



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN HOSPITAL “NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” I. A. P.
SEGMENTO ANTERIOR / CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

**CUANTIFICACIÓN DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN
HUMOR ACUOSO EN PACIENTES CON DIABETES POSTERIOR
A FACOEMULSIFICACIÓN CON EL USO DE NEPAFENACO
0.1%**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO OFTALMÓLOGO

PRESENTA

DR. RAMIRO MIGUEL ESPINOSA ESTÉVEZ

ASESORES DE TESIS:

DRA. CRISTINA MENDOZA VELÁSQUEZ

M. en C. ATZIN ROBLES CONTRERAS



CD. MÉXICO, D. F., FEBRERO 20171



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.

Datos de Identificación

I. De la Unidad

Fundación Hospital “Nuestra Señora de la Luz”, I.A.P.

II. De la Investigación

Cuantificación de citocinas proinflamatorias en humor acuoso en pacientes con diabetes posterior a facoemulsificación con el uso de nepafenaco 0.1%

Dra. Cristina Mendoza Velásquez

Médico adscrito al departamento de Segmento Anterior Fundación Hospital “Nuestra Señora de la Luz”, I.A.P.

M. en C. Atzin Robles Contreras

Investigador titular en Centro de Investigación Biomédica Fundación Hospital “Nuestra Señora de la Luz”, I.A.P.

Dra Adriana Saucedo Castillo

Profesor titular ante la UNAM y Jefe de Enseñanza e Investigación Fundación Hospital “Nuestra Señora de la Luz”, I.A.P.

Dr. Alejandro Babayán Sosa

Profesor titular ante la UNAM, Médico adscrito al departamento de Córnea y Cirugía Refractiva y Subdirector médico Fundación Hospital “Nuestra Señora de la Luz”, I.A.P.

Dr. Jaime Lozano Alcázar

Director médico Fundación Hospital “Nuestra Señora de la Luz”, I.A.P.

DRA. CRISTINA MENDOZA VELÁSQUEZ
MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE SEGMENTO ANTERIOR
FUNDACION HOSPITAL “NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” I.A.P.

M. en C. ATZIN ROBLES CONTRERAS
INVESTIGADOR TITULAR EN CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
FUNDACION HOSPITAL “NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” I.A.P.

DRA. ADRIANA SAUCEDO CASTILLO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
FUNDACIÓN HOSPITAL “NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” I.A.P.

DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA
PROFESOR TITULAR UNAM
FUNDACIÓN HOSPITAL “NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” I.A.P.

ÍNDICE

Resumen	5
Marco teórico	6
Planteamiento del Problema.....	9
Justificación	9
Pregunta de Investigación	10
Hipótesis	10
Objetivo	10
Material y métodos.....	11
Metodología Operacional	12
Resultados.....	14
Discusión	16
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	19

RESUMEN

OBJETIVO: Cuantificar citocinas proinflamatorias en humor acuoso en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) sometidos a cirugía de facoemulsificación no complicada con el uso de nepafenaco al 0.1%. Así como el grosor central foveal por medio de topografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD, por sus siglas en inglés).

MÉTODOS: Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y analítico. Se evaluaron 51 pacientes (51 ojos) con diagnóstico de diabetes mellitus con adecuado control metabólico sin presencia de enfermedad proliferativa retiniana y catarata, se les realizó facoemulsificación e inserción de lente intraocular en bolsa capsular, 5 días previos a la intervención quirúrgica se prescribió nepafenaco al 0.1% tópico (NEVANAC®), durante el procedimiento quirúrgico se tomó muestra de humor acuoso (0.1-0.2 mL) previa aprobación del paciente con consentimiento informado. Se cuantificó la concentración de citocinas proinflamatorias de dicho humor acuoso (IL-8, IL-1b, IL-6, IL-10, FNT, IL-12p70) por medio del Kit CBA (Cytometric Bead Array, BD Biosciences) en el Centro de Investigación Biomédicas (CIB) de la Fundación Nuestra Señora de la Luz I.A.P.. Así mismo previo a la cirugía se realizó una OCT-SD, a la semana y a las 4 semanas, para evidenciar la presencia de edema macular cistoideo pseudofáquico (EMC). La presencia de EMC se definió como el incremento de más de 270 micras de grosor central macular (GCM) por medio de OCT-SD.

RESULTADOS: Un total de 51 pacientes (51 ojos) de pacientes con DM2 metabólicamente controlados fueron incluidos en el presente estudio, todos fueron intervenidos quirúrgicamente mediante una facoemulsificación convencional sin complicaciones pre, trans y posquirúrgicas, 33/51 ojos (64.7%) se les aplicó nepafenaco al 0.1% tópico previo a la cirugía, el otro 35.3% prescindió de medicamento profiláctico 17/51, las muestras de humor acuoso fueron obtenidas para análisis y cuantificación de citocinas proinflamatorias. Dentro de la gamma de citocinas que incluye el kit CBA, sólo encontramos elevadas la IL-6 e IL-8, encontrándose en mayores concentraciones en los pacientes que no se prescribió nepafenaco ($P < 0.05$). A 31/51 (60.7%) ojos se les realizó estudio de OCT-SD encontrando que el GCM fue mayor en los pacientes que prescindieron del medicamento siendo estadísticamente significativo ($p < 0.05$), 10/51 (19.6%) pacientes tuvieron un incremento de más de 270 micras de GCM, siendo estadísticamente significativo a la semana de seguimiento pero no a las 4 semanas por falta de seguimiento.

CONCLUSIONES: Basado en los datos previamente mencionados podemos concluir que existe una correlación inversamente proporcional entre el uso de nepafenaco al 0.1% tópico (NEVANAC®) y el aumento de citocinas proinflamatorias en el humor acuoso, así mismo estos datos se correlacionan con el aumento del GCF, siendo estadísticamente significativos ($P < 0.05$). Por lo cual el presente estudio alude al uso profiláctico rutinario de nepafenaco con la finalidad de disminuir el estado inflamatorio que sufren tanto por su patología de fondo y la inducida por la intervención quirúrgica, por ende la incidencia de EMC y sus complicaciones disminuiría en un porcentaje significativo.

Palabras claves: Citocinas proinflamatorias, edema macular cistoideo, antiinflamatorios no esteroideos.

MARCO TEÓRICO:

INTRODUCCIÓN:

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son una de las clases más comúnmente prescritas de medicamentos y se emplean rutinariamente como analgésico, antipirético y por sus propiedades antiinflamatorias.

Existe evidencia clínica y científica convincente que acredita que los AINEs tópicos tienen la capacidad de reducir la inflamación postoperatoria después de alguna intervención quirúrgica oftalmológica como una cirugía de catarata. Algunos de estos incluso ya se encuentran aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para su uso oftalmológico en edema macular cistoide, así mismo es usado en diversos padecimientos oculares como: conjuntivitis alérgica, estabilizar la dilatación pupilar durante la cirugía de catarata, para controlar el dolor postoperatorio en cirugías refractivas y algunos padecimiento sin evidencia científica pero parecen ser benéficos en retinopatía diabética, tumores oculares y degeneración macular relacionada a la edad.¹

Los AINEs son potentes inhibidores de la enzima cicloxigenasa (COX), disminuyendo la síntesis de prostaglandinas (PGs) proinflamatorias. La COX cataliza la biosíntesis de eicosanoides del ácido araquidónico para producir 5 clases de PGs: PGE₂, PGD₂, PGF₂ α , PGI₂ y tromboxano A₂. Sus acciones oculares llevan a 3 caminos: En primera actúan disminuyendo la presión intraocular (PIO). La PGE₂ incrementa la PIO por vasodilatación local y aumento de la permeabilidad de la barrera hemato-acuosa. La PGF₂ α disminuye la PIO por aumento en la salida de humor acuoso por la vía uveoescleral. Actúan en el músculo liso del iris ocasionando miosis. Por último causan vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular con la consecuente interrupción de la

barrera hemato-ocular por la migración de leucocitos y por ende la formación de edema.¹

Aunque la patogénesis de la retinopatía diabética (RD) aún no está completamente dilucidada, cada vez hay más pruebas de que el proceso inflamatorio puede jugar un papel importante. Los niveles elevados de citocinas inflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento se pueden detectar en el vítreo y el humor acuoso de pacientes con RD. Estas citocinas inflamatorias y otros mediadores inflamatorios, pueden conducir a un estado de inflamación de bajo grado persistente, que contribuyen al daño ocular asociado a RD en los pacientes con diabetes.²

La inflamación del segmento anterior, la progresión de la retinopatía diabética y edema macular cistoideo (EMC) son las complicaciones más comunes en pacientes con diabetes sometidos a una facoemulsificación no complicada. EMC es una de las principales causas de los resultados visuales desfavorables después de una cirugía de catarata y puede resultar en pérdida visual permanente. La incidencia de EMC varía de 0.1% a 2.35% en pacientes sin factores de riesgo asociados que se someten a una facoemulsificación convencional sin complicaciones, lo cual puede variar dependiendo de la experiencia y habilidad del cirujano donde el factor que predomina es el inflamatorio del procedimiento quirúrgico per se, así mismo se reporta una incidencia de 20% a 50% en pacientes con diabetes asociado a facoemulsificación no complicada donde también influye el control metabólico del paciente previo a la cirugía, una incidencia del 20% al 30% se reporta subclínica el cual se evidencia como hallazgo en las angiografías retinianas, y algunos autores reportan un porcentaje de 9% a 19% en pacientes sometidos a cirugía de catarata por microincisión (MICS).^{2,3}

El pico de incidencia de EMC es aproximadamente de la 4ta a 6ta semana después de la cirugía sin complicaciones, en estos pacientes existe una elevación

significativa en humor acuoso de múltiples citocinas asociadas con inflamación y angiogénesis, encontrándose aumentadas: la interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-8, proteína inducida 10 (IP-10), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de manera contraria se encontraron concentraciones disminuidas de IL-10 e IL-12.^{3,4} Por lo cual el análisis del humor acuoso proporciona herramienta útil en la comprensión de la respuesta fisiopatología y el tratamiento del edema macular en pacientes con diabetes que se someten a una facoemulsificación sin complicaciones.

Factores involucrados en la patogénesis de edema macular diabético incluyen hiperglucemia crónica, disfunción de la barrera hemato-retinana, e inflamación crónica subclínica. La inflamación post quirúrgica, se cree que es un factor primordial en el edema macular, que se desarrolla después de la extracción de la catarata. Las prostaglandinas contribuyen sustancialmente a los procesos inflamatorios que dan lugar a la fuga de fluido de los capilares perifoveales hacia el espacio extracelular de la región macular. Dado que los fármacos AINEs bloquean las COX responsables de la producción de PGs, algunos estudios afirman que reducen la incidencia, duración y gravedad del edema macular.^{1,5,6,7}

Nepafenaco suspensión oftálmica al 0,1% (Nevanac®; Alcon Research Ltd, Fort Worth, TX) es un AINE tópico indicado en Estados Unidos para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados con la cirugía de catarata. El nepafenaco es un profármaco que penetra rápidamente la córnea y se desamina para formar el metabolito activo, amfenaco, por hidrolasas intraoculares dentro de los tejidos oculares, incluyendo el epitelio del cuerpo ciliar, la retina, y coroides. Debido a que su bioconversión está dirigido a determinadas áreas como el complejo iris/cuerpo ciliar y en mayor medida a la retina y coroides, es probable que el nepafenaco tenga una actividad prolongada en los tejidos más vascularizados del ojo, además tiene la característica de ser un potente inhibidor de las isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX1 y COX2).⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es el factor de riesgo predominante para desarrollar EMC ya que se considera un estado pro-inflamatorio per se, que asociado a una inflamación inducida por la cirugía de facoemulsificación integran la base fisiopatogénica de dicha patología. El EMC es la principal causa de baja visual postquirúrgica y de un desenlace visual desfavorable a pesar de una cirugía aparentemente exitosa y sin ningún tipo de complicación intra y postoperatoria. Siendo los AINEs el tratamiento de primera línea tópico para el tratamiento y mantenimiento de dicha patología.

Por lo cual determinar si el nepafenaco al 0.1% disminuye las concentraciones de las citocinas pro-inflamatorias previamente mencionadas, apoyaría con base científica su uso de manera rutinaria en pacientes con factores de riesgo para EMC para su prevención y tratamiento.

JUSTIFICACIÓN:

EMC es una de las principales causas de los resultados visuales desfavorable a largo plazo después de una cirugía de catarata. Siendo los AINEs y los esteroides tópicos el tratamiento de primera línea tanto profiláctico y como de mantenimiento en las primeras etapas de esta patología. Por ende es imprescindible determinar la incidencia de esta complicación postquirúrgica en nuestro medio y de esta manera tratarla de manera anticipada.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de nepafenaco al 0.1% disminuye las concentraciones de citocinas proinflamatorias en humor acuoso en pacientes diabéticos sometidos a cirugía de catarata no complicada?

HIPÓTESIS

La producción de citocinas en humor acuoso de pacientes diabéticos sometidos a facoemulsificación no complicada (previa profilaxis con nepafenaco 0.1%) será menor que la de los pacientes control.

OBJETIVO GENERAL

Cuantificar las citocinas proinflamatorias de humor acuoso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sometidos a cirugía de facoemulsificación no complicada y valorar si el uso previo de nepafenaco al 0.1% modifica la producción de dichas citocinas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Determinar si el nepafenaco tópico al 0.1% pre quirúrgico influye en el grosor central foveolar (GCF) postquirúrgico.

DISEÑO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y analítico.

METODOLOGIA

LUGAR Y DURACIÓN:

Hospital Nuestra Señora de la Luz, del periodo comprendido entre marzo del 2015 a octubre del 2016

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a) Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) según los criterios diagnósticos de la OMS (organización mundial de salud), que tengan un adecuado control metabólico con tratamiento sistémico.
- b) Pacientes con diagnóstico de catarata que pueda ser sometido a una facoemulsificación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a) Que hayan sido sometidos a panfotocoagulación retiniana.
- b) Retinopatía diabética proliferativa con o sin características de alto riesgo y avanzada
- c) Edema macular previo a la cirugía.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- a) No acepten consentimiento informado.
- b) Problemas con la muestra tomada o con los resultados obtenidos durante el procesamiento de la misma.

PROCEDIMIENTO:

Los pacientes se sometieron a un examen oftalmológico preoperatorio y un examen físico que incluye mejor agudeza visual corregida (MAVC), biomicroscopía del segmento anterior con lámpara de hendidura, un examen del fondo de ojo. Así mismo se les realizó una tomografía de coherencia óptica (OCT) dominio espectral macular, dos semanas previas a la cirugía y a las 4 y 6 semanas postoperatorias, para medir el grosor central foveal.

TÉCNICA QUIRÚRGICA:

Todas las cirugías de catarata se realizaron mediante facoemulsificación y la inserción de un lente intraocular plegable acrílico hidrofóbico en la bolsa capsular.

Se instiló vía tópica 7 días previos a la intervención quirúrgica nepafenaco suspensión oftálmica 0.1%, previa autorización por parte del paciente mediante firma consentimiento informado. Y se continuó en caso de que el paciente presentara algún factor de riesgo o complicación transquirúrgica que aumente el riesgo de EMC (ruptura capsular posterior, prolapso de vítreo, desinserción zonular, uso excesivo de ultrasonido, trauma a estructuras intraoculares, etc.)

MUESTRA DE HUMOR ACUOSO:

En el momento de la cirugía se usó una jeringa de tuberculina estéril, y se obtuvo una muestra de humor acuoso (0,1-0,2 microlitros) las muestras se almacenaron a -80°C inmediatamente.

CUANTIFICACIÓN DE CITOCINAS:

Se cuantificó la concentración de citocinas: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 por medio del kit Human Inflammation Kit CBA (Cytometric Bead Array, BD Biosciences) y IP-10, MCP-1, VEGF por medio de kit personalizado de CBA

(Cytometric Bead Array, BD Biosciences) siguiendo la metodología propuesta por el fabricante (BD Biosciences).

DEFINICIÓN DE POSTOPERATORIO EDEMA MACULAR:

El edema macular se definió como un aumento en el grosor central foveal (GCF) de más de 30% del valor basal preoperatoria o un GCF mayor a 270 micras (medido por OCT-SD) a las 4 semanas después de la cirugía de catarata.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó prueba de Kruskal-Wallis para la normalidad de la muestra, y U de Mann-Whitney.

RECURSOS FINANCIEROS Y DE FACTIBILIDAD:

El estudio cuenta con el apoyo económico e insumos por parte del departamento de recursos humanos y finanzas del hospital, para la toma y procesamiento biomolecular de las muestras de humor acuoso por parte del centro de investigación. Contamos con todos los recursos tanto humanos como materiales para la realización de estudio de investigación propuesto.

BIOSEGURIDAD:

La toma de 200 microlitros de humor acuoso, no repercute en la evolución trans y post quirúrgica de los pacientes. La cual es autorizada previamente por medio de un consentimiento informado.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El tamaño de muestra se tomó a conveniencia del estudio.

RESULTADOS

Un total de 51 pacientes (51 ojos) con DM2 controlados fueron incluidos en el estudio. No se excluyó a ningún paciente. De los 51 pacientes a 31 se les tomó OCT-SD para determinar el GCF y se pudo obtener muestra de humor acuoso de todos los participantes, de estos 21 tenían retinopatía diabética no proliferativa leve (RDNP leve), 15 retinopatía diabética no proliferativa moderada, y 15 no tenían datos de retinopatía al momento del estudio oftalmológico. De los 31/51 pacientes (60.7%) que se les realizó OCT-SD: todos tuvieron un incremento del GCF basal y 10/51 (19.6%) pacientes tuvieron un incremento de más de 270 micras de GCF, siendo estadísticamente significativo a la semana de seguimiento y 9/51 (17.6%) a las 4 semanas. No existió diferencia en la edad, presencia de hipertensión arterial sistémica u otras comorbilidades asociadas, niveles de glucemia, tipo de catarata y color de iris entre el grupo con y sin EMC. Tab 1

Tabla 1: Características base de los pacientes Con y Sin tratamiento profiláctico con nepafenaco al 0.1% tópico.

Características	Sin tratamiento	Con tratamiento
Número	17	34
Género		
Hombres	9	18
Mujeres	9	15
Edad (DE)	59 (15)	60 (11)
Niveles Glucemia (mg/dl) (DE)	154 (43)	145 (54)

La media del GCF en el grupo con nepafenaco tópico fue de 247.7 ± 19.28 micras previo a la cirugía, de 269.83 micras a la semana y de 267.9 micras a las 4 semanas. Del grupo sin tratamiento profiláctico tópico la media del GCF fue de 240.71 micras previo a la cirugía, de 256.8 micras a la semana y de 288.0 a las 4

semanas. Tab 2. El incremento promedio del GCF fue de 40 ± 5.1 micras en el grupo sin nepafenaco y de 20 ± 2.4 micras en el grupo con nepafenaco. Siendo estadísticamente significativo con una $p < 0.05$ que se representa en la gráfica de GCF. Fig 1

	SIN TRATAMIENTO (Promedio \pm DE)	CON TRATAMIENTO (Promedio \pm DE)
PRE QX	240.7 \pm 22.31 micras	247.7 \pm 19.28 micras
1ER SEMANA	256.8 \pm 29.05 micras	269.8 \pm 17.68 micras
4TA SEMANA	288.0 \pm 6.24 micras	267.9 \pm 4.53 micras

Tab 2. Tabla del GCF promedio prequirúrgico, a la semana y a la 4ta semana postquirúrgica, donde se comparan ambos grupos con y sin tratamiento profiláctico con nepafenaco al 0.1%. Siendo estadísticamente significativo ($P < 0.05$)

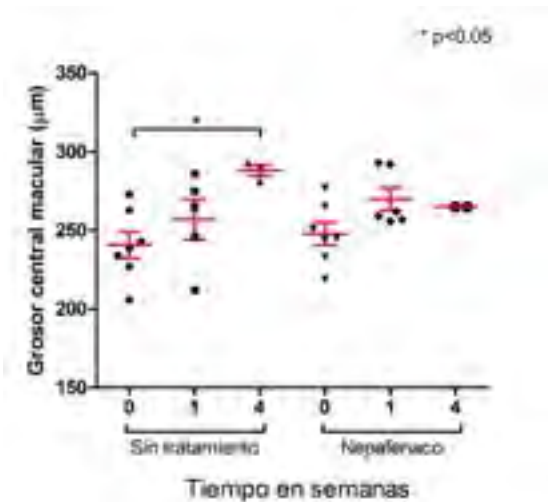


Fig 1. Gráfica de niveles de GCF; grupo a) existe una relación directa entre el GCF y el uso de nepafenaco 0.1% siendo éste mayor, que el grupo b) siendo estadísticamente significativo.

Todos los pacientes que tuvieron un grosor macular significativo continuaron con el tratamiento a base de AINE tópico y vigilancia estrecha.

Dentro del kit de citocinas analizadas sólo la IL-6 y la IL-8 se obtuvieron elevadas en el humor acuoso de estos 17 ojos no se les aplicó nepafenaco tópico y a 33 ojos se les aplicó nepafenaco 5 días previos a la cirugía, del grupo sin nepafenaco el promedio de IL-6 fue de 1783 pg/mL vs 1121 pg/mL en el grupo tratado previamente con el medicamento siendo estadísticamente significativo con una $p < 0.05$, así mismo el promedio de IL-8 fue de 32.43 pg/mL vs 26.15 pg/mL siendo de igual manera estadísticamente significativo con una $p < 0.05$, lo cual se muestra representado en las gráficas. Fig 2 y 3.

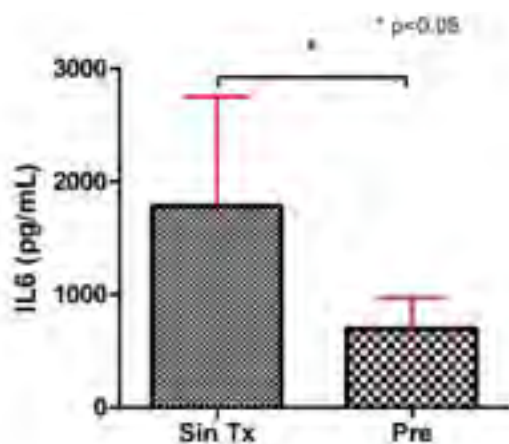


Fig 2. Gráfica de niveles de IL-6 a) en el grupo sin tratamiento se muestra un aumento importante de IL-6 comparado con el b) grupo tratado profilácticamente con nepafenaco al 0.1%. Siendo estadísticamente significativo ($P < 0.05$)

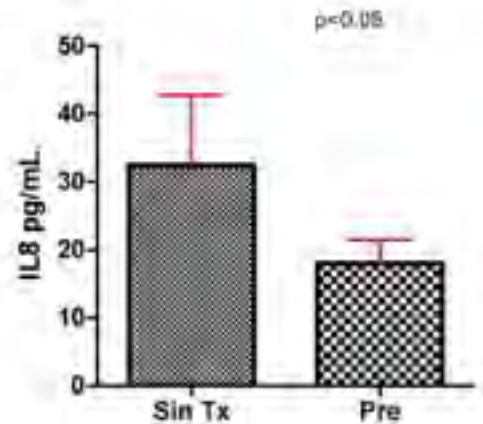


Fig 3. Gráfica de niveles de IL-8 a) en el grupo sin tratamiento se muestra un aumento de IL-8 comparado con el b) grupo tratado profilácticamente con nepafenaco al 0.1%. Siendo estadísticamente significativo ($P < 0.05$)

DISCUSIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son una de las clases más comúnmente prescritas de medicamentos, empleados por sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.

Existe evidencia clínica y científica convincente que acredita que los AINEs tópicos tienen la capacidad de reducir la inflamación postoperatoria después de alguna intervención quirúrgica oftalmológica como una cirugía de catarata. En el 2006 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el uso de bromfenaco y otros AINEs (nepafenaco al 0.1%) para tratamiento de edema macular cistoideo, sin embargo existen pocos estudios que valoren su eficacia en la profilaxis de dicha patología.⁵

El Nepafenaco suspensión oftálmica al 0,1% (Nevanac®; Alcon Research Ltd, Fort Worth, TX) es un AINE tópico indicado en Estados Unidos para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados con la cirugía de catarata.⁵ El nepafenaco es un profármaco que penetra rápidamente la córnea y se desamina

para formar el metabolito activo, amfenaco, por hidrolasas intraoculares dentro de los tejidos oculares, incluyendo el epitelio del cuerpo ciliar, la retina, y coroides. Debido a que su bioconversión está dirigido a determinadas áreas como el complejo iris/cuerpo ciliar y en mayor medida a la retina y coroides, es probable que el nepafenaco tenga una actividad prolongada en los tejidos más vascularizados del ojo, además tiene la característica de ser un potente inhibidor de las isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX1 y COX2), de esta manera se ha comprobado su eficacia tanto como profilaxis como tratamiento del edema macular pseudofáquico (síndrome de Irvine-Gass).⁷

En el presente estudio los datos son contundentes, ya que tanto la presencia de citocinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8) resultaron estar presentes en el humor acuoso de estos pacientes, se sabe que la IL-6 es una citocina pro-inflamatoria y angiogénica la cual induce factor de crecimiento endotelial vascular, también ocasiona disrupción de la barrera hemato-retiniana y se encuentra inmerso en procesos de neovascularización retiniana, por lo cual su papel en la patogenia del EMC es imprescindible, de igual manera la IL-8 cuenta con las mismas características además de ser un potente factor de quimiotaxis y activador de neutrofilos y linfocitos T, lo cual exacerba y perpetua el actual estado inflamatorio.

Lo anterior concuerda con lo encontrado por Funatsu y Modi comprobando que existe una relación directa del incremento de interleucinas en humor acuoso posterior a una facoemulsificación no complicada y el desarrollo de EMC y que estas citocinas son potencialmente predictoras para determinar el GCF postquirúrgico.⁹

CONCLUSIÓN:

Basado en los datos previamente mencionados podemos concluir que existe una correlación inversamente proporcional entre el uso de nepafenaco al 0.1% tópico (NEVANAC®) y el aumento de citocinas proinflamatorias en el humor acuoso, así mismo estos datos se correlacionan con el aumento del GCM, siendo estadísticamente significativos ($p < 0.05$). Por lo cual el presente estudio alude al uso profiláctico rutinario de AINEs tópicos con la finalidad de disminuir el estado inflamatorio que sufren tanto por su patología de fondo y la inducida por la intervención quirúrgica, por ende la incidencia de EMC y sus complicaciones disminuirían en un porcentaje significativo, sobre todo en aquellos pacientes con factores de riesgo para EMC como lo es la diabetes mellitus tipo 2.

Las limitantes que encontramos en este estudio son que los resultados del OCT-SD a las 4 semanas posquirúrgicas son tendenciosos y requiere mayor número de muestra, así como un seguimiento de estos pacientes a 6 - 8 semanas para valorar si el incremento del GMC se considera significativo.

Referencias bibliográficas

1. Russo A, Costagliola C, Delcassi L, Parmeggiani L, Romano, Semeraro F. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Macular Edema: Review article. International Journal of Inflammation, vol. 2013, Article ID 281981, 8 pages, 2013.
2. Liu J, Shi B, He S, Yao X, Mark D.P. et al. Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. Molecular Vision 2010; 16:2931-2938

3. Chu L, Wang B, Xu B et al. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in non-diabetic patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Molecular Vision* 2013; 19:2418-2425.
4. Dong N, Xu B, Wang B, Chu L, et al. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in patients with diabetes following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *BioMed Research International*; Volume 2015, Article ID 126984, 8 pages.
5. S. J. Kim, R. Equi, and N. M. Bressler, "Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography," *Ophthalmology*, vol. 114, no. 5, pp. 881–889, 2007.
6. T. Yilmaz, M. Cordero-Coma, and M. J. Gallagher, "Ketorolac therapy for the prevention of acute pseudophakic cystoid macular edema: a systematic review," *Eye*, vol. 26, no. 2, pp. 252– 258, 2012.
7. Hariprasad SM, Callanan D, Gainery S, He Y-G, Warren K. Cystoid and diabetic macular edema treated with nepafenac 0.1%. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23:585–590
8. Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, Lehmann RP, Lim J, Reiser HJ, Sall K, Walters T, Sager D. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:1259–1269.
9. Modi SS, Lehmann RP, Walters TR, Fong R, et al. Once-daily nepafenac ophthalmic suspension 0.3% to prevent and treat ocular inflammation and pain after cataract surgery: Phase 3 study. *J cataract refract surg*; vol 40, february 2014.

10. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Shimizu E, Tatsuya M. Prediction of macular edema exacerbation after phacoemulsification in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *J cataract refract surg*; August 2002, Vol 28;1355-1363.
11. Almeida DR, Khan ZK, Bakar SN, et al. Prophylactic nepafenac and ketorolac versus placebo in preventing postoperative macular edema after uneventful phacoemulsification. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, Vol. 36, Issue 10
12. Miyake K, Miyake G, Numaga J et al. Nepafenac 0.1% versus fluorometholone 0.1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery. *J cataract refract surg*; February 2011, Vol 37; 1581-1588.
13. Jones BM, Neville MW. Nepafenac: An Ophthalmic Nonsteroidal Antiinflammatory Drug for Pain After Cataract Surgery. *The Annal Of Pharmacotherapy* 2013 June, Vol 47.
14. Hartnett ME, Tinkham N, Paynter L et al. Aqueous Vascular Endothelial Growth Factor as a Predictor of Macular Thickening Following Cataract Surgery in Patients With Diabetes Mellitus. *American Journal of Ophthalmology*, December 2010.
15. Tranos PG, Stangos NT et al. Macular Edema, Major Review. *Survey of Ophthalmology*, September 2004, Vol 49
16. Owen LA, Hartnett ME, et al. Soluble Mediators of Diabetic Macular Edema: The Diagnostic Role of Aqueous VEGF and Cytokine Levels in Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep*. 2013 August
17. Vukicevic M, Franzco TG, Salmaan. Prevalence of optical coherence tomography-diagnosed postoperative cystoid macular oedema in patients following uncomplicated phaco-emulsification cataract surgery. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2012

18. Chu L, Wang B, Dong N. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in non- diabetic patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Molecular Vision* 2013; 19:2418-2425
19. Dieleman M, Wubbels RJ, van Kooten-Noordzij M, de Waard PW. Single perioperative subconjunctival steroid depot versus postoperative steroid eyedrops to prevent intraocular inflammation and macular edema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:1589-97.