14% en 2 años. El estudio para el tratamiento temprano de la RD (ETDRS) subsecuentemente demostró que para pacientes con RDNP severa o RDP, la PFC y la vitrectomía cuando eran necesarias reducían el riesgo de pérdida visual severa a 4% en 5 años. <sup>8</sup>

La PFC ha sido asociada con complicaciones que puede reducir la agudeza visual, incluyendo edema macular. En el ETDRS, que fue realizado antes de la disponibilidad del OCT, 18% de los ojos que se sometieron a PFC en 2 o más sesiones presentaron edema macular, estadificados con fotografías de fondo, a los 4 meses. Existen múltiples teorías acerca de la fisiopatogenia del edema, incluyendo acumulación de fluido oncótico relacionado a la destrucción tisular o la inflamación inducida, conduciendo a liberación de citocinas e incremento en la permeabilidad de capilares retinianos. <sup>6,8</sup>

La fotocoagulación eleva la producción de radicales libres<sup>9</sup> y del factor activador derivado de las plaquetas,<sup>10</sup> lo que daña el endotelio vascular, debilita la barrera hematorretiniana e incrementa la permeabilidad vascular y el edema de la retina.

En estudios en animales, se ha encontrado vasodilatación arterial y venosa significativa después de la fotocoagulación, cuyo máximo se alcanza a las 24 y a las 48 horas, respectivamente. Además la fotocoagulación activó interacciones leucocitos – células endoteliales con un flujo máximo de leucocitos circulantes a las 12 horas. No se observaron leucocitos circulantes después de las 168 horas. <sup>11</sup>

Cuando las células endoteliales se activan, la expresión de moléculas de adhesión presenta múltiples procesos. Inicialmente la interacción de leucocitos con P – Selectinas, expresadas por la célula endotelial, inicia su flujo a través de la pared vascular. Los leucocitos que interactúan con moléculas de adhesión intracelular ICAM-1 se adhieren a las células endoteliales y migran fuera de los vasos. En esta cascada de adhesión, los leucocitos son activos, finalmente inducen daño tisular y pueden ser responsables del incremento de la permeabilidad microvascular en condiciones inflamatorias.

Las propiedades citotóxicas de la acumulación de leucocitos en la microcirculación retiniana, luego de la fotocoagulación, pueden contribuir al incremento de la permeabilidad vascular retiniana. <sup>12, 13</sup>

El endotelio vascular produce simultáneamente factores vasodilatadores como óxido nítrico y prostaglandinas PGE2, así como factores vasoconstrictores como endotelina y tromboxano A2 y sus intervenciones afectan el tono vascular. <sup>14</sup>

La producción de células inflamatorias está implicada en el desarrollo de edema, por lo cual se ha aceptado el uso de terapia antiinflamatoria para tratarlo.

Algunos reportes establecen, que el grosor macular se incrementa transitoriamente en la mácula central, de forma más importante en ojos tratados semanalmente que en aquellos tratados cada dos semanas durante un total de 4 sesiones, permaneciendo un engrosamiento en ojos tratados semanalmente. <sup>8</sup>

En algunos casos, la agudeza visual disminuye después de la PFC, sin embargo usualmente mejora a lo largo de semanas.

Soman et al., reportaron que 81.58% de sus pacientes presentaron visión estable o mejorada, mientras que el 18.42% había tenido empeoramiento de la agudeza visual 3 meses después de la PFC. <sup>15</sup> Mc Donald et al., <sup>16,17</sup> reportaron que el 25% de los ojos tratados con PFC perdieron más de 2 líneas después de un periodo de seguimiento de 15 meses.

El DRS <sup>18</sup> reportó que 10% de los ojos habían tenido pérdida visual después de la PFC. En conjunto, se ha reportado que 25 a 43% de los ojos tratados han experimentado pérdida visual después de la PFC. Sin embargo, varios de estos estudios también han incluido ojos con edema macular preexistente.

Estudios también han demostrado que la PFC en ojos con RDNP y RDP temprana afecta la sensibilidad del campo visual, pero no la agudeza visual. Estas observaciones indican que la agudeza visual final está gobernada por el tratamiento con láser y cualquier cambio en el grosor macular. <sup>15</sup>

Mientras que la culminación de la PFC en una sola sesión podría ser más conveniente con respecto al número de visitas al consultorio y al cumplimiento del tratamiento, existe al menos una preocupación teórica de que esto puede aumentar el desarrollo de una visión incapacitante por edema macular. <sup>8</sup>

Shimura et al., <sup>19</sup> encontraron un aumento en el grosor retiniano central y una resolución del edema retiniano más lento, cuando el régimen de PFC se dio en cuatro sesiones a intervalos semanales en comparación con cuatro sesiones a intervalos quincenales en un grupo de ojos con evidencia de edema macular preexistente por OCT. Reportaron que en ojos con RDP sin EMCS, la PFC no tuvo afeción sobre la agudeza visual en 85% de los ojos; pero con una depleción de la agudeza visual a lo largo de 8 semanas en el 5% que más adelante retornó a sus niveles basales y baja visual por 2 semanas después de la PFC en el 11%, que continuó descendiendo durante el periodo de seguimiento, atribuibles estos últimos a edema macular. En consecuencia, los ojos con RDP y sin EMCS generalmente toleran el insulto a la barrera hemato-retiniana durante la PFC,



razonablemente bien. Pacientes en este subgrupo y quienes pierden visión probablemente tengan otros factores locales o sistémicos contribuyentes que precipiten el edema macular.

Un estudio observacional, prospectivo, comparando el desarrollo de edema macular en pacientes sometidos a PFC en 1 o 4 sesiones, encontraron que la PFC en la RD puede ofrecer seguridad administrada en una sola sesión en pacientes con relativa buena agudeza visual y nulo o leve edema macular con involucro central preexistente. Sin embargo, el tamaño de muestra pequeño y la no aleatorización fueron insuficientes para ofrecer resultados definitivos.<sup>8</sup>

Asociaciones con enfermedades sistémicas, como Dislipidemia, Nefropatía diabética, Enfermedad oclusiva carotídea y Anemia; así como también factores locales, estado post cirugía de catarata y uveítis coexistente, han sido reportados como causa de una mayor respuesta exudativa seguida de PFC y por tanto edema macular y pérdida visual.

15

McDonald et al.,<sup>16,17</sup> encontraron que las principales causas de baja visual posterior a PFC fueron edema macular (32%), hemorragia vítrea (23%), desprendimiento de retina traccional (14%), membrana epiretiniana (9%), isquemia macular (7%), catarata y glaucoma neovascular (5%).

Otros posibles efectos secundarios incluyen dolor que en algunas ocasiones requiere anestesia retrobulbar o peribulbar, desprendimiento o efusión coroidea, paresia de la acomodación, así como elevación aguda de la presión intraocular.

Se ha reportado que el promedio del grosor foveal en sujetos normales es aproximadamente 178um, en contraste al grosor foveal en ojos con EMCS que es de 362 – 572um. Estudios han demostrado que el grosor foveal promedio es mayor en pacientes con diabetes sin RD y en pacientes con RD y sin edema macular que en sujetos normales.

Soman et al., reportaron en su estudio que el grosor foveal central promedio previo al tratamiento fue de 222 um, que incrementó y permaneció aumentado en 256um (un incremento del 87%) durante 3 meses de seguimiento. El incremento fue visto tan

temprano como 1 semana post tratamiento. Aunque generalmente existe una correlación positiva entre el cambio en el grosor foveal y la agudeza visual, el cambio en el grosor foveal central no se correlacionó con el cambio en la agudeza visual. El grosor foveal central promedio al final del seguimiento permaneció incrementado, aunque el promedio de la agudeza visual se normalizó al final de los 3 meses de seguimiento. <sup>15</sup>

### **Antiinflamatorios No Esteroides**

Las enzimas COX son un componente activo del proceso inflamatorio, catalizando la biosíntesis de eicosanoides a partir de ácido araquidónico para producir 5 clases de prostaglandinas (PG): PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α, PGI<sub>2</sub> y Tromboxano A<sub>2</sub>. Las acciones a nivel ocular de las PG son manifestadas en tres vías. Primero, actúan a nivel de la presión intraocular (PIO); la PGE<sub>2</sub> incrementa la PIO por vasodilatación local así como la permeabilidad de la barrera hematoacuosa, por otro lado la PGF<sub>2</sub>α disminuye la PIO, lo cual es atribuible a un incremento el flujo uveoescleral. Segundo, actúan en músculo liso del iris para inducir miosis. Tercero, las PG causan vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular con disrupción de la barrera hemato-ocular con migración leucocitaria y por ende formación de edema. Por definición, los Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs) carecen de núcleo esteroideo. <sup>20</sup>

COX-1 y COX-2 son las principales isoformas, aunque existe una tercera, COX-3. COX-3 es un acetaminofén sensible, alternativamente como variante empalmado de COX-1 y no está bien definida. COX-1 regula procesos fisiológicos normales y principalmente expresa en el tracto gastrointestinal, riñones, plaquetas y endotelio vascular. COX-2 es la isoforma predominante en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y se encuentra sobre regulado durante procesos inflamatorios, dolor y fiebre, pero también es expresado bajo condiciones normales en sitios como el cerebro y riñones. COX-2 ha sido encontrado en neovascularización coroidea (NVC) y en RD. Las PG actúan por la regulación positiva de un número de mediadores solubles responsables de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que desempeña un papel clave en la NVC y en la RD. En un

número de modelos experimentales, el bloqueo de COX-2 se ha encontrado inhibiendo la angiogénesis.<sup>20, 21</sup>

Los AINEs son un grupo químico molecular heterogéneo. Existen seis clases principales: salicilatos, derivado del ácido indolacético, derivados del ácido enólico, fenamatos, derivados del ácido arilacético y derivados del ácido arilpropiónico. Sin embargo, los AINEs tópicos disponibles para uso oftalmológico están principalmente limitados a formas solubles: ácido indolacético, arilacético y derivados del ácido arilpropiónico.

La mayoría de los AINEs son fármacos débilmente ácidos, que ionizan en el pH de la película lagrimal y por tanto, tienen permeabilidad limitada a través de la córnea aniónica que tiene un punto isoeléctrico (pI) de 3.2. Reduciendo el pH de la formulación incrementa la fracción no ionizada de la droga que permite su penetración. Debido a su naturaleza ácida, los AINEs son inherentemente irritativos. Reduciendo el pH además, incrementa su irritabilidad y disminuye su solubilidad acuosa. En adición, la naturaleza aniónica de los AINEs conduce a la formación de complejos insolubles con los preservativos catiónicos de amonio cuaternario, como el cloruro de benzalconio.<sup>21</sup>

#### Farmacocinética y Farmacodinamia

Los AINEs son absorbidos por el tracto gastrointestinal, alcanzando un pico de concentración sérica después de 1 – 3 horas. Son metabolizados por el hígado y excretados en la orina y vía biliar; se encuentran altamente unidos a proteínas en el plasma (>95%), normalmente a la albúmina; por lo tanto su volumen de distribución se aproxima a la del plasma. Los AINEs administrados vía tópica siguen esta distribución, desde que son sistémicamente absorbidos por el sistema de flujo nasolagrimal y las superficies mucosas.<sup>22</sup>

Ketorolaco, se informa como el más potente inhibidor de COX-1, mientras que el Bromfenaco y el Nepafenaco son potentes inhibidores de COX-2. Sin embargo, Ketorolaco 0.45% inhibe PGE2 de forma más potente que Bromfenaco 0.09% y Nepafenaco 0.1%, alcanzando concentraciones en humor acuoso significativamente mayores.<sup>23, 24</sup>

Numerosos estudios han medido los niveles intraoculares de AINEs después de su administración tópica. Después de una sola gota, el pico de concentración en el humor acuoso es detectable para Diclofenaco 0.1% de 82 ng/ml a las 2.4h; Nepafenaco 0.1% de 205.3 ng/ml a los 30 minutos y Ketorolaco al 0.4% de 57.5 ng/ml a los 60 minutos. La administración prolongada y frecuente de los AINEs conduce a concentraciones mayores en humor acuoso. Doce dosis de Ketorolaco al 0.4% por 2 días resulta en un nivel en humor acuoso de 1079 ng/ml, y el mismo régimen de dosis de Nepafenaco al 0.1% resulta en 353 ng/ml. Ambas concentraciones exceden el requerimiento mínimo reportado para inhibir COX-1 y COX-2, que es de 50 ng/ml.

Mientras que la administración tópica de AINEs alcanza niveles terapéuticos en humor acuoso, reduciendo la síntesis de PG en el cuerpo ciliar e iris, dicho efecto terapéutico es menos evidente en la retina y coroides. Pocos estudios han medido las concentraciones de AINEs en la cavidad vítrea humana después de la administración tópica. Heier y colaboradores, midieron las concentraciones de la droga en vítreo en pacientes que recibieron Ketorolaco 0.4% QID, Bromfenaco 0.09% BID o Nepafenaco 0.1% TID por 3 días antes de la vitrectomía. Las concentraciones vítreas de Ketorolaco, Bromfenaco y Nepafenaco fueron de 2.8 ng/ml, 0.96 ng/ml y 2.0 ng/ml respectivamente, pero sólo Ketorolaco resultó en niveles de PGE2 en vítreo significativamente menores comparadas con placebo.<sup>20, 21</sup>

La evidencia científica creciente muestra que una cascada inmunológica tiene un papel principal en la patogénesis de la RD. El incremento en los niveles de mediadores inflamatorios y PG en la RD han sido encontrados en la cavidad vítrea, tanto en estudios experimentales con humanos y animales, y el nivel de PGE2 correlaciona significativamente con los niveles en vítreo de VEGF. El rol de la inflamación en la progresión de la RD ha sido indirectamente respaldado en un estudio por Clinical Research Network, en el cual los autores concluyen que la triamcinolona intravítrea parece estar asociada con reducción del riesgo de empeoramiento de la proliferación en la RD.

En modelos animales, las PG estimulan la expresión de VEGF y en células de Muller cultivadas el agonismo y antagonismo de receptores PGE2 incrementa y disminuye la producción de VEGF, respectivamente en una forma dosis dependiente. De hecho, el tratamiento con AINEs ha demostrado prevenir o retrasar la progresión de RD en modelos animales.<sup>21</sup>

El Ketorolaco tópico al 0.5% en solución oftálmica, aumentó la eficacia del tratamiento láser para reducir el grosor foveal central más de 25% que lo observado en los pacientes tratados con placebo.<sup>25</sup> Si bien la población de estudio la constituyeron pacientes diabéticos tipo 2 con EMCS tratados con fotocoagulación focal, esto nos da la pauta para evaluar la respuesta del grosor foveal central y la función visual en pacientes tratados con fotocoagulación panretiniana comparados con placebo.

### **Tomografía de Coherencia Óptica**

La Tomografía de Coherencia Óptica (Optical Coherence Tomography-OCT) es una técnica de diagnóstico por imagen, que permite obtener imágenes tomográficas de tejidos biológicos con una elevada resolución. Se caracteriza por la realización de cortes transversales micrométricos mediante la luz sobre el tejido a estudiar. El funcionamiento de la OCT es similar al del ecógrafo, con la diferencia de que en el primero se utiliza luz en lugar de ondas acústicas. Emplea un instrumento óptico de precisión informatizado capaz de obtener imágenes de alta resolución de 10 a 20 micras.

La OCT es especialmente útil en oftalmología, dada la facilidad con que la luz alcanza las estructuras oculares en el segmento anterior y posterior. La ventaja en su aplicación en oftalmología es que la luz incide de forma directa sobre el tejido, sin la necesidad de utilizar un transductor. Para ello se precisa un medio óptico suficientemente transparente que permita obtener una señal detectable.<sup>26, 30</sup>

Es una prueba de no contacto en la que el paciente debe mirar un punto de fijación externo o interno.

A pesar de que la OCT se emplea cada vez más para el estudio del segmento anterior y de la papila en glaucoma, la retina y, específicamente, la mácula, sigue siendo su principal aplicación. Las imágenes tomográficas obtenidas permiten el diagnóstico de patologías difíciles de identificar oftalmoscópicamente, pero, además, la capacidad de explorar la misma zona de la retina en diferentes ocasiones hace posible su monitorización.<sup>27</sup>

La OCT se basa en el interferómetro de Michelson y la interferometría está basada en un principio análogo al de la ultrasonografía, pero que sustituye las ondas acústicas por haces de luz. Hay que recordar que la velocidad de la luz es casi un millón de veces mayor que la del sonido, siendo esta diferencia la que permite medir estructuras y distancias en la escala de hasta 10 micras (en contraste con la escala de 100 micras característica del ultrasonido).

En OCT, un rayo de luz es dirigido al tejido del cual se debe obtener la imagen y la estructura interna es medida de forma no invasiva, midiendo el retraso en el eco de la luz al ser reflejado de las microestructuras. Se consigue realizando medidas axiales sucesivas en diferentes posiciones transversas. La información final es mostrada como una imagen topográfica bidimensional.<sup>26, 28</sup>

La luz se propaga a una velocidad que varía en función del medio en que se encuentra. El interferómetro de Michelson está compuesto por una fuente de luz, un divisor de haces, un espejo de referencia y un detector. El primero es un láser de diodo que emite un haz luminoso de banda ancha en el espectro infrarrojo (820 a 830 nm). Este haz se divide en dos haces en el divisor, uno de los cuales irá dirigido al espejo de referencia, que se encuentra a una distancia conocida, y el otro a la retina. Después se compara la luz reflejada desde la retina con la luz reflejada por el espejo de referencia y, cuando ambos reflejos coinciden en el tiempo, se produce el fenómeno de interferencia, que es captado por el detector.

Como se conoce la distancia a que se encuentra el espejo de referencia, se puede determinar a la que está la estructura de la retina que ha generado un reflejo que coincide con el reflejo que proviene del espejo de referencia. Se realiza una gráfica con las diferentes

distancias recibidas por el fenómeno de interferencia y se obtiene una imagen en sentido axial (A-scan). El registro repetido de múltiples A-scan contiguos y su alineación apropiada permite construir una imagen bidimensional (la tomografía).<sup>29, 30</sup>

Cada A-scan abarca una profundidad de 2 mm y se compone de 500 a 1024 puntos, según el equipo. En cada barrido se pueden hacer entre 100 y 512 A-scan, aunque algunos protocolos para barrido rápido de la mácula o de la papila, se componen de un total de 768 A-scan, distribuidos en seis tomogramas radiales, es decir, 128 A-scan por cada tomograma radial.

Una imagen tomográfica individual está compuesta por un total de puntos que fluctúa entre 50.000 y 524.288, según el modelo del equipo utilizado, el protocolo y las características del barrido. La resolución transversal calculada es de aproximadamente 20 micras y está en relación no sólo con el número de A-scan por tomograma, sino también con la longitud de éstos; en consecuencia, un mayor número de A-scan distribuidos en una menor longitud generará la mayor resolución transversal posible.<sup>29</sup>

Un dato a tener en cuenta es que la técnica está limitada por opacidades de los medios oculares, como la hemorragia vítrea, catarata o turbidez vítrea. Pero no está afectado por aberraciones oculares o pupila poco dilatada. Cada medida longitudinal muestra el comportamiento de una porción de tejido frente a un haz de luz y se expresa en función de la reflectividad presente. La observación de una reflectividad anómala intrarretiniana suele deberse a cambios en las propiedades ópticas de los tejidos. Así, la presencia de hemorragias, exudados lipídicos, procesos inflamatorios o tejido cicatricial suele producir un aumento de reflectividad (colores blanco y rojo en la representación arbitraria empleada en OCT). Cuando éstos son muy densos, se produce una atenuación de la señal lumínica que proviene de los tejidos subyacentes, apareciendo una sombra posterior, semejante a la observada cuando se emplea ecografía ultrasónica. La baja reflectividad de la luz (colores arbitrarios fríos, como verde, azul o negro) expresa poca o nula resistencia de los tejidos al paso de luz por edema o cavidades quísticas. El fluido seroso es ópticamente transparente y aparece como una zona oscura en la OCT.<sup>31</sup>

La prueba de mapeo rápido macular de la OCT, integra un mapa topográfico de grosor retiniano (en  $\mu\text{m}$ ) en tres círculos concéntricos de 1, 3 y 6 mm, dividido en nueve campos, determina también el grosor del punto central (GPC), definido como la intersección de seis rastreos lineales que pasan por el centro de la fóvea. El grosor del subcampo central (GSC) mide el espesor de una zona circular de 1 000  $\mu\text{m}$  concéntrica al centro foveal. También determina el volumen macular, que representa el grosor de 6 mm retinianos concéntricos al punto central.

El mapa rápido macular mide el GPC en micras y el volumen macular en milímetros cúbicos.

En la población diabética mexicana sin evidencia de retinopatía, se ha encontrado un promedio de GPC de  $157.76 \mu\text{m} \pm 16.31$ .<sup>32</sup>

Krzystolyk et al.,<sup>33</sup> identificaron como un cambio clínicamente significativo a una modificación del GPC  $>17\%$  y a una modificación del GSC  $>11\%$ ; también identificaron que un cambio del volumen macular es clínicamente significativo cuando supera  $3\%$ . Se reporta que existe variabilidad interobservador en la medición del grosor retiniano pero que el volumen macular es independiente del observador y directamente comparable.



### **3. JUSTIFICACIÓN**

Uno de los principales eventos adversos que se presenta posterior a la fotocoagulación panretiniana como tratamiento estándar de la retinopatía diabética proliferativa es el incremento del grosor foveal, como consecuencia de la cascada inflamatoria.

La inhibición de este factor, a expensas de un fármaco antiinflamatorio tópico como el Ketorolaco al 0.45%, podría prevenir y/o disminuir el aumento del grosor foveal, así como la pérdida visual asociada y de esta forma rehabilitar al paciente de forma más temprana.

#### **4. HIPÓTESIS**

Hipótesis de trabajo: El grosor del punto central posterior a la fotocoagulación panretiniana, es al menos 17% menor en ojos con tratamiento a base de Ketorolaco 0.5% tópico que los ojos no tratados.

Hipótesis nula: El grosor del punto central posterior a la fotocoagulación panretiniana, no es al menos 17% menor en ojos con tratamiento a base de Ketorolaco 0.5% tópico que los ojos no tratados.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo general**

- Determinar la eficacia del Ketorolaco tópico en la reducción del grosor del punto central en pacientes tratados con fotocoagulación panretiniana.

### **5.2 Objetivo específico**

- Identificar el efecto de Ketorolaco 0.5% tópico comparado contra placebo para tratar el incremento del grosor del punto central en ojos tratados con fotocoagulación panretiniana.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 Tipo de Estudio**

Experimental, comparativo, prospectivo, longitudinal y analítico.

### **6.2 Criterios de Selección de la Muestra**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes programados para Fotocoagulación panretiniana
- Diabetes Mellitus tipo 2 con cualquier tiempo de evolución
- Edad de 35 a 80 años
- Cualquier sexo
- Retinopatía diabética proliferativa
- Firma del Consentimiento informado

#### **Criterios de no inclusión**

- Edema macular clínicamente significativo o cualquier otra maculopatía
- Tratamiento con fotocoagulación focal o panretiniana previa
- Cirugía ocular previa en los últimos 4 meses
- Pacientes con tratamiento antiinflamatorio tópico o sistémico en los últimos 7 días
- Hipersensibilidad a Antiinflamatorios tópicos no esteroides
- Pacientes con historia de trauma ocular, infección o inflamación ocular o alteración en el sistema de drenaje nasolagrimal en los últimos 3 meses
- Enfermedad corneal
- Discrasias sanguíneas
- Mujeres en embarazo o lactancia
- No firmar el consentimiento informado

### **Criterios de exclusión**

- Opacidad de medios que impida la realización de un mapa macular con adecuada calidad después de la segunda medición
- Miopía > -6.00 dioptrías
- Engrosamiento del vítreo posterior, tracción del vítreo sobre la mácula, y otras enfermedades retinianas al momento del tratamiento
- Suspensión del tratamiento farmacológico después de la segunda medición
- Inasistencia después de la segunda medición
- Evento adverso al fármaco
- Insuficiencia Renal

### **Criterios de eliminación**

- Opacidad de medios que impida la realización de un mapa macular con adecuada calidad después de la primera medición
- Suspensión del tratamiento farmacológico después de la primera medición
- Paciente no cooperador en la realización del estudio
- Errores de medición en el mapa macular
- Pacientes que no acudan a cualquiera de las 3 mediciones (previo al tratamiento, 1 y 3 semanas después del tratamiento)
- Retiro voluntario del consentimiento informado
- Desarrollo de cualquier enfermedad macular o patología ocular después de la primera medición

### 6.3 Variables

- Variable Independiente: Tratamiento tópico
  - Definición conceptual: Fármaco aplicado en el fondo de saco conjuntival cada 6 horas, durante 3 semanas posterior a la fotocoagulación panretiniana en el ojo tratado.
  - Definición operativa: Fármaco aplicado en el fondo de saco conjuntival cada 6 horas, durante 3 semanas posterior a la fotocoagulación panretiniana en el ojo tratado.
  - Tipo de variable: Cualitativa
  - Escala de medición: Nominal
  - Unidad de medición: Ketorolaco, Placebo
  
- Variable Dependiente: Grosor del punto central
  - Definición conceptual: Grosor retiniano promedio en el punto de intersección de seis mediciones radiales que pasan por el centro foveal mediante OCT.
  - Definición operativa: Grosor retiniano promedio en el punto de intersección de seis mediciones radiales que pasan por el centro foveal mediante OCT.
  - Tipo de variable: Cuantitativa
  - Escala de medición: Continua
  - Unidad de medición: Micras
  
- Variable Dependiente: Volumen macular
  - Definición conceptual: Determinado por OCT
  - Definición operativa: Determinado por OCT
  - Tipo de variable: Cuantitativa
  - Escala de medición: Continua
  - Unidad de medición: Milímetros cúbicos

- Variable Dependiente: Capacidad visual
  - Definición conceptual: Grado de función visual corregida con auxiliares, de acuerdo a la cartilla de visión del ETDRS
  - Definición operativa: Grado de función visual corregida con auxiliares, de acuerdo a la cartilla de visión del ETDRS
  - Tipo de variable: Cuantitativa
  - Escala de medición: Continua
  - Unidad de medición: Equivalente decimal

#### **6.4 Tamaño de la muestra**

Se trabajará con un nivel de significancia de 95%, una potencia de 80%. Así mismo se buscará que la intervención reduzca el valor de la variable en estudio (grosor del punto central) en al menos 17% más del promedio reportado para pacientes sin tratamiento antiinflamatorio tópico.

#### **6.5 Análisis Estadístico**

- Se identificó el grosor del punto central previo al tratamiento, a la semana y a las 3 semanas posteriores al tratamiento.
- Se calcularon promedio e intervalos de confianza para cada uno de los grupos.
- Los promedios de las variables se compararon mediante t de student para muestras pareadas.

## 7. RESULTADOS

Se evaluaron 60 ojos de 34 pacientes, con edad entre 35 y 80 años (promedio 56.4 años, D.E  $\pm$  9.8); del total de los pacientes, 39 ojos correspondieron al género femenino (65%).

El tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus varió de 3 a 27 años (media 17.0, D.E  $\pm$  6.2). 60 ojos con diagnóstico de Retinopatía Diabética Proliferativa (100%).

32 de todos los pacientes tenían diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica (53.3%). 9 pacientes además contaban con diagnóstico de Dislipidemia (15%).

El promedio de la capacidad visual previa al tratamiento de fotocoagulación panretiniana fue de 0.54 (D.E  $\pm$  0.1); de 0.58 (D.E  $\pm$  0.2) a la primera semana y de 0.74 (D.E  $\pm$  0.2) a la tercera semana después del tratamiento en el grupo 1. Mientras que el promedio de la capacidad visual previa al tratamiento fue de 0.56 (D.E  $\pm$  0.2); de 0.49 (D.E  $\pm$  0.1) a la primera semana y de 0.56 (D.E  $\pm$  0.1) a la tercera semana después del tratamiento en el grupo 2.

Se aplicaron de 900 a 1000 disparos (media 940  $\pm$  110.22), con una potencia de 200 a 280mW (media 217.69  $\pm$  30.59) y un diámetro de 200 micras. No existió ningún evento adverso como consecuencia de la aplicación del tratamiento tópico.

Previo al tratamiento, el GPC tuvo una variación de 157 a 254  $\mu$ m (media 187.6, D.E  $\pm$  23.4); el volumen macular tuvo una variación de 5.7 a 8.8 (media 7.0, D.E  $\pm$  0.7). Después del tratamiento con fotocoagulación, se aleatorizaron los ojos en dos grupos.

En el grupo 1 se asignaron 30 ojos y en el grupo 2, 30 ojos. Las características de los grupos se muestran en el cuadro I.



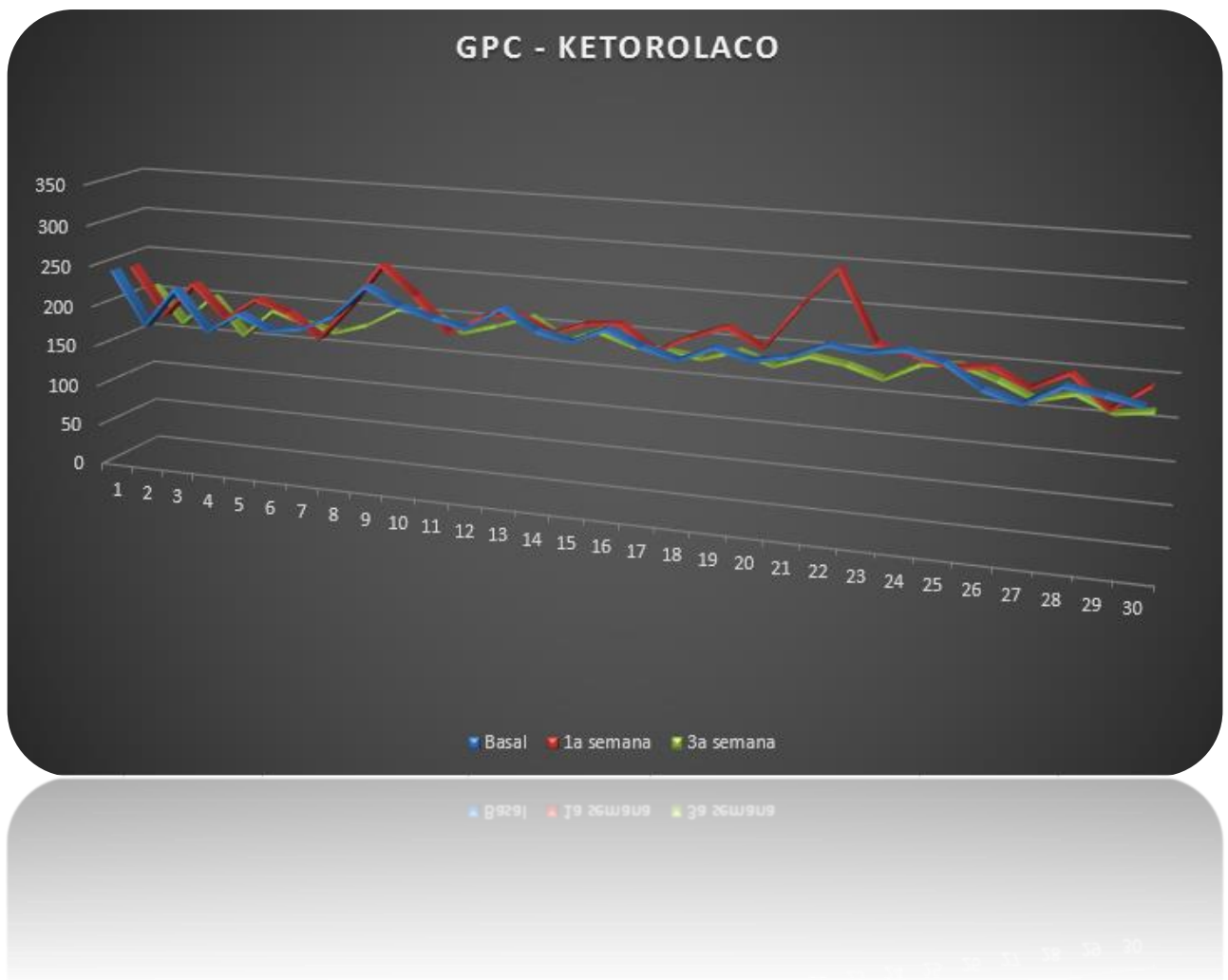
Cuadro I. Comparación de las características oculares entre los grupos de tratamiento antes de la intervención

<b>VARIABLE</b>	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>
<i>GPC</i>	208.8 ± 18.7	190.7 ± 24.8
<i>Volumen Macular</i>	7.6 ± 0.5	7.2 ± 0.7
<i>Capacidad Visual</i>	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2

### Grupo 1: Ketorolaco

El GPC tuvo un promedio de  $208.8 \pm 18.8$  antes del tratamiento, que cambió a  $212.5 \pm 27.8$  a la semana y a  $181.6 \pm 14.8$  a la tercera semana ( $p < 0.05$ ).

Figura 1. Distribución del Grosor del Punto Central en el grupo de tratamiento 1

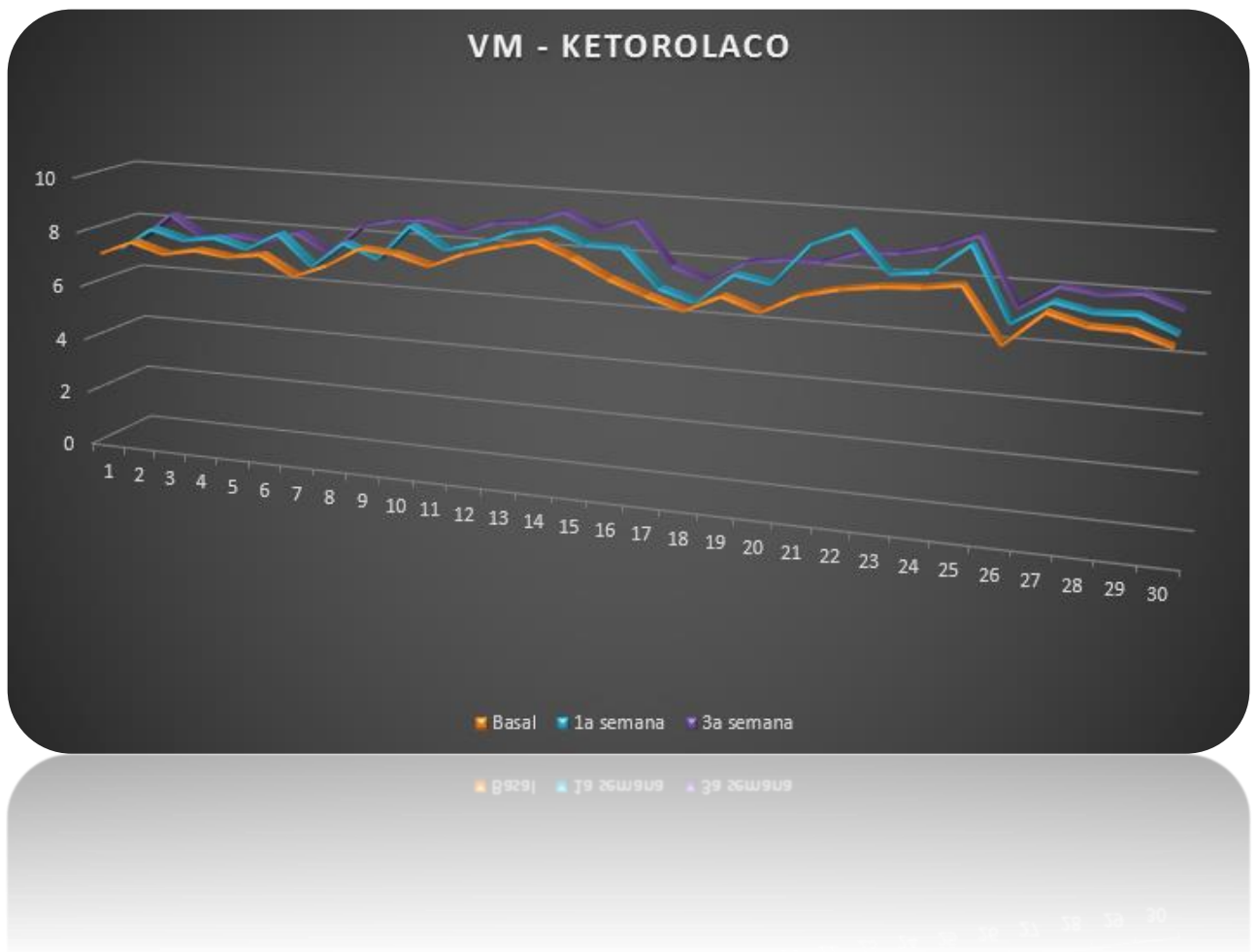


La modificación porcentual del GPC correspondió a 1.7% a la semana y de -13.02% a la tercer semana.

### Grupo 1: Ketorolaco

El Volumen Macular tuvo un promedio de  $7.6 \pm 0.5$  antes del tratamiento, que cambió a  $7.9 \pm 0.7$  a la semana y a  $8.2 \pm 0.6$  a la tercera semana ( $p < 0.05$ ).

Figura 2. Distribución del Volumen Macular en el grupo de tratamiento 1

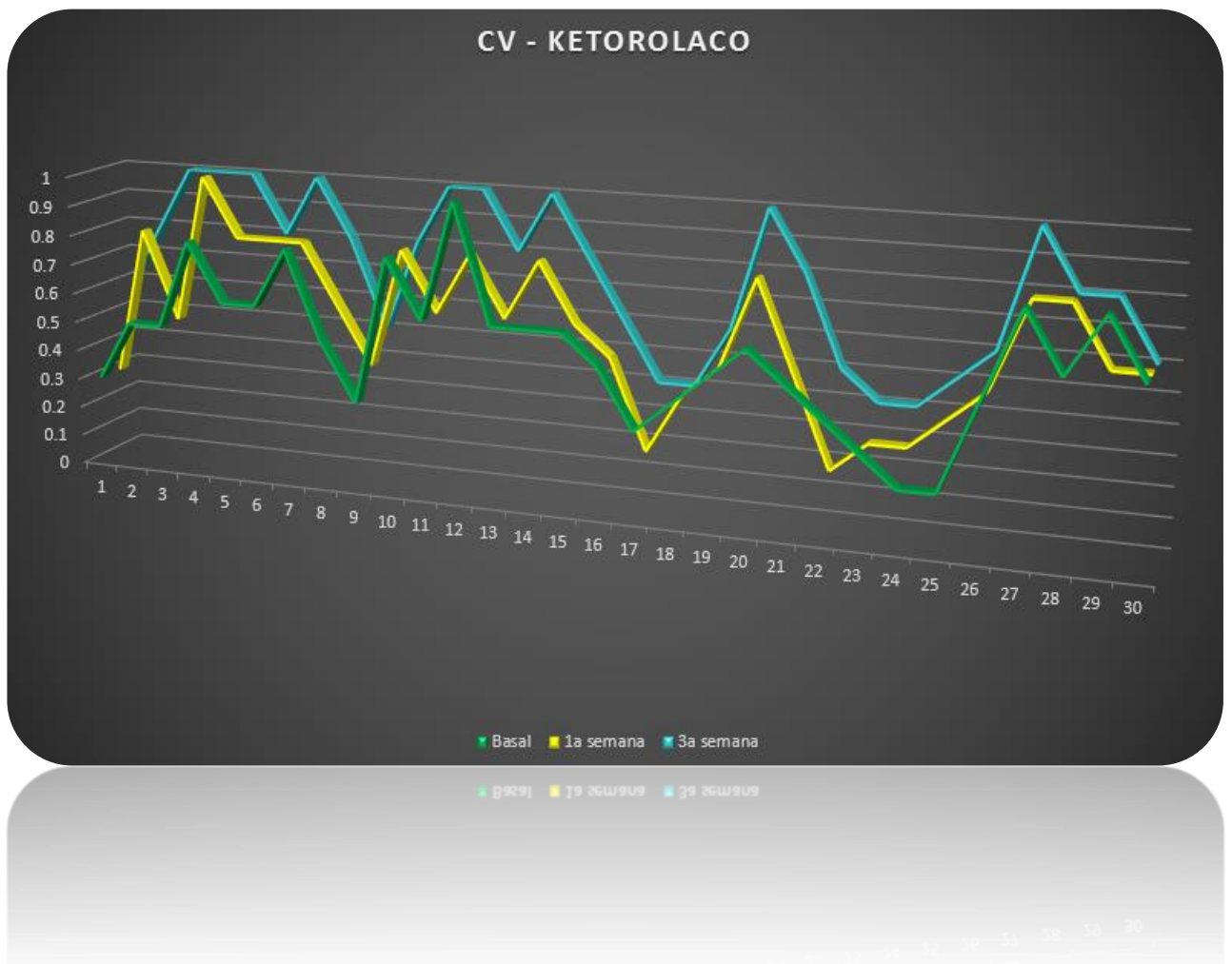


La modificación porcentual del VM correspondió a 3.9% a la semana y de 7.8% a la tercera semana.

### Grupo 1: Ketorolaco

La Capacidad Visual tuvo un promedio de  $0.5 \pm 0.19$  antes del tratamiento, que cambió a  $0.5 \pm 0.2$  a la semana y a  $0.7 \pm 0.2$  a la tercera semana ( $p < 0.05$ ).

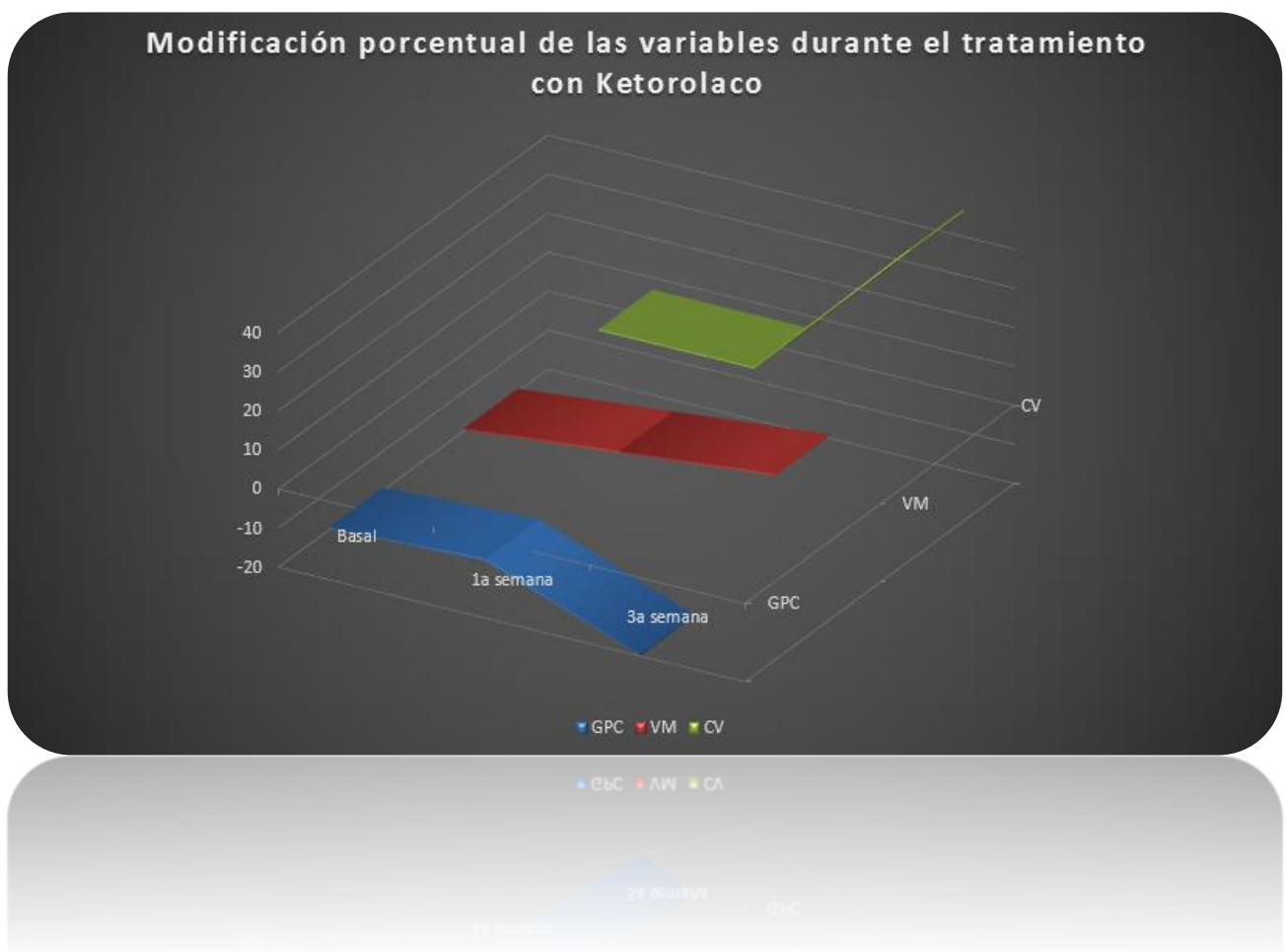
Figura 3. Distribución de la Capacidad Visual en el grupo de tratamiento 1



La modificación porcentual de la Capacidad Visual correspondió a 0% a la semana y de 40% a la tercer semana.

La modificación porcentual de las tres variables en el grupo tratado con Ketorolaco se presenta en la Figura 4.

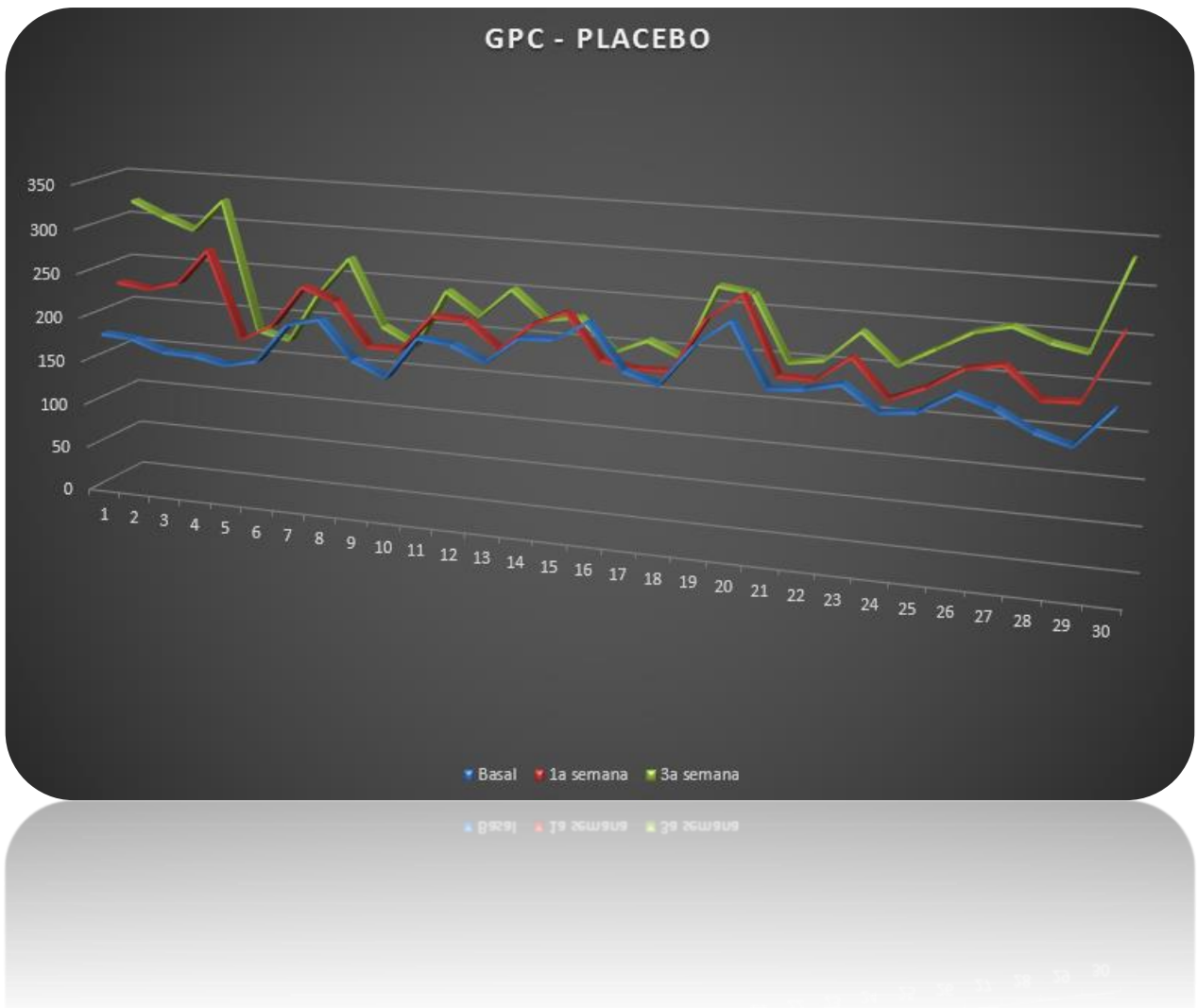
Figura 4. Modificación porcentual de las variables durante el tratamiento con Ketorolaco tópico al 0.5%



## Grupo 2: Polietilenglicol + Propilenglicol

El GPC tuvo un promedio de  $190.7 \pm 24.8$  antes del tratamiento, que cambió a  $213.43 \pm 29.1$  a la semana y a  $236.2 \pm 44.5$  a la tercera semana ( $p < 0.05$ ).

Figura 5. Distribución del Grosor del Punto Central en el grupo de tratamiento 2

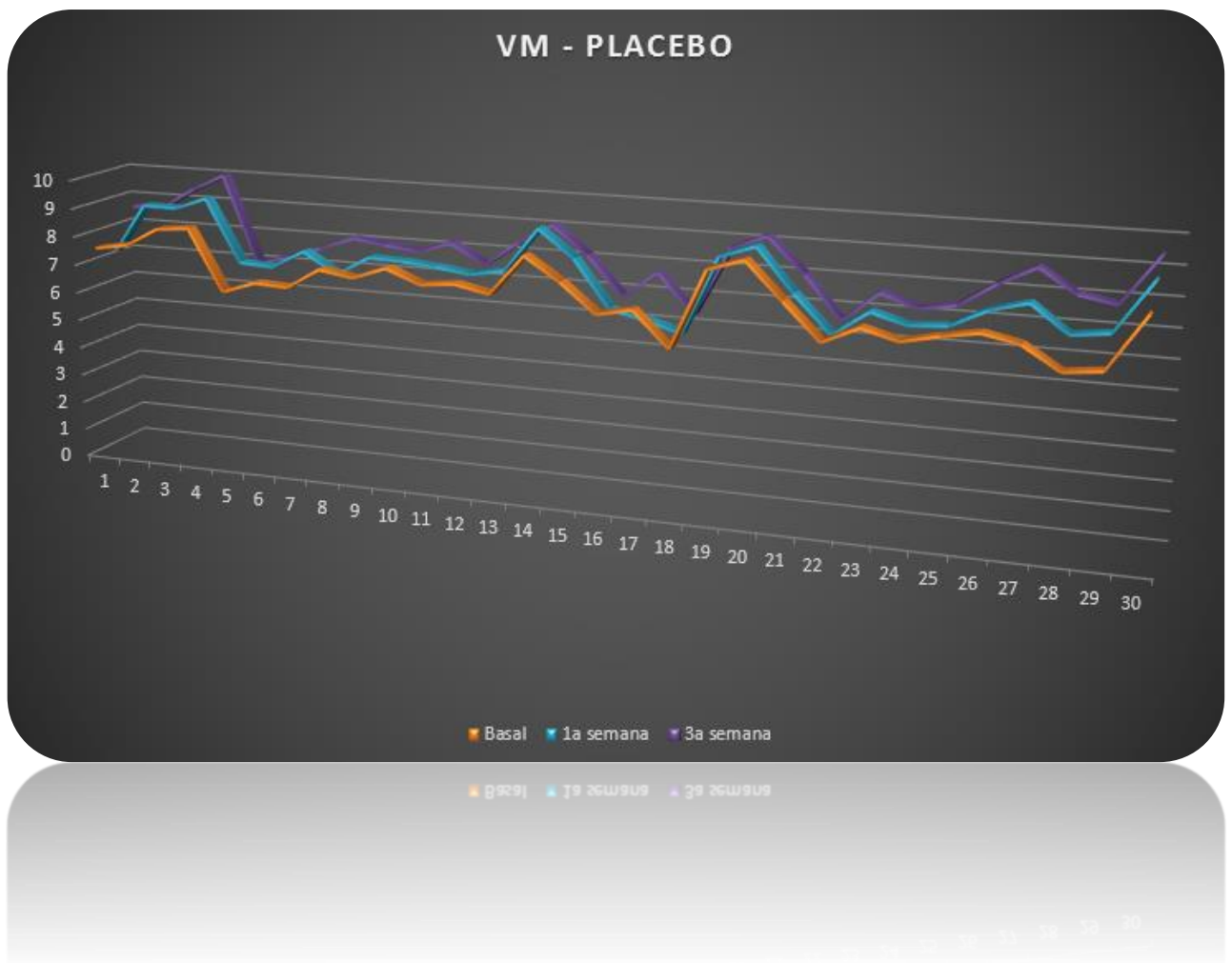


La modificación porcentual del GPC correspondió a 11.9% a la semana y de 23.85% a la tercer semana.

## Grupo 2: Polietilenglicol + Propilenglicol

El Volumen Macular tuvo un promedio de  $7.2 \pm 0.7$  antes del tratamiento, que cambió a  $7.6 \pm 0.9$  a la semana y a  $8.0 \pm 0.8$  a la tercera semana ( $p < 0.05$ ).

Figura 6. Distribución del Volumen Macular en el grupo de tratamiento 2

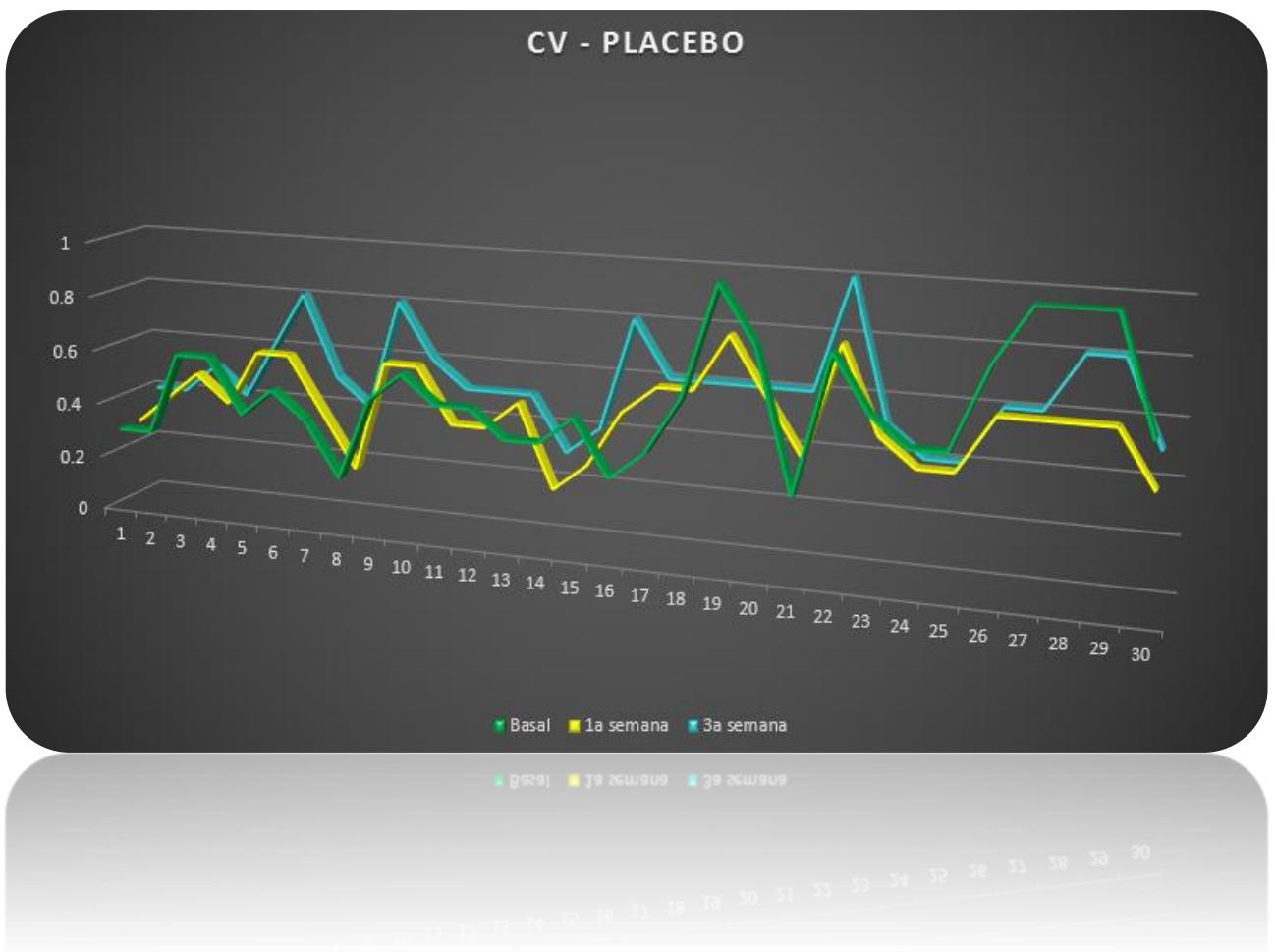


La modificación porcentual del VM correspondió a 5.5% a la semana y de 11.1% a la tercera semana.

## Grupo 2: Polietilenglicol + Propilenglicol

La Capacidad Visual tuvo un promedio de  $0.5 \pm 0.2$  antes del tratamiento, que cambió a  $0.4 \pm 0.1$  a la semana y a  $0.5 \pm 0.1$  a la tercera semana ( $p < 0.05$ ).

Figura 7. Distribución de la Capacidad Visual en el grupo de tratamiento 2

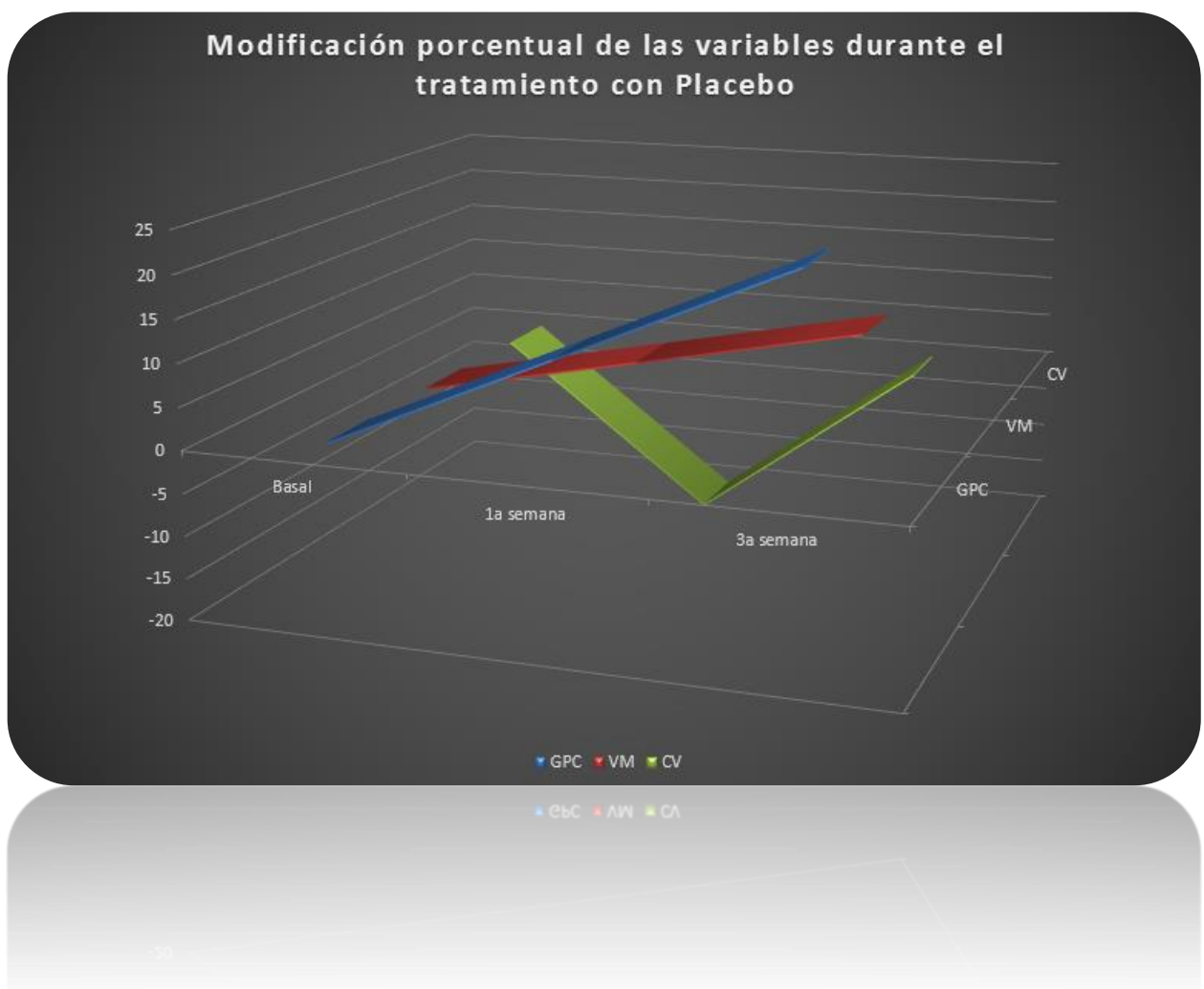


La modificación porcentual de la Capacidad Visual correspondió a 20% a la semana y de 0% a la tercer semana.



La modificación porcentual de las tres variables en el grupo tratado con Placebo se presenta en la Figura 8.

Figura 8. Modificación porcentual de las variables durante el tratamiento con Placebo.



## Comparación entre grupos de tratamiento

El GPC se modificó significativamente durante las mediciones entre los grupos de tratamiento (Cuadro II).

Cuadro II. Modificación del Grosor del Punto Central en los diferentes grupos de tratamiento

<b>Grupo</b>	<b>Basal</b>	<b>1ª semana</b>	<b>3ª semana</b>	<b>Aumento &gt;17%</b>	<b>Disminución &gt;17%</b>
<b>1</b>	208.8 ± 18.8	212.5 ± 27.8	181.6 ± 14.8	0	26.6%
<b>2</b>	190.7 ± 24.8	213.4 ± 29.1	236.2 ± 44.5	53.3%	0

El Volumen Macular aumentó de forma significativa a la primera y en la tercera semana en el grupo 1 y 2 (Cuadro III).

Cuadro III. Modificación del Volumen Macular en los diferentes grupos de tratamiento

<b>Grupo</b>	<b>Basal</b>	<b>1ª semana</b>	<b>3ª semana</b>	<b>Aumento &gt;3%</b>	<b>Disminución &gt;3%</b>
<b>1</b>	7.6 ± 0.5	7.9 ± 0.7	8.2 ± 0.6	76.6	0
<b>2</b>	7.2 ± 0.7	7.6 ± 0.9	8.0 ± 0.8	83.3	0

La Capacidad Visual solamente tuvo un aumento estadísticamente significativo al final del tratamiento en el grupo 1 (Cuadro IV).

Cuadro IV. Modificación de la Capacidad Visual en los diferentes grupos de tratamiento

<b>Grupo</b>	<b>Basal</b>	<b>1ª semana</b>	<b>3ª semana</b>	<b>P</b>
<b>1</b>	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.7 ± 0.2	< 0.05
<b>2</b>	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.3

La modificación total del GPC fue mayor en el grupo 2 de tratamiento, aumentando de forma estadísticamente significativa y disminuyendo de forma por igual significativa en el grupo 1 de tratamiento (Cuadro V).

Cuadro V. Modificación del GPC al inicio y al final entre los diferentes grupos de tratamiento.

<b>Grupo</b>	<b>Basal</b>	<b>Final</b>	<b>Diferencia</b>	<b>Diferencia porcentual (%)</b>
<b>1</b>	208.8 ± 18.8	181.6 ± 14.8	27.2	13.02
<b>2</b>	190.7 ± 24.8	236.2 ± 44.5	-45.5	-23.85

La modificación total del VM fue mayor en el grupo 2, pero no difirió significativamente entre los tratamientos (Cuadro VI).

Cuadro VI. Modificación del VM al inicio y al final entre los grupos de tratamiento.

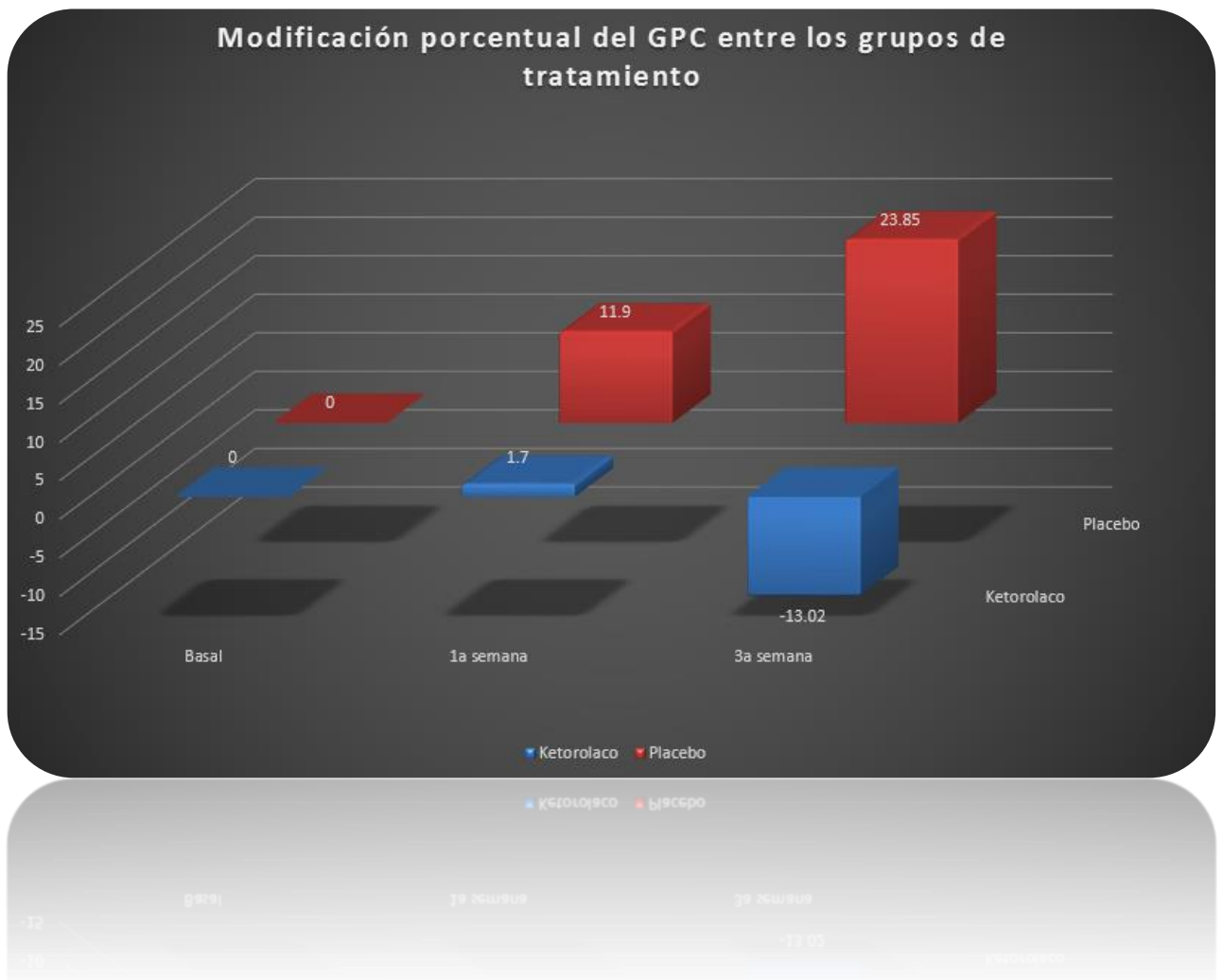
<b>Grupo</b>	<b>Basal</b>	<b>Final</b>	<b>Diferencia</b>	<b>Diferencia porcentual (%)</b>
<b>1</b>	7.6 ± 0.5	8.2 ± 0.6	0.6	7.8
<b>2</b>	7.2 ± 0.7	8.0 ± 0.8	0.8	11.1

La modificación total de la capacidad visual solo fue estadísticamente significativa en el grupo 1 (Cuadro VII).

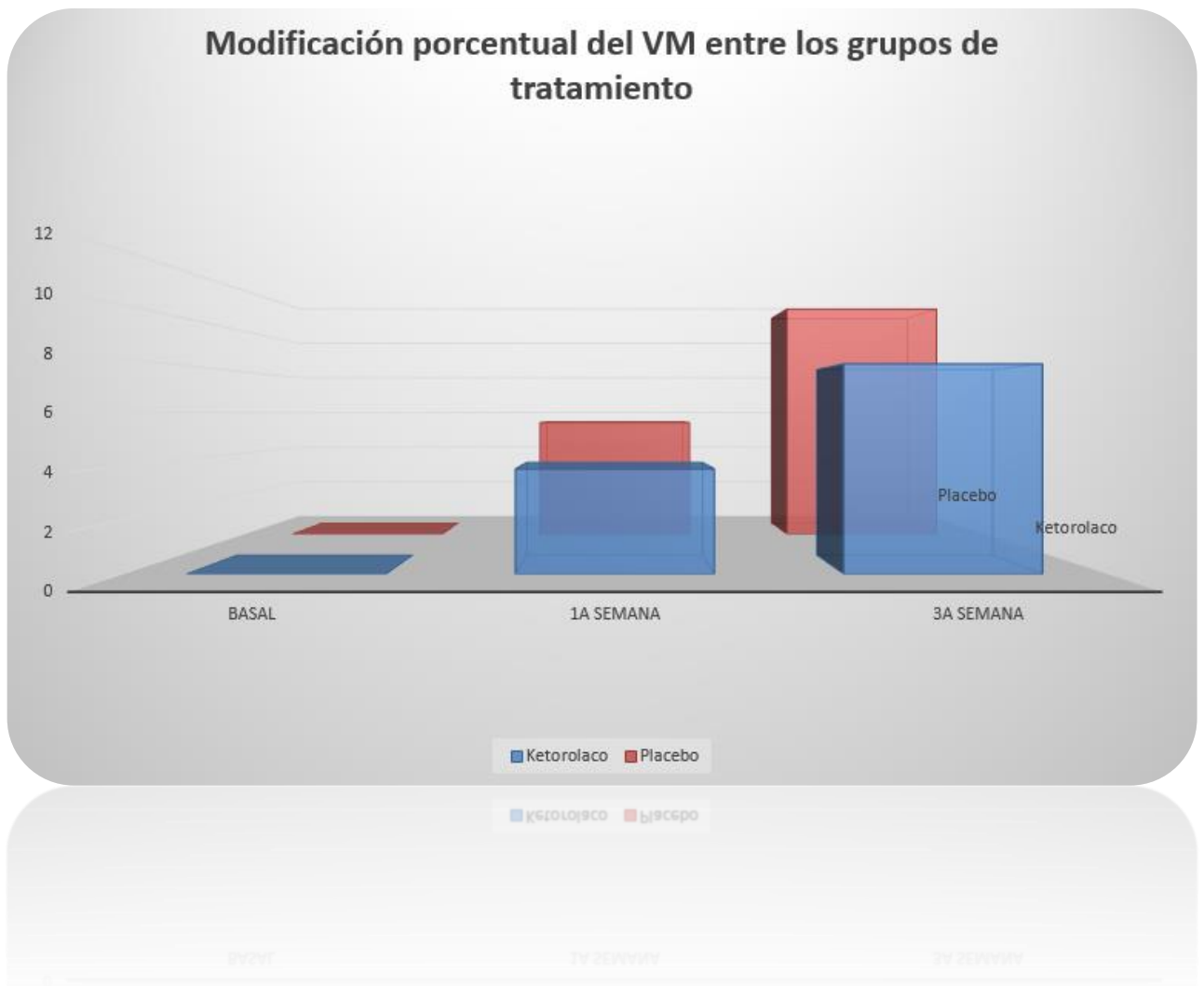
Cuadro VII. Modificación de la CV al inicio y al final entre los grupos de tratamiento.

<b>Grupo</b>	<b>Basal</b>	<b>Final</b>	<b>Diferencia</b>	<b>Diferencia porcentual (%)</b>
<b>1</b>	0.5 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.2	40
<b>2</b>	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0	0

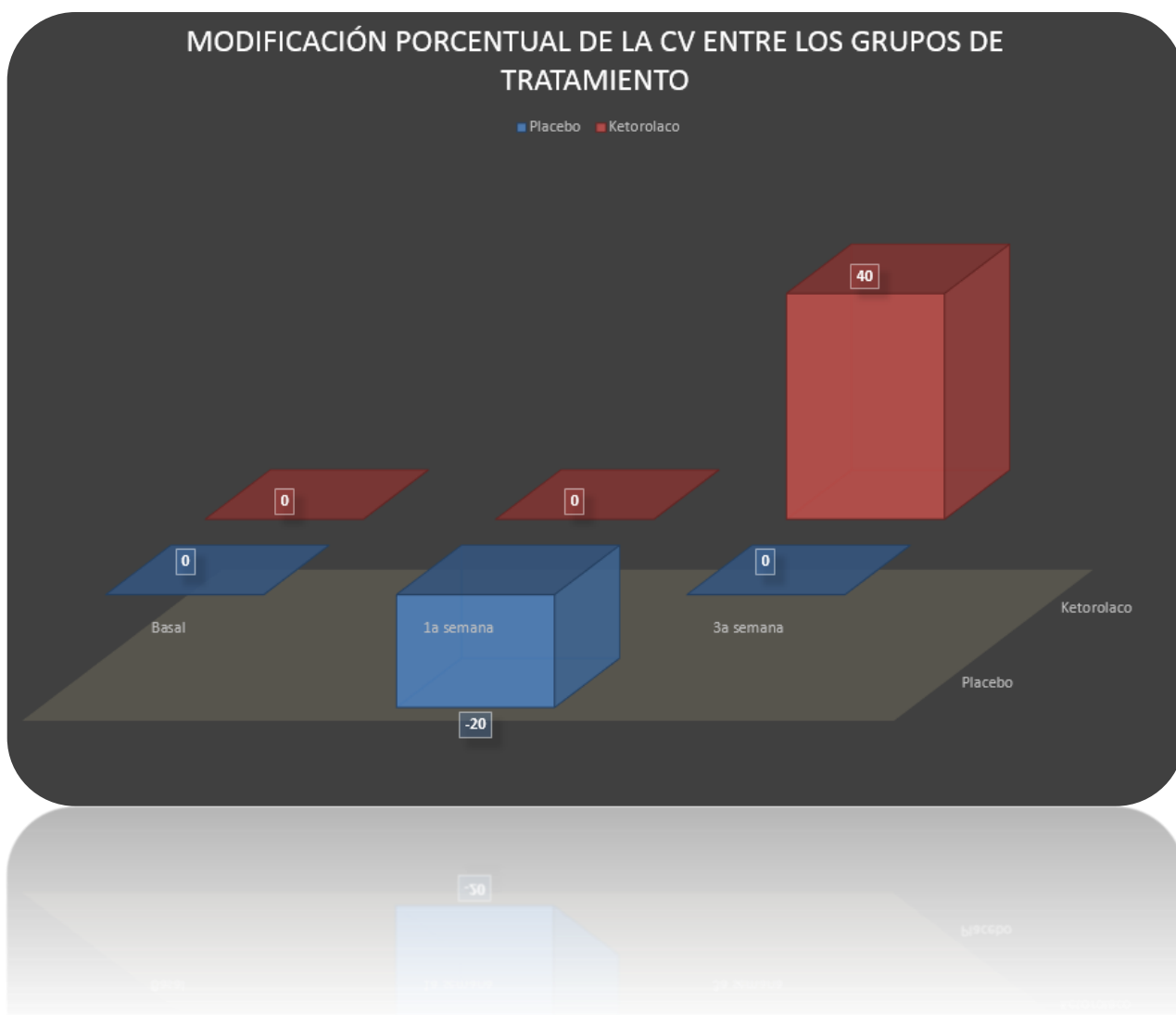
La comparación de la modificación porcentual del GPC entre los grupos de tratamiento se presenta en la figura 9. Al final del periodo de evaluación, existió una disminución estadísticamente significativa de este valor, en el grupo 1 y un incremento estadísticamente significativo en el grupo 2 de tratamiento.



La comparación de la modificación porcentual del VM entre los grupos de tratamiento se presenta en la figura 10. A diferencia que en el GPC, el grupo de pacientes que recibió el antiinflamatorio tópico se observó un incremento a la semana y a la tercera semana de forma estadísticamente significativa, al igual que lo observado en el grupo que recibió placebo.



Las modificaciones porcentuales de la Capacidad Visual se presentan en la figura 11. En el grupo tratado con antiinflamatorio tópico se identificó una mejoría que alcanzó su máximo a la tercera semana. Aunque el grupo tratado con placebo tuvo una disminución significativa en la primera semana de tratamiento, logró recuperarse a su nivel basal, así como mantenerse a la tercera semana de tratamiento.



## 8. DISCUSIÓN

El promedio de edad para nuestra población de estudio fue de  $56.42 \pm 9.8$  años. El promedio en el tiempo de la duración de la diabetes mellitus fue de  $17 \pm 6.2$  años. El género o la duración de la diabetes no fueron factores significativamente influyentes en el resultado visual final. Lo cual indica que esta última variable es gobernada por el tratamiento con láser y cualquier cambio en el grosor macular.

Tres semanas después de aplicar la fotocoagulación panretiniana, en el grupo de tratado con placebo, el promedio del GPC aumentó de forma significativa a la primera semana que persistió a la tercera semana después de recibir el tratamiento.

En el grupo de pacientes tratado con Ketorolaco tópico al 0.5%, el GPC disminuyó en más del 13% a la tercera semana de tratamiento, sin embargo esta cifra no fue estadísticamente significativa.

El cambio en el volumen macular tuvo un incremento mayor al 3%, lo cual es estadísticamente significativo en los dos grupos de tratamiento después de la tercera semana.

La capacidad visual en el grupo tratado con placebo, la mayoría de los ojos (56%) disminuyó en la primera semana de tratamiento, esto último asociado al incremento en el GPC, sin embargo se estabilizó a la tercera semana después de recibir el tratamiento.

En el grupo tratado con Ketorolaco tópico al 0.5%, la mayoría de los pacientes (86%), la capacidad visual se mantuvo a la primera semana de tratamiento y aumentó de forma estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) a la tercera semana de tratamiento. Mientras que el resto de los ojos tratados (14%) se mantuvieron a la par de la capacidad visual basal después de la tercera semana.

McDonald et al, <sup>16,17</sup> reportaron que el 25% de los ojos tratados con PFC perdieron > 2 líneas después de un periodo de seguimiento de 15 meses. El DRS reportó que el 10% de los ojos tenía pérdida visual después de la PFC. Otros estudios han estimado una pérdida



visual en 25 a 43% de los ojos después de la PFC. Sin embargo, muchos de estos estudios incluyeron ojos con edema macular preexistente.

Shimura et al,<sup>19</sup> reportaron que ojos con RDP y sin EMCS, la PFC no afecta la visión post tratamiento en el 85% de los ojos, lo cual es comparable con los hallazgos en nuestro estudio.

Por tanto, ojos con RDP y sin EMCS tratados con Ketorolaco tópico generalmente toleran razonablemente bien el insulto a la barrera hemato – retiniana. Sin embargo, en 60% de los ojos tratados con fotocoagulación panretiniana aumenta el grosor foveal. Aunque no se aplica en el centro foveal, la inflamación que induce la fotocoagulación puede aumentar el grosor de la retina no tratada hasta por 12 meses.<sup>33</sup>

Enfermedades sistémicas asociadas, como la hiperlipidemia, nefropatía diabética, enfermedad carotídea oclusiva y anemia, así como otros factores locales, por ejemplo, un status post catarata y/o uveítis coexistente, han sido reportadas como causa de una respuesta exudativa mayor después de la PFC, y por ende mayor edema macular y pérdida visual.<sup>15</sup>

En la presente serie, los ojos en el grupo de tratamiento con placebo que presentaron pérdida visual  $\geq 2$  líneas a la primera semana de tratamiento (56%) tenían comorbilidades asociadas, incluyendo hipertensión (100%), dislipidemia (53%). La causa más común de pérdida visual fue edema macular, visto en el 90% de los casos de este grupo de estudio. 2 del total de los ojos con pérdida visual en este grupo (10%) desarrollaron hemorragia vítrea después de la segunda evaluación post tratamiento.

La pérdida visual después de la PFC también fue estudiado por McDonald et al,<sup>16,17</sup> en donde las principales causas fueron edema macular (32%), seguido de hemorragia vítrea (23%), desprendimiento de retina traccional (14%), membrana epirretiniana (9%), isquemia macular (7%), catarata y glaucoma neovascular (5%).

## **9. CONCLUSIÓN**

La PFC puede causar pérdida visual temporal en la fase temprana post láser. Esta respuesta puede ser en la primera semana después de recibir el tratamiento, sin embargo puede normalizarse después de la tercera semana después del tratamiento. Estos cambios se encuentran asociados con la falta de incremento en el GPC, en pacientes tratados con terapia antiinflamatoria tópica, lo cual a su vez se traduce en un periodo precoz de rehabilitación visual.

Con esto se concluye que Ketorolaco tópico al 0.5% fue más eficaz que placebo para reducir el grosor del punto central en pacientes tratados con fotocoagulación panretiniana e indirectamente incrementar la agudeza visual.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Wild S et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27:1047-1053.
2. Barría von-Bischhoffshausen et al. Guía practica clínica de retinopatía diabética para Latinoamérica 2011, 10 – 30.
3. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la retinopatía diabética. México: Secretaría de Salud; 2009, 8 – 30.
4. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100: 862:867.
5. Klein R, Klein BE, Scot EM, Cruickashanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105:1801-1815
6. Neil M. Bressler et al. Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 2011;365:1520-6.
7. American Academy of Ophthalmology, Retina Panel. Diabetic Retinopathy. Preferred practice patterns. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2008. p. 13.
8. Alexander J. Brucker et al. An Observational Study of the Development of Diabetic Macular Edema Following Panretinal (Scatter) Photocoagulation (PRP) Given in 1 or 4 Sitzings. *Arch Ophthalmol*. 2009 February ; 127(2): 132–140.
9. Jennings PE, MacEwen CJ, Fallon TJ, Scott N, Haining WM, Belch JJ. Oxidative effects of laser photocoagulation. *Free Radic Biol Med* 1991; 11:327-330.
10. Dharma S, Bazan HE, Peyman GA, Atef MS. Production of platelet-activating factor in photocoagulated retinas. *Curr Eye Res* 1991; 10:1031-1035.
11. 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;43:1204-1209.

12. Matsuo Y, Kihara T, Ikeda M, Ninomiya M, Onodera H, Kogure K. Role of neutrophils in radical production during ischemia and reperfusion of the rat brain: effect of neutrophil depletion on extracellular ascorbyl radical formation. *J Cereb Blood Flow Metab.* Nov 1995; 15 (6): 941-947.
13. Ghezzi P, Dinarello CA, Bianchi M, Rosandich ME, Repine JE, White CW. Hypoxia increases production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human mononuclear cells. *Cytokine.* May 1991;3 (3): 189-194.
14. Akopov S, Sercombe R, Seylaz J. Cerebrovascular reactivity: role of endothelium/platelet/leukocyte interactions. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* Spring 1996; 8 (1): 11-94.
15. Soman et al. Effect of panretinal photocoagulation on macular morphology and thickness in eyes with proliferative diabetic retinopathy without clinically significant macular edema. *Clinical Ophthalmology* 2012;6 2013–2017
16. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina.* 1985; 5:5–10.
17. McDonald HR, Schatz H. Visual loss after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1985; 92: 388–393.
18. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of DRS findings. *Ophthalmology.* 1978; 85:82–106.
19. 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; 110:2386–2394.
20. Schoenberger et al., Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Retinal Disease. *International Journal of Inflammation.* Volume 2013, Article ID 281981.
21. Ruso et al., Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Macular Edema. *Mediators of Inflammation.* Volume 2013, Article ID 476525, 11 pages
22. S. J. Kim, A. J. Flach, and L. M. Jampol, “Nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology,” *Survey of Ophthalmology*, Vol. 55, no. 2, pp. 108–133, 2010.

23. M. Ahuja, A. S. Dhake, S. K. Sharma, and D. K. Majumdar, "Topical ocular delivery of NSAIDs," *AAPS Journal*, vol. 10, no. 2, pp. 229–241, 2008.
24. T. Walters, M. Raizman, P. Ernest, J. Gayton, and R. Lehmann, "In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac," *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 33, no. 9, pp. 1539–1545, 2007.
25. Lima – Gómez V. Efecto de ketorolaco tópico en la reducción del grosor retiniano, en pacientes tratados con fotocoagulación por edema macular diabético. *Rev Mex Oftalmol*; Enero-Febrero 2008; 82(1):28-33.
26. Griño et al., Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) Funcionamiento y utilidad en patología macular 2012. *Gaceta óptica*.
27. Thomas D, Duguid G. OCT: a review of the principles and contemporary uses in retinal investigation. *Eye* 2004;18:561-570.
28. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS et al. Topography of diabetic macular edema with OCT. *Ophthalmology* 1998;105:360-370.
29. Abengoechea. Tomografía de coherencia óptica. *Oftalmología Práctica*, 14:28-44.
30. Técnicas Diagnósticas en oftalmología. Año 2003. Prous Science, SA. Capítulo Segmento Posterior.
31. Vela et al., Tomografía de coherencia óptica en la patología retiniana. 2011. *S.I.O.V.O*
32. Lima – Gómez V. Comparación del grosor macular con y sin edema en pacientes diabéticos mexicanos. *Rev Mex Oftalmol*. 2007; 81: 214 – 218.
33. Lima – Gómez V. Efecto de la fotocoagulación focal sobre el grosor del punto central en edema macular diabético. *Cir Cir* 2011;79:395-401.