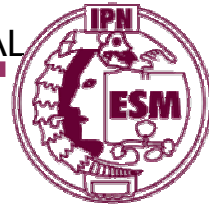


INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA

**SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
TESIS DE POSGRADO**

**“Efecto del ketorolac tópico en la reducción del grosor retiniano, en
pacientes tratados con fotocoagulación focal por edema macular
diabético”**

**Que para obtener el Grado Académico de
Maestría en Ciencias en Investigación Clínica**

Presenta el médico especialista:

Virgilio Lima Gómez

Tutor Interno: Dra. Norma Estela Herrera González

Tutor Externo: Dr. Gustavo Acosta Altamirano

Asesores:

Dr. Javier Mancilla Ramírez

Dr. Enrique Segura Cervantes

Dr. Juan Asbun Bojalil

Dr. Jorge Eduardo Herrera Abarca

México, D.F.

Octubre de 2005.

Índice

Resumen.....	5
Summary.....	7
Glosario.....	9
Introducción.....	10
Antecedentes.....	12
Mácula.....	12
Edema macular diabético.....	13
Tomografía de coherencia óptica.....	20
Ketorolaco.....	23
Planteamiento del problema.....	26
Pregunta de investigación.....	27
Objetivos.....	27
Hipótesis.....	27
Metodología.....	28
Población de estudio.....	28
Método de muestreo	
Criterios de selección.....	28
Criterios de salida.....	29
Método de asignación.....	29
Diseño.....	29
Método de observación.....	30
Descripción de variables.....	30

Estimación del tamaño de muestra.....	33
Descripción operativa del estudio	
Medición de las variables dependientes.....	34
Fotocoagulación.....	35
Intervención.....	36
Método de muestreo.....	36
Procedimiento de cegamiento de la maniobra experimental.....	37
Seguimiento.....	37
Plan de análisis estadístico.....	38
Consideraciones éticas.....	39
Equipo y recursos.....	40
Resultados.....	41
Discusión.....	44
Referencias.....	48
Cuadros.....	53
Figuras.....	57
Anexos.....	60

Resumen

Introducción. En el tratamiento del edema macular por retinopatía diabética se aplica fotocoagulación con láser en las áreas afectadas, para reducir la fuga de líquido intravascular y el grosor retiniano, y limitar la pérdida visual. El láser induce edema adicional después de su aplicación y la reducción del edema se espera tres a seis semanas después. Se evaluó la eficacia y seguridad de ketorolaco al 0.5% en solución oftálmica aplicado en el fondo de saco conjuntival después del tratamiento láser, para reducir el grosor retiniano macular central y el volumen macular en pacientes con edema macular diabético. **Material y métodos.** Estudio experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo de dos grupos antes-después y doble ciego en que se asignaron aleatoriamente pacientes diabéticos tipo 2 con edema macular, a uno de dos grupos de tratamiento posterior a la fotocoagulación: alcohol polivinílico (placebo) y ketorolaco (experimental), durante tres semanas. Para un nivel de significancia de 95%, potencia de 80%, diferencia de promedio de grosor retiniano macular central 25% mayor en el grupo tratado con ketorolaco y un tamaño de efecto estandarizado de 0.82 se calculó un tamaño de muestra de 26 pacientes por grupo. El grosor retiniano se midió mediante tomografía de coherencia óptica antes del láser y tres semanas después. Los promedios de grosor retiniano macular central y volumen macular antes y después del láser se compararon mediante t de Wilcoxon; las diferencias entre grupos se compararon mediante U de Mann-Whitney. **Resultados.** Se evaluaron 36 ojos de 56 pacientes (37-79 años, promedio 58.7) 35 del sexo femenino (62.5%). El grosor macular antes del láser no difirió significativamente entre grupos. En el grupo

control (placebo, n=27) el grosor macular central cambió de 126-499 μm (promedio 223) a 112-399 μm (promedio 212, diferencia 4.9%) y el volumen macular de 4.7-11.9 mm^3 (promedio 7.3) a 3.7-9.6 mm^3 (promedio 6.9, diferencia 5%, p=0.2). En el grupo experimental (ketorolaco n=29) el grosor macular central cambió de 136-635 μm (promedio 233.5) a 113-508 μm (promedio 193.2, diferencia 17.25%, p= 0.005) y el volumen macular de 4.7-14.3 mm^3 (promedio 7.4) a 3.5-9.2 mm^3 (promedio 6.2, diferencia 16.2%, p= 0.01). El promedio de las modificaciones de grosor retiniano central y volumen macular entre grupos no mostró diferencia estadísticamente significativa (p = 0.12, grosor macular central, 0.17 volumen macular, U de Mann-Whitney). No se encontraron eventos adversos a la administración del tratamiento. **Conclusiones.** Ketorolaco tópico al 0.5% fue seguro y eficaz para aumentar el efecto del láser en la reducción del grosor retiniano macular central y el volumen macular más de 25% que en los pacientes que no lo emplearon. Las diferencias de reducción de grosor macular y volumen macular total no alcanzaron a ser estadísticamente significativas entre grupos, al menos en el efecto estandarizado esperado, porque la magnitud del engrosamiento retiniano en la muestra fue menor que la reportada internacionalmente. Resta definir si el tratamiento antiinflamatorio asociado a fotocoagulación para edema macular tiene efecto a largo plazo sobre la visión final del paciente.

Summary

Background: Laser photocoagulation is applied to affected areas as a treatment of diabetic macular edema, in order to reduce intravascular fluid leakage and limit visual loss. Laser induces additional edema after the treatment that is expected to resolve after three to six weeks. We identified whether an ophthalmic solution of 0.5% ketorolac delivered at the conjunctival cul-de-sac after laser treatment was safe and effective to reduce retinal thickness and macular volume in patients with diabetic macular edema. **Methods:** an experimental, longitudinal, prospective, to group before-after comparative, double blinded study was performed; type 2 diabetics with macular edema were randomly assigned to one of two treatment groups after photocoagulation: polyvinilic alcohol (placebo) and ketorolac (experimental) for three weeks. For an alpha of 5%, an 80% power, an expected mean central macular thickness difference 25% higher in the ketorolac group and a 0.82 standardized effect, a sample of 26 patients per group was calculated. Retinal thickness was measured before photocoagulation and three weeks later by optical coherence tomography. Mean central retinal thickness and macular volume were compared before and after photocoagulation by Wilcoxon's t; differences between groups were compared by Man-Whitney's U. **Results.** 36 eyes of 56 patients were evaluated (age 37-79, mean 58.7) 35 belonged to females (62.5%). Macular thickness before photocoagulation did not differ statistically between groups. In the treated with placebo (n=27) mean central thickness changed from 126-499 μm (mean 223) to 112-399 μm (mean 212, difference 4.9%) and the macular volume changed from 4.7-11.9 mm^3 (mean 7.3) to 3.7-9.6 mm^3 (mean 6.9, difference 5%,

p=0.2). In the group treated with ketorolac (n=29) central retinal thickness changed from 136-635 μm (mean 233.5) to 113-508 μm (mean 193.2, difference 17.25%, p= 0.005) and macular volume changed from 4.7-14.3 mm^3 (mean 7.4) to 3.5-9.2 mm^3 (mean 6.2, difference 16.2%, p= 0.01). Mean retinal thickness and macular volume changes did not differ statistically between groups (p = 0.12, central retinal thickness, 0.17 macular volume, Mann-Whitney's U). No adverse effects to treatment were found. **Conclusions:** Topical ketorolac after photocoagulation was safe and effective to increase the effect of photocoagulation to reduce central retinal thickness and macular volume over 25% more than in patients treated with placebo. Differences in central retinal thickness and macular volume between groups were not statistical, at least at the expected standardized effect, because the amount of retinal thickness was less than the internationally reported. It still has to be determined whether anti-inflammatory therapy associated to photocoagulation has a long term effect on the final visual function.

Glosario

EMCS: edema macular clínicamente significativo

ETDRS: estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética

OCT:(optical coherence tomography) tomografía de coherencia óptica

YAG: Ytrio-aluminio-granate. Láser con efecto fotodisruptor que se emplea para realizar capsulotomías después de cirugía de catarata.

Introducción

El presente estudio forma parte de una línea de investigación orientada hacia la rehabilitación visual del paciente diabético. En él se buscó aplicar una terapia farmacológica a una enfermedad de la mácula, zona tradicionalmente considerada como poco accesible para los medicamentos tópicos y sistémicos.

El principio de aplicar medicamentos antiinflamatorios por vía tópica es común después de cirugía ocular, aún en casos de cirugía menor. En algunas ocasiones también se emplea después de tratamientos con láser, especialmente en los que se realizan con láser de YAG.

Aunque después del tratamiento con láser para retinopatía diabética el tratamiento se dirige hacia el control metabólico estricto, en ocasiones se agrega un antiinflamatorio o un lubricante por vía tópica. Esta prescripción tiene como finalidad reducir la sintomatología derivada de la colocación de un lente sobre el ojo para aplicar el tratamiento con láser.

La fotocoagulación es un procedimiento quirúrgico ambulatorio en el cuál podría emplearse un antiinflamatorio tópico después de la intervención, como se hace en otras cirugías oculares. Si el medicamento tuviera la capacidad de facilitar el efecto de la fotocoagulación, su valor aumentaría y el proceso no diferiría notablemente de la terapia postoperatoria habitual.

Los resultados encontrados en este estudio sugieren que la terapia tópica antiinflamatoria puede ser efectiva para favorecer la resolución del engrosamiento retiniano. Aunque deben confirmarse y aún no representan una intervención que modifique la visión del diabético con edema macular, constituyen una oportunidad

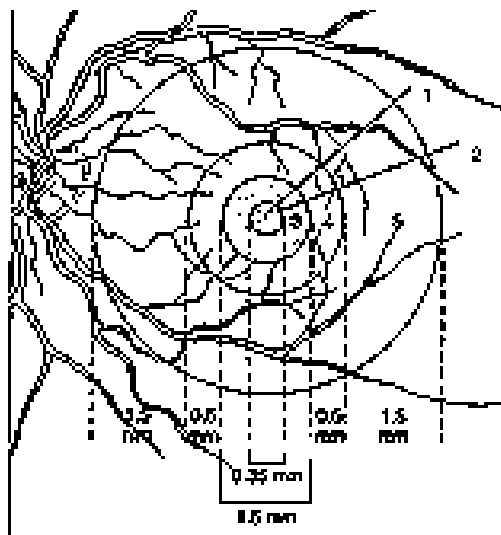
de reconciliar la terapia farmacológica con el tratamiento de la enfermedad macular más frecuente en nuestro medio.

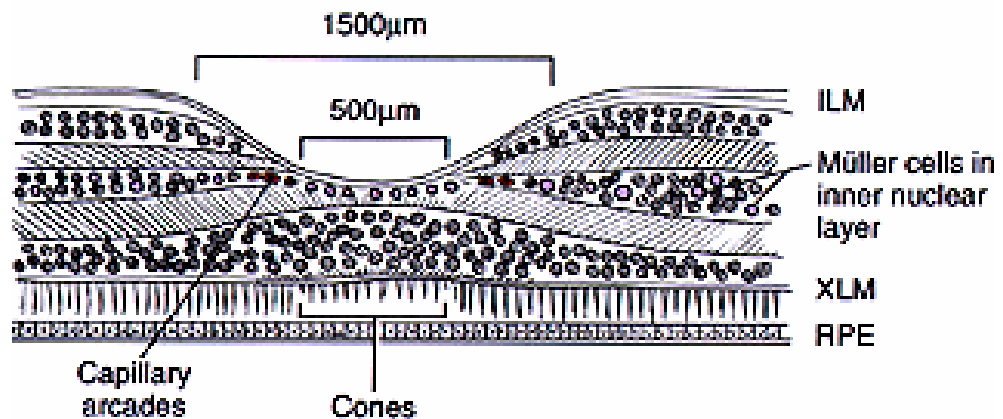
Antecedentes

Mácula

La mácula anatómicamente se define como la región de la retina posterior que contiene pigmento xantófilo y dos o más capas de células ganglionares. Mide aproximadamente 5.5 mm de diámetro y su centro se localiza aproximadamente a 4 mm hacia el sector temporal y a 0.8 mm hacia el sector inferior del centro de la papila óptica.¹ De acuerdo a su anatomía microscópica puede subdividirse en:

- Fóvea; es una depresión de la retina interna en el centro de la mácula, mide aproximadamente 1.5 mm. Su parte central se denomina foveola; mide 0.35 mm de diámetro y se localiza dentro de la zona avascular foveal.
- Parafóvea; es un anillo de 0.5 mm de ancho alrededor de la fóvea, donde las capas de células ganglionares, capa nuclear interna y plexiforme externa son más gruesas.
- Perifóvea: un anillo de 1.5 mm de ancho externo a la parafóvea.¹





Edema macular diabético

La retinopatía diabética es una complicación crónica específica de la diabetes mellitus. Clínicamente se clasifica como:

Escala internacional de clasificación de la retinopatía diabética

Grado	Hallazgos observables mediante oftalmoscopia con dilatación pupilar
Retinopatía no aparente	Sin anomalías
Retinopatía diabética no proliferativa leve	Sólo microaneurismas
Retinopatía diabética no proliferativa moderada	Más que sólo microaneurismas pero menos que retinopatía no proliferativa severa
Retinopatía diabética no proliferativa severa	Cualquiera de los siguientes: Más de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes Tortuosidad venosa evidente en dos o más cuadrantes Anomalías microvasculares intrarretinianas marcadas en uno o más cuadrantes. Y ningún signo de retinopatía proliferativa
Retinopatía diabética proliferativa	Uno o ambos de los siguientes: Neovascularización Hemorragia vítrea o prerretiniana

El edema macular es la causa más frecuente de deterioro visual en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa,² aunque puede asociarse con cualquier grado de la enfermedad;³ en él la permeabilidad vascular excesiva, resultado de la filtración de líquido y componentes del plasma (como lipoproteínas), conduce a un engrosamiento de la retina en el área macular.²

El edema macular clínicamente significativo afecta hasta al 6.2% de la población diabética latina de ascendencia predominantemente mexicana, en los Estados Unidos.⁴ En nuestro país la serie más grande reporta una prevalencia de 5.8% entre los pacientes diabéticos.⁵

El edema macular puede manifestarse como áreas focales o difusas de engrosamiento retiniano con o sin exudados. Se han descrito dos categorías generales: el edema focal y el edema difuso.²

El edema focal se caracteriza por áreas localizadas de fuga vascular, a partir de lesiones capilares específicas; puede asociarse con depósitos anulares de exudados derivados de lipoproteínas plasmáticas, que aparentemente provienen de los microaneurismas. La resorción de los componentes líquidos origina el depósito de residuos de lípidos, que forman los exudados.²

El edema macular difuso se caracteriza por una ruptura extensa de la barrera hemato-retiniana y, frecuentemente, con edema macular cistoide.⁶ Entre los mediadores directos de permeabilidad vascular implicados en el edema macular se encuentra el factor de crecimiento vascular endotelial y entre los indirectos, las prostaglandinas y el factor activador plaquetario.⁷

La mejor forma de detectar el edema macular es mediante técnicas de evaluación estereoscópica. Cuando el engrosamiento compromete o amenaza el centro de la mácula, hay un riesgo de pérdida visual.

En el estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) el riesgo de pérdida visual moderada (duplicación del ángulo visual o reducción de tres líneas o más en una escala logarítmica de agudeza visual) asociada con edema macular es del 32% en tres años.²

Los investigadores del ETDRS clasificaron al edema macular según su gravedad; fue calificado como “clínicamente significativo” (EMCS) si existía cualquiera de las siguientes características:

- 1) Engrosamiento de la retina en o hasta a 500 micras del centro de la mácula,
- 2) Exudados en o hasta a 500 micras del centro de la mácula, si se asociaban con engrosamiento de la retina adyacente (no exudados residuales que quedaban después de que el edema hubiera desaparecido), o
- 3) Una zona (o zonas) de engrosamiento retiniano de un diámetro de disco o mayor, que en alguna de sus partes se encontrara a un diámetro de disco o menos del centro de la mácula.²

El tratamiento del edema macular diabético se realiza mediante fotocoagulación, una técnica terapéutica que emplea una fuente de luz potente (láser) para coagular un tejido. La energía lumínica es absorbida por el tejido blanco y convertida en energía térmica. Cuando la temperatura tisular se incrementa por arriba de los 65° C, induce desnaturalización de las proteínas y necrosis por coagulación.⁶

El ETDRS también proporcionó información clínica importante para guiar el tratamiento del edema macular diabético; durante él se asignaron aleatoriamente ojos con retinopatía diabética leve o moderada a fotocoagulación focal o en parrilla, en forma temprana y a un grupo control no se le trató.

La variable primaria de desenlace fue la reducción de tres líneas en una cartilla de agudeza visual con escala logarítmica (pérdida visual moderada). Después de tres años de seguimiento 24% de los pacientes del grupo control presentaron esa pérdida visual, por 12% de los ojos tratados.

La fotocoagulación focal o en parrilla redujo el riesgo de pérdida visual moderada para todos los ojos con edema macular y retinopatía diabética no proliferativa leve o moderada, en cerca del 50%.²

El grupo de ojos no tratados que tuvo mayor riesgo de pérdida visual fue el grupo con edema que comprometía el centro de la mácula. Está indicada la fotocoagulación temprana en estos pacientes, pero el tratamiento podría posponerse en ojos cuyo edema está más alejado del centro de la mácula. Adicionalmente puede recomendarse el tratamiento temprano si existe una placa extensa de exudados, cercana al centro macular.

En el ETDRS el efecto del tratamiento focal para el edema macular diabético fue evaluado en ojos con un rango amplio de gravedad del edema basal, niveles de agudeza visual y varias características angiográficas. Aunque estos análisis se realizaron en ojos con retinopatía diabética leve y moderada, el factor más importante a considerar al decidir si debe tratarse el edema, sigue siendo el compromiso del centro de la mácula.²

Los pacientes pueden notar los escotomas relacionados con el tratamiento focal con láser, aunque en el ETDRS existió una documentación limitada de ellos con campimetría.

Para los ojos con fuga originada cerca del centro de la mácula, puede ser preferible vigilar que tratar en forma temprana, debido a un mayor riesgo de daño por el tratamiento directo y la posibilidad del crecimiento subsiguiente de la cicatriz de láser.²

El seguimiento cuidadoso, con intervención cuando el engrosamiento retiniano o los exudados amenacen o comprometan el centro de la mácula puede reducir el número de pacientes que requieren tratamiento.²

El ETDRS usó dos tipos de tratamiento para el edema macular: focal y en parrilla. El tratamiento focal se refiere al tratamiento directo de todos los microaneurismas filtrantes en la retina engrosada, entre 500 y 3000 micras del centro de la mácula.

En el tratamiento focal los microaneurismas individuales se tratan con un tamaño de disparo de 50 a 100 micras y un tiempo de exposición de 0.1 segundos. Se inicia con un poder bajo y se le incrementa paulatinamente hasta obtener un blanqueamiento u oscurecimiento del microaneurisma, con el poder mínimo requerido.

El tratamiento en parrilla es empleado en las zonas de filtración difusa en que no se identifican áreas focales de filtración. La parrilla está constituida por quemaduras de intensidad ligera de 50 a 200 micras de diámetro, que producen una malla de quemaduras, distribuidas uniformemente a más de un diámetro de disparo.²

Aunque la visión mejora en una minoría de los pacientes, el objetivo del tratamiento para la mayoría es estabilizar la visión. Los pacientes con buena visión deben tratarse antes de presentar pérdida visual, porque la mejoría visual sustancial después del tratamiento macular es infrecuente.²

La mayoría de los pacientes requiere más de un tratamiento (tres a cuatro en promedio), separados dos a cuatro meses, para que desaparezca el edema.⁸ En general se considera la necesidad de fotocoagulación adicional si el edema macular persiste por tres a cuatro meses después del tratamiento.⁹

Uno de los eventos adversos reportados de la fotocoagulación focal con láser es el desarrollo de neovascularización subretiniana y fibrosis subretiniana subsiguiente. Sin embargo, en el ETDRS, sólo en 9 de 109 ojos en que se asoció fibrosis subretiniana pudo atribuírsele directamente a la fotocoagulación.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de fibrosis subretiniana fue la presencia de exudados extensos en la retina, que se asoció con niveles elevados de lípidos séricos.⁹

Todas las estrategias de tratamiento empleadas en el ETDRS se asociaron con una proporción de pérdida visual moderada durante las primeras seis semanas posteriores al tratamiento, superior a la observada en los pacientes sin tratamiento.¹⁰

En estudios en animales, la fotocoagulación en parrilla dañó inicialmente los fotorreceptores y el epitelio pigmentario retiniano, pero se recuperaron más tarde.⁹ Se ha descrito en modelos animales que la actividad inflamatoria mediada por leucocitos, posterior a la fotocoagulación, afecta tanto la retina tratada como la no tratada, con un pico de actividad a las 24 horas.¹¹

Entre los eventos adversos asociados al tratamiento focal del edema macular se encuentran: escotomas paracentrales, incremento del edema y reducción de la visión transitorios, neovascularización coroidea, fibrosis subretiniana, expansión de la cicatriz de fotocoagulación y quemaduras foveolares inadvertidas.⁶

La fotocoagulación con láser es el estándar de tratamiento para el edema macular diabético. El número de pacientes a tratar, para evitar la progresión a pérdida visual moderada, es de 3.2 (intervalos de confianza del 95% 2.4 a 4.8).¹²

Tres mecanismos principales intervienen en la lesión de la barrera hematorretiniana inducida por la hiperglucemia:

- 1) Permeabilidad paracelular incrementada del endotelio vascular, debida a disrupción de las uniones celulares
- 2) Pérdida de la integridad del endotelio por destrucción celular
- 3) Transporte transcelular incrementado en el endotelio

La lesión del endotelio en modelos experimentales está mediada por leucocitos y la formación de moléculas de adhesión intercelular; la adhesión leucocitaria aumentada daña el endotelio, incrementa el daño a la barrera hematorretiniana,¹³ favorece la acción del factor de crecimiento vascular endotelial¹⁴ y permite la activación de la proteína cinasa C.¹⁵

La inflamación es un factor identificado para el desarrollo del edema macular en el paciente diabético. Actualmente se evalúa el empleo de triamcinolona intravítrea en casos cuya respuesta al láser no ha sido satisfactoria,¹⁶ así como de implantes de liberación prolongada de dexametasona.¹⁷

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT, optical coherence tomography) es una técnica no invasiva para la evaluación del fondo del ojo que no requiere contacto; utiliza una fuente de luz de onda continua de baja coherencia e interferometría, para la formación de imágenes.

Las diferencias en tiempo de la luz reflejada por los diferentes tejidos son detectadas por un fotodiodo, seguido de un procesamiento electrónico de la señal y adquisición de los datos por una computadora; las tomografías son procesadas después de su adquisición para compensar artefactos de movilidad, en escala micrométrica, debidas al movimiento del paciente o al flujo sanguíneo pulsátil.¹⁸

El OCT se ha convertido en un auxiliar no invasivo en el diagnóstico de las enfermedades de la retina. Entre sus características se encuentra la capacidad de medir cuantitativamente el grosor de la retina central, lo que le da un potencial de gran valor en la evaluación clínica del edema macular en retinopatía diabética y otras enfermedades.

Estas características pueden ser de gran importancia en la evaluación de terapias nuevas potenciales para el tratamiento del edema macular, como los abordajes farmacológicos o quirúrgicos para reducir el engrosamiento retiniano y para mejorar la agudeza visual.

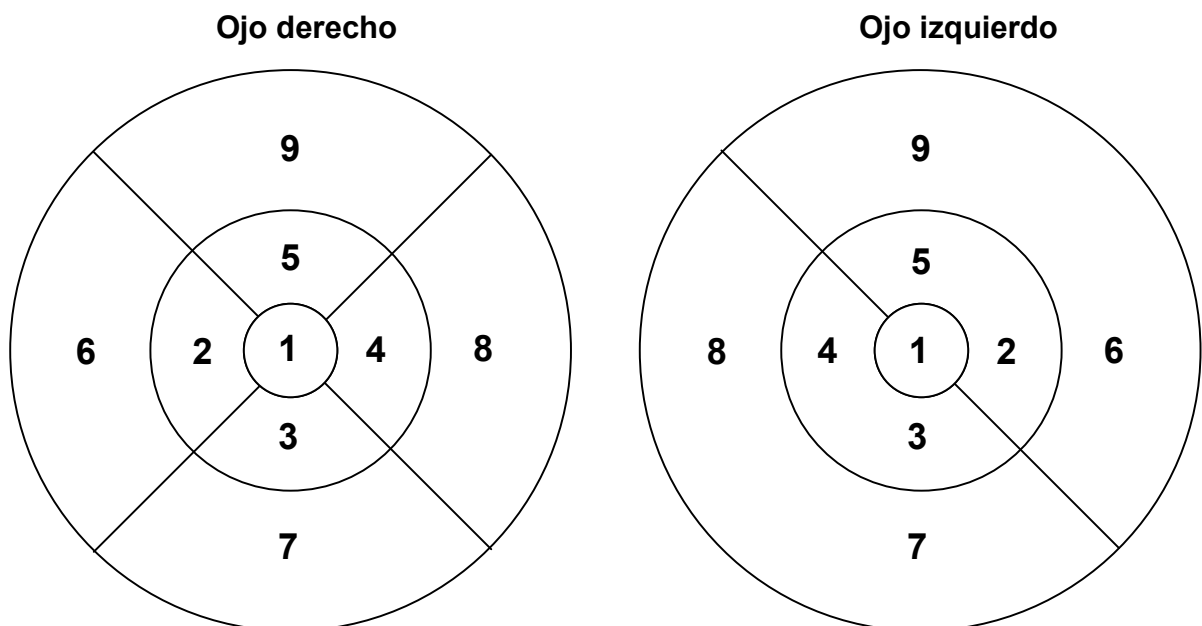
Para la medición del grosor retiniano, la estrategia de mapeo retiniano para ojo único divide a la mácula en nueve campos y determina el grosor macular central y el volumen macular total.

Las nueve zonas se encuentran definidas por un área circular central de 1 mm de diámetro y por cuatro cuadrantes en dos anillos concéntricos con un diámetro de 3 (interno) y 6 mm (externo).

Los campos de la prueba rápida macular se numeran de la siguiente manera:

1. Área central
2. Cuadrante temporal, anillo interno
3. Cuadrante inferior, anillo interno
4. Cuadrante nasal, anillo interno
5. Cuadrante superior, anillo interno
6. Cuadrante temporal, anillo externo
7. Cuadrante inferior, anillo externo
8. Cuadrante nasal, anillo externo
9. Cuadrante superior, anillo externo

Campos del mapa de grosor retiniano



La prueba rápida macular mide el grosor retiniano macular central (correspondiente a la fovea, área de mayor resolución) y el volumen macular en mm^3 .

El OCT se ha empleado para detectar el engrosamiento retiniano en pacientes con EMCS, en comparación con fotografías estereoscópicas, con resultados mediante la prueba de kappa de 0.63¹⁹ y 0.69.²⁰

También mediante OCT se han medido las variaciones del grosor de la retina a lo largo del día, en pacientes con EMCS²¹ y el engrosamiento macular inducido por fotocoagulación panretiniana. El incremento de grosor retiniano a nivel central varía del 16% en pacientes tratados cada dos semanas al 42% en pacientes tratados cada dos semanas, en ambos casos fuera del área macular.²² La Academia Americana de Oftalmología refiere que esta técnica puede ser útil para detectar edema sutil y para el seguimiento después del tratamiento.⁸

Diversos estudios han medido el grosor retiniano de la mácula en pacientes sanos y lo han comparado con el encontrado en pacientes con edema macular. Se describe que el grosor macular no tiene diferencias significativas relacionadas con la edad, pero que es mayor en pacientes del sexo masculino.²³

Se han reportado promedios de grosor macular central en pacientes sanos de 153 (D.E. ± 15),²⁴ 170 (D.E. ± 18)²³ y 174 micras (D.E. ± 18);²⁵ en pacientes con edema macular el promedio reportado es de 307 micras (D.E. ± 136).²⁴

Se ha comparado el grosor macular central antes (469.1 micras, D.E. ± 155.1) y después (381.3 micras, D.E. ± 125.4) del tratamiento con láser en edema macular. La diferencia promedio observada fue de 87.75 micras (D.E. ± 132.56).²⁶

El OCT es útil para detectar engrosamiento retiniano leve (entre 201 y 300 micras), que es difícil de evaluar clínicamente.²⁷ Se ha sugerido como punto de corte para el diagnóstico de edema macular, por OCT, al grosor foveal superior a 180 micras, con una sensibilidad de 93% y especificidad de 65%.²⁸

Adicionalmente se reporta que existe variabilidad interobservador en la medición del grosor retiniano, pero que el volumen macular total es independiente del observador y directamente comparable.²⁹

El OCT se ha empleado para evaluar el resultado de un tratamiento sistémico para el edema macular (un inhibidor de la proteína cinasa C), y se ha encontrado una modificación estadísticamente significativa en el grosor foveal y en el volumen macular.³⁰

En población mexicana se ha medido el grosor macular antes y después de tratamiento focal asociado con fotocoagulación panretiniana subsiguiente; en este tipo de pacientes no se encontró modificación significativa del grosor retiniano.³¹

Ketorolaco

Ketorolaco es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo estructuralmente relacionado con la indometacina; al igual que otros AINEs, inhibe la ciclooxigenasa y en consecuencia la biosíntesis de prostaglandinas. Por vía sistémica tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, e inhibe la agregación plaquetaria.

A nivel ocular, ketorolaco alivia eficazmente el prurito asociado con la conjuntivitis alérgica y suprime la inflamación ocular que se presenta después de la extracción de catarata; ambos efectos dependen, por lo menos parcialmente, de

su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas. No tiene efecto antagónico directo sobre las prostaglandinas ni se tiene información sobre su cinética ocular.³²

Ketorolaco está contraindicado en casos de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de su fórmula; tampoco se recomienda durante el embarazo y la lactancia y puede desarrollar sensibilidad cruzada con otros AINEs.

Debe usarse con precaución en pacientes con tendencia al sangrado o con tratamientos que prolonguen el tiempo de sangrado. Aumenta el riesgo de sangrado durante la cirugía oftalmológica, en algunos pacientes puede retrasar el proceso de cicatrización y su aplicación repetida puede enmascarar el inicio o progreso de las infecciones oculares.³²

La forma farmacéutica para aplicación oftalmológica de ketorolaco es una solución al 0.5%.³²

Aunque se ha descrito que las concentraciones intravítreas de ketorolaco administrado por vía tópica son indetectables,³³ en modelos animales se ha encontrado que la vía tópica inhibe la inflamación intraocular inducida por inyección intravítrea de una endotoxina.³⁴

Tradicionalmente se considera que la penetración intraocular de las soluciones oftálmicas es escasa, pero ketorolaco se ha empleado para el tratamiento del edema macular cistoide crónico posterior a cirugía de catarata,³⁵³⁶ y se le considera efectivo como terapia de esta enfermedad.^{6, 37}

Con los antecedentes referidos, se considera que la inflamación posterior al tratamiento láser puede ser una causa que retrase la reducción del grosor retiniano en pacientes con edema macular. Se plantea como alternativa de

tratamiento el empleo de ketorolaco tópico para reducir este fenómeno inflamatorio por dos razones: ha demostrado ser efectivo por esa vía para reducir la inflamación en la mácula y mejorar la agudeza visual, en otras enfermedades maculares,³⁵ y ha sido efectivo en el tratamiento de la inflamación asociada a un procedimiento quirúrgico (extracción de catarata)^{35, 36} que induce una reacción mayor a la ocasionada por la fotocoagulación.

Planteamiento del problema

Premisa general: La fotocoagulación como tratamiento del edema macular clínicamente significativo asociado a retinopatía diabética reduce la incidencia de pérdida visual moderada a largo plazo, pero la induce durante las primeras seis semanas posteriores al tratamiento en una proporción mayor que en los pacientes no tratados, probablemente por una exacerbación del edema macular.

Premisas particulares:

1. La fotocoagulación no se aplica en el centro foveal, pero produce una reacción inflamatoria que podría exacerbar el edema en esa región y limitar el efecto del láser durante las primeras semanas posteriores al tratamiento.
2. Ketorolaco al 0.5% es el único antiinflamatorio que administrado por vía tópica ha sido eficaz para reducir edema macular en cuadros de inflamación intraocular postoperatoria.
3. La inflamación inducida por la fotocoagulación es menor que la inducida por cirugía.

Conclusión:

Si la reacción inflamatoria inducida por la fotocoagulación pudiera disminuir con la aplicación de ketorolaco tópico, entonces se favorecería la reducción del grosor retiniano en el área macular después de aplicar el tratamiento.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia de ketorolaco al 0.5% en solución oftálmica, aplicado en el fondo de saco conjuntival, en la reducción del grosor retiniano en pacientes con edema macular diabético después del tratamiento focal con láser?

Objetivos

Principi:

Determinar la eficacia de ketorolaco al 0.5% en solución oftálmica aplicado en el fondo de saco conjuntival, posterior a la fotocoagulación focal del edema macular diabético, en la reducción del grosor retiniano a nivel de la mácula.

Secundario:

Determinar la seguridad de ketorolaco al 0.5% en solución oftálmica aplicado en el fondo de saco conjuntival, como tratamiento antiinflamatorio posterior a la aplicación de fotocoagulación, en pacientes diabéticos con edema macular.

Hipótesis

La administración en el fondo de saco conjuntival de ketorolaco al 0.5% en solución oftálmica aumenta la eficacia de la fotocoagulación focal, en pacientes con edema macular diabético, para disminuir el grosor retiniano a nivel macular.

Metodología

Población de estudio

La población objetivo la constituyeron los pacientes diabéticos tipo 2 con edema macular focal clínicamente significativo, que requirieron tratamiento con fotocoagulación. La población estudiada estuvo conformada por los pacientes diabéticos tipo 2 del área metropolitana de la Ciudad de México, atendidos en el Hospital Juárez de México.

Método de muestreo

Criterios de selección

De inclusión:

1. Edad de 35 a 80 años
2. Cualquier sexo
3. Diabéticos tipo 2 que con retinopatía diabética y edema macular
4. Indicación de tratamiento con fotocoagulación focal.
5. Consentimiento informado por escrito.

De no inclusión:

1. Evidencia de isquemia en el estudio fluorangiográfico.
2. Medios ópticos no transparentes.
3. Inflamación intraocular postoperatoria.
4. Uveítis.
5. Antecedente de alergia al ketorolaco o a otros AINE's

Criterios de salida

De exclusión:

1. Ninguno.

De eliminación

1. Suspensión del tratamiento por enfermedad grave del paciente.
2. Evento adverso grave al tratamiento tópico (conjuntivitis tóxica).
3. Aparición de hemorragia vítrea dentro de las tres semanas posteriores a la fotocoagulación con láser.
4. Abandono del estudio antes de la segunda medición.
5. Retiro voluntario del consentimiento informado por escrito.
6. Retinopatía diabética proliferativa o rubeosis iridis que requiriera fotocoagulación panretiniana dentro de las tres semanas posteriores al tratamiento focal.
7. Oclusiones vasculares de la retina.

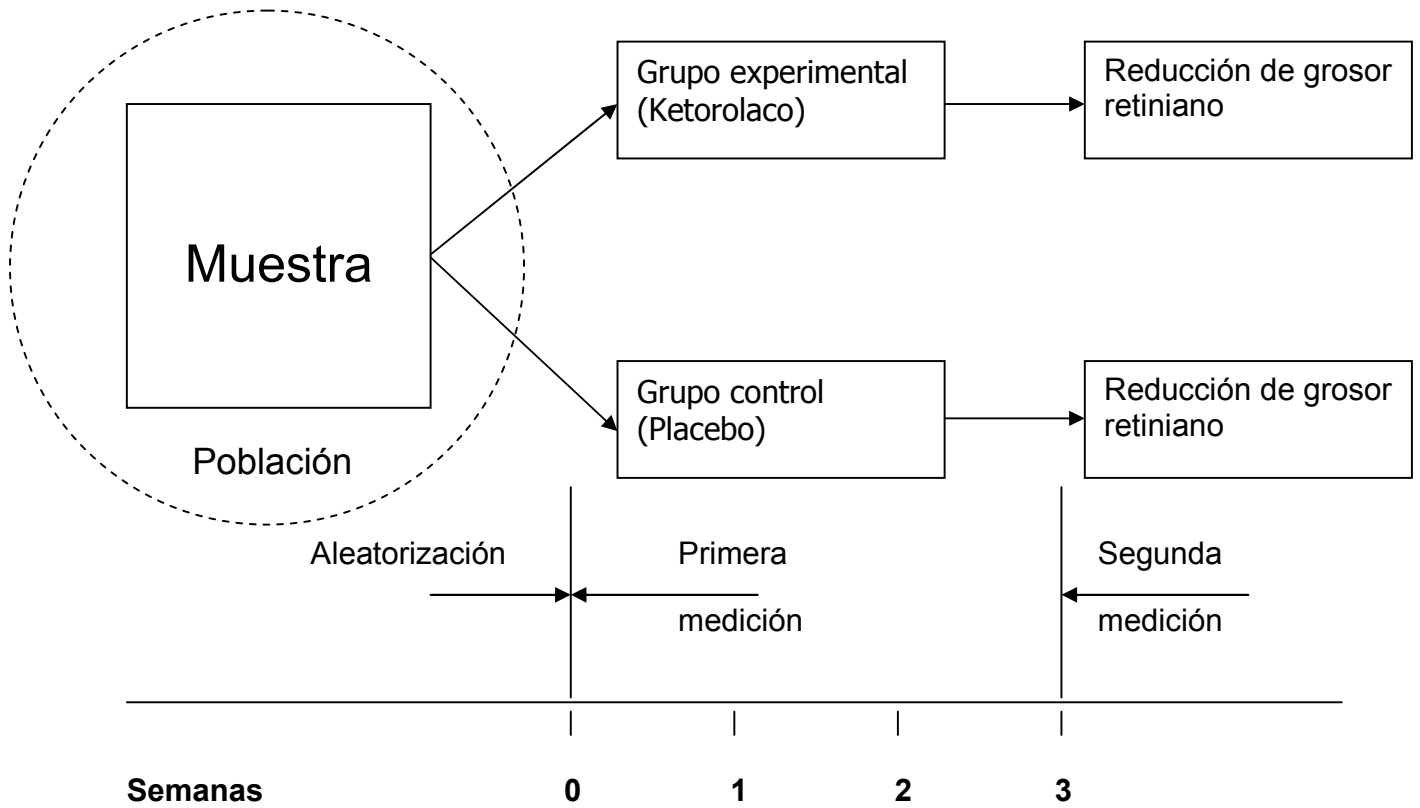
Método de asignación

Se realizó una asignación aleatoria de la maniobra experimental, mediante una tabla de números aleatorios generada por computadora.

Diseño

Se realizó un estudio clínico controlado, para determinar la eficacia de ketorolaco al 0.5% en solución oftálmica, aplicado en el fondo de saco conjuntival, en la reducción del grosor retiniano a nivel macular en pacientes tratados con láser por edema macular focal. Se hizo un seguimiento de los pacientes por tres

semanas después del tratamiento y se compararon con los pacientes que no recibieron tratamiento antiinflamatorio. Se trató de un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo de dos grupos antes-después.



Método de observación

Ciego doble.

Descripción de variables

Independiente: Tratamiento tópico con ketorolaco al 0.5% en solución oftálmica, aplicado en el fondo de saco conjuntival.

Categoría: Cualitativa

Escala: dicotómica

Unidad de medición: presente o ausente

Descripción operativa: se calificó como presente cuando el paciente recibió (dosis: una gota, equivalente a 250 microgramos, cada 6 horas en el ojo tratado con fotocoagulación), como ausente cuando recibió un placebo (alcohol polivinílico, dosis: una gota cada 6 horas en el ojo tratado con fotocoagulación).

Dependiente: Grosor retiniano macular central

Categoría: cuantitativa

Escala: continua

Unidad de medición: micras

Descripción operativa: Se midió el grosor retiniano macular central mediante un corte sagital mediante el equipo de tomografía de coherencia óptica.

Dependiente: volumen macular

Categoría: cuantitativa

Escala: continua

Unidad de medición: milímetros cúbicos (mm³)

Descripción operativa: Se midió el volumen macular en mm³, calculado por el equipo de tomografía de coherencia óptica.

Variables confusoras

Grado de retinopatía diabética

Categoría: cualitativa

Escala: ordinal

Unidad de medición: (de acuerdo con la escala internacional de clasificación de la retinopatía diabética⁸)

Retinopatía diabética no proliferativa leve

Retinopatía diabética no proliferativa moderada

Retinopatía diabética no proliferativa severa

Retinopatía proliferativa

Estimación del tamaño de muestra

Se trabajó con un nivel de significancia de 95%, una potencia de 80% y se buscó que la intervención redujera el valor de la variable de resultado (grosor retiniano macular central) en 25% más que el promedio reportado en pacientes sin tratamiento antiinflamatorio (87.75 micras).

$$n = [(z\alpha + z\beta)S]^2 / E^2 \quad 38$$

S= desviación estándar 155 μ m

$$z\alpha = 1.96 \text{ (95\%)}$$

$$z\beta = 0.84 \text{ (80\%)}$$

$$E = 109.6875\mu\text{m}$$

$$n = 2[(1.96 + 0.84)^2 155^2] / 109.6875^2 = 23$$

Para un tamaño de efecto estandarizado de 0.82, el número de pacientes calculado para cada grupo fue de 26. ³⁹ Se agregó un 10% por la probabilidad de pérdidas, por lo cual se reclutaron 29 pacientes por grupo.

Descripción operativa del estudio

El estudio se desarrolló en el servicio de Oftalmología del Hospital Juárez de México, del 4 de septiembre de 2004 al 4 de junio de 2005.

Los pacientes que cumplieron los criterios de selección fueron asignados aleatoriamente un grupo antes de ser sometidos al tratamiento con láser. Una vez tratados con fotocoagulación, se les instruyó sobre la manera correcta de aplicar el medicamento en el fondo de saco conjuntival y se les proporcionó el medicamento correspondiente.

Se indicó a los pacientes que reportaran si se presentaba cualquier molestia posterior a la aplicación del fármaco y cualquier otra sintomatología ocular, aunque no se relacionara con esta administración.

Los pacientes fueron citados para la segunda medición a las tres semanas del tratamiento con fotocoagulación.

Medición de las variables dependientes

La medición del grosor retiniano se realizó en el equipo de tomografía de coherencia óptica del Hospital Juárez de México mediante la estrategia de evaluación rápida macular (fast macular) y se analizó mediante la estrategia de mapeo retiniano para ojo único (retinal map, single eye).

El equipo de tomografía óptica coherente modelo Stratus, de tercera generación, de la compañía Carl Zeiss, fue utilizado para las mediciones por un solo investigador, con la finalidad de reducir la variabilidad interobservador.

Se trabajó con una configuración para color de ojo oscuro; todas las mediciones se realizaron entre las 8:00 y las 10:00 de la mañana, bajo midriasis farmacológica.

El plano de la retina se identificó mediante una señal acústica, posteriormente se optimizó la profundidad y la polarización de la imagen de la tomografía.

La primera medición se realizó inmediatamente antes de aplicar el tratamiento focal con láser y la segunda tres semanas después; la segunda medición utilizó la estrategia de repetición (repeat) para asegurar que se localizara en la misma posición que la inicial.

Fotocoagulación

Todos los pacientes recibieron el mejor tratamiento disponible para su padecimiento (edema macular clínicamente significativo). El tratamiento macular focal se realizó guiado por un estudio de fluorangiografía, en el que se identificaron las zonas de filtración, que correspondieron a las zonas donde se aplicó el tratamiento.

Todos los tratamientos se aplicaron bajo midriasis farmacológica inducida con una combinación de tropicamida al 0.8% y fenilefrina al 5% (TP ofteno, laboratorios Sophia). La fotocoagulación se aplicó bajo anestesia tópica con tetracaína (Ponti ofteno, Laboratorios Sophia), con el empleo de un lente de contacto para tratamiento macular (Mainster focal/grid, Ocular Instruments).

Los parámetros empleados para el tratamiento láser fueron: tiempo de exposición de 200 milisegundos, diámetro de disparo de 100 micras, potencia 160

a 300 mW (la suficiente para obtener una quemadura de moderada intensidad, de color blanco tenue).

La técnica de fotocoagulación focal fue la siguiente: se rodeó al o los microaneurismas filtrantes con una hilera de disparos y finalmente se trató al microaneurisma, hasta conseguir su blanqueamiento.

El tratamiento de fotocoagulación no difirió del proceso utilizado en todos los pacientes con edema macular clínicamente significativo focal en el hospital donde se realizó la investigación. Todos los tratamientos fueron aplicados por el investigador.

Intervención

Los sujetos fueron asignados a uno de dos grupos: uno y dos. Cada paciente recibió un tratamiento tópico (ketorolaco al 0.5% [Godek, solución oftálmica, Laboratorios Grin], grupo 1, alcohol polivinílico [Lubrik, solución oftálmica, Laboratorios Grin], grupo 2) una gota en el fondo de saco conjuntival inferior del ojo tratado con fotocoagulación cada seis horas, durante un periodo de tres semanas.

El tratamiento tópico se interrumpió después de realizar la segunda medición de grosor retiniano.

Método de muestreo

Se realizó un cegamiento externo: los pacientes que cumplieron con los criterios de selección fueron asignados por personal externo, mediante una tabla

de números aleatorios obtenidos por computadora al grupo de tratamiento correspondiente.

Procedimiento de cegamiento de la maniobra experimental

El paciente desconocía el tratamiento asignado. El ejecutor de la asignación fue personal externo al proyecto, quien contaba con dos lotes de fármacos: “1” y “2”; de acuerdo con una tabla de números aleatorios, se proporcionó al médico tratante un frasco gotero con el fármaco correspondiente y se registró si se administró el tratamiento “1” o el “2”. El médico tratante desconocía si el medicamento aplicado era “1” o “2”, ya que únicamente recibió un frasco gotero para tratamiento tópico.

El investigador realizó el análisis estadístico en base a dos grupos de tratamiento: “1” y “2”, de acuerdo a la lista de recolección de datos proporcionada por el personal externo al estudio, por lo que desconocía el fármaco correspondiente a cada grupo.

Después del análisis estadístico se identificó el fármaco correspondiente a cada grupo.

Seguimiento

Para fines del estudio, se administró el tratamiento durante tres semanas, por ser el tiempo esperado para la involución del edema macular posterior al tratamiento focal con láser.

Plan de análisis

La diferencia de grosor retiniano en el área macular antes y después del tratamiento con fotocoagulación se analizó mediante t de Wilcoxon. El promedio de diferencias de grosor retiniano entre los grupos se analizó mediante U de Mann-Whitney. Se emplearon pruebas no paramétricas porque la distribución del grosor retiniano a nivel de la mácula no fue normal.

Las variables basales cualitativas se analizaron mediante χ^2 , las cuantitativas continuas mediante t de Student para medias independientes. Mediante este análisis se determinó si existía co-intervención de estas variables.

Consideraciones éticas

El riesgo de la intervención fue mayor al mínimo, por tratarse de un procedimiento que implicó un uso terapéutico nuevo para un fármaco ya conocido.

El riesgo al que se sometieron los individuos en estudio fue la probabilidad de eventos adversos al ketorolaco. El procedimiento que causó el riesgo fue la aplicación tópica del fármaco después de la fotocoagulación focal.

Las estrategias de control del riesgo fueron:

Prevención: se excluyeron del estudio a los pacientes con antecedentes de alergia al ketorolaco o a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Minimización: se indicó a los pacientes en estudio que reportaran la presencia de características de alergia conjuntival ante la aplicación del ketorolaco (ardor, escozor, sensación de cuerpo extraño, hiperemia ocular).

Rehabilitación: Se planteó que en caso de presentarse un evento adverso a la administración del ketorolaco, se eliminaría al paciente del estudio y se le administrarían fármacos tópicos (dexametasona al 0.125% cada 6 horas) y sistémicos (loratadina 10 mg por vía oral cada 24 horas)

Se solicitó consentimiento por escrito a todos los pacientes (anexo 1). El trabajo de investigación fue autorizado por los comités de Investigación y Ética del hospital donde fue realizado (registro en el Hospital Juárez folio HJM-1023/04.09.15, anexo 2).

Recursos asignados al proyecto

Humanos:

Un investigador principal, encargado del llenado del instrumento de recolección, la aplicación del tratamiento con láser, la medición de la variable de resultado y el análisis estadístico.

Tres investigadores asociados, encargados de la aleatorización para la asignación de la maniobra experimental y del registro al que correspondía cada paciente.

Materiales:

Equipo de tomografía de coherencia óptica modelo Stratus OCT de tercera generación. (Zeiss)

Equipo para fotocoagulación con láser de diodo, modelo Visulas 500 (Zeiss).

Lente de contacto para tratamiento macular (Mainster focal/grid, Ocular Instruments).

Ketorolaco al 0.5% (Godek, solución oftálmica, Laboratorios Grin), sesenta frascos goteros.

Alcohol polivinílico (Lubrik, solución oftálmica, Laboratorios Grin), sesenta frascos goteros.

Financieros:

Los recursos fueron aportados por el investigador principal

Resultados

Se evaluaron 56 ojos de 36 pacientes con edad de 37 a 79 años (promedio 58.7, D.E. \pm 10.9); 35 correspondieron al sexo femenino (62.5%). El tiempo de evolución de la diabetes tuvo un recorrido de 0.3 a 25 años (promedio 14.8, D.E. \pm 6.5).

No se encontró diferencia significativa en el grosor macular previo al tratamiento entre ambos grupos de estudio (cuadro 1).

En el grupo control (tratamiento con placebo) se evaluaron 27 ojos, correspondientes a pacientes con edad de 42 a 79 años (promedio 59.1, D.E. \pm 9.5), 18 correspondieron al sexo femenino (66.7%). El tiempo de evolución de la diabetes tuvo un recorrido de 7 a 25 años (promedio 13.24, D. E. \pm 5.86); 14 ojos (51.9%) correspondían a pacientes que padecían hipertensión arterial. Trece ojos presentaban retinopatía diabética no proliferativa moderada (48.1%), 4 retinopatía no proliferativa severa (14.8%) y 10 retinopatía proliferativa (37%).

Antes del tratamiento el grosor macular central tuvo un recorridode 126 a 499 micras (promedio 223, D.E. \pm 97.5) y el volumen macular un recorrido de 4.7 a 11.9 mm³ (promedio 7.3, D.E. \pm 1.9). Después del tratamiento el recorrido del grosor macular central fue de 112 a 399 micras (promedio 212, D.E. \pm 76.7) y el del volumen macular de 3.7 a 9.6 mm³ (promedio 6.9, D.E. \pm 1.5).

La diferencia de grosor macular central observada (-219 a 298 micras, promedio 11, D.E. \pm 97.8) fue de 4.9% ($p = 0.4$) y la de volumen macular (-2.46 a 4.67 mm³, promedio 0.37, D.E. \pm 1.4) de 5% ($p = 0.2$). Únicamente se encontró

diferencia estadísticamente significativa en el grosor del campo 6 ($p= 0.04$, cuadro 2).

En el grupo experimental (ketorolaco) se evaluaron 29 ojos, con edad de 37 a 79 años (D.E. ± 12.2), 17 correspondieron al sexo femenino (58.6%). El tiempo de evolución tuvo un recorrido de 0.3 a 25 años (promedio 14.6, D.E. ± 6.9); 11 ojos (37.9%) correspondían a pacientes que padecían hipertensión arterial. Diecisiete ojos presentaban retinopatía diabética no proliferativa moderada (58.6%), 5 retinopatía no proliferativa severa (17.2%) y 7 retinopatía proliferativa (24.1%).

Antes del tratamiento el grosor macular central tuvo un recorrido de 136 a 635 micras (promedio 233.5, D.E. ± 112.72) y el volumen macular un recorrido de 4.7 a 14.3 mm³ (promedio 7.4, D.E. ± 2.2). Después del tratamiento el recorrido del grosor macular central fue de 113 a 508 micras (promedio 193.2, D.E. ± 75.5) y el del volumen macular de 3.5 a 9.2 mm³ (promedio 6.2, D.E. ± 1.5).

La diferencia de grosor macular central observada (-162 a 224 micras, promedio 40.3, D.E. ± 81.4) fue de 17.25% ($p = 0.005$) y la de volumen macular (-1.91 a 8.16 mm³, promedio 1.2, D.E. ± 2.2) de 16.2% ($p = 0.011$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los campos 1, 3 y 5 al 9 (cuadro 2).

La proporción de retinopatía proliferativa entre grupos no mostró diferencia estadística ($p= 0.4$). No se encontraron eventos adversos con la aplicación del fármaco.

En el grupo control (placebo) el grosor retiniano macular central cambió de 126-499 μm (promedio 223) a 112-399 μm (promedio 212 [cuadro 3], diferencia 4.9% [cuadro 4,]) y en el grupo experimental (ketorolaco) cambió de 136-635 μm

(promedio 233.5) a 113-508 μm (promedio 193.2 [cuadro 3], diferencia 17.25% [cuadro 4], $p= 0.005$ [figura 1]).

En el grupo control (placebo) el volumen macular cambi3 de 4.7-11.9 mm^3 (promedio 7.3) a 3.7-9.6 mm^3 (promedio 6.9, diferencia 5%, $p=0.2$) y en el grupo experimental (ketorolaco) cambi3 4.7-14.3 mm^3 (promedio 7.4) a 3.5-9.2 mm^3 (promedio 6.2, diferencia 16.2%, $p= 0.01$ [figura 2]).

El promedio de las modificaciones de grosor retiniano central y volumen macular entre grupos no mostr3 diferencia estadisticamente significativa ($p = 0.12$, grosor macular central, 0.17 volumen macular, U de Mann-Whitney, cuadros 3 y 4, figura 3)

Discusión

Ketorolaco tópico al 0.5% en solución oftálmica, aplicado en el fondo de saco conjuntival aumentó la eficacia del tratamiento láser para reducir el grosor retiniano macular central y el volumen macular, más del 25% que lo observado en los pacientes tratados con placebo. Las diferencias de reducción de grosor retiniano macular central y de volumen macular no alcanzaron a ser estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Aunque la reducción del grosor retiniano macular central y del volumen macular fueron significativas en el grupo 1 y no en el 2, la diferencia en la magnitud de estas variaciones no fue estadísticamente significativa, probablemente debido a que el grosor retiniano encontrado en los pacientes con edema macular fue diferente del reportado internacionalmente.

El promedio de grosor retiniano reportado para pacientes con edema macular es de 307 micras (D.E. ± 136 , $p < 0.001$);²⁴ este valor es superior al encontrado en nuestra muestra (228.46, D.E. ± 104.86).

Con respecto a la diferencia calculada, para un valor de grosor retiniano macular central antes de láser de 469.1 micras (D.E. ± 155.1) y después de 381.3 micras (D.E. ± 125.4) se estimó una diferencia de grosor de 109.²⁶

El valor reportado antes de láser es superior al encontrado en nuestra muestra antes del tratamiento ($p < 0.001$) y la diferencia reportada duplica el valor encontrado en el grupo con mejor respuesta (40.27 micras, D.E. ± 81.37 , $p < 0.001$).

En un reporte de población mexicana, el grosor retiniano macular central encontrado antes de tratamiento láser fue de 229.92 micras (D.E. \pm 75) y a los 3 meses de tratamiento 238 micras (D.E. \pm 62.59), pero se trató de pacientes que recibieron tratamiento macular y fotocoagulación panretiniana.³¹ Aunque el grosor no difirió significativamente del basal en nuestra muestra, no se consideró como parámetro para el cálculo del tamaño de la muestra por el edema macular que induce la fotocoagulación panretiniana. En este reporte se describe que no existió diferencia significativa entre el grosor retiniano macular central previo y posterior al tratamiento.

En el grupo 1 se observó una reducción significativa del grosor retiniano en casi todos los campos de la retina (excepto en los campos 2 y 4); aunque se describe que puede existir variabilidad interobservador para la medición del grosor retiniano en el centro foveal, la diferencia de volumen macular total también fue estadísticamente significativa en el grupo 1 y no en el 2.

La evaluación posterior al tratamiento se realizó a las tres semanas por corresponder al tiempo en que se espera la resolución del engrosamiento. Es durante estas tres semanas donde también pueden apreciarse los efectos de inflamación inducidos por la fotocoagulación.

Aunque se observó un cambio significativo en el grosor retiniano macular central en los pacientes del grupo 1, es necesario estimar una diferencia acorde al grosor retiniano encontrado en nuestra población.

Sólo el 50% de los pacientes presentó un grosor retiniano macular central superior a las 180 micras, descritas por reportes previos como punto de corte para la detección de edema macular: eso se debió a que en el resto de los pacientes en

edema no afectaba el centro foveal. Sin embargo, en el grupo 1 se observó una diferencia significativa entre el grosor central antes y después del tratamiento, que correspondió al 17% de la medición basal.

Llama la atención el efecto mínimo sobre el volumen macular observado en los pacientes del grupo 2: únicamente se redujo en promedio un 5% (0.37 micras³, error estándar 0.27, intervalos de confianza del 95% 1.44 a 9.27%). En el grupo 1 la diferencia promedio fue del 16.2% (1.18 micras³, error estándar 0.4, intervalos de confianza del 95% 10.5 a 21.3%).

Los intervalos de confianza estimados para las modificaciones de grosor retiniano entre grupos sugieren que las diferencias son consistentes, por lo menos en el parámetro considerado como más constante (volumen macular).

El uso de antiinflamatorios para tratar edema macular diabético hasta el momento se ha limitado a los esteroides intravítreos, por inyección o por dispositivos de liberación lenta. Aunque se han empleado en casos cuya respuesta al láser no ha sido satisfactoria, su efecto para reducir el engrosamiento retiniano sólo es evidente durante los primeros 3 meses.⁴⁰

Entre los eventos adversos de la inyección intravítrea se encuentra la hipertensión intraocular, desarrollo y progresión de catarata, endoftalmitis infecciosa o no infecciosa y desprendimiento de retina. Una desventaja del empleo de triamcinolona intravítrea es que su acción es temporal, por lo que para mantener su efecto requeriría de aplicaciones múltiples.⁴⁰

El principio antiinflamatorio buscado con la aplicación intravítrea de glucocorticoides es el mismo que sustentó el estudio presente. La diferencia radica

en que la aplicación tópica de ketorolaco durante tres semanas no implica los riesgos asociados ni con la vía de administración ni con el uso de glucocorticoides.

Durante el estudio no se reportaron eventos adversos por el empleo del medicamento. Si se confirma su efecto en la reducción del grosor retiniano macular central, el empleo del antiinflamatorio no esteroideo sería un adyuvante al tratamiento con menor riesgo que los glucocorticoides, pero dirigido hacia el mismo objetivo.

La reducción del engrosamiento retiniano no implica mejoría visual inmediata, por lo que no fue uno de los objetivos de este estudio evaluar cambios en la función visual.

De acuerdo con los resultados de este estudio, la diferencia no fue estadísticamente significativa, al nivel de reducción del grosor retiniano macular central planteado. Sería conveniente plantear nuevos estudios de acuerdo con los resultados obtenidos para identificar el efecto real del ketorolaco en la reducción del engrosamiento retiniano posterior a láser para edema macular.

De encontrarse diferencias significativas, será necesario analizar el efecto tardío sobre la resolución total del engrosamiento y si es de utilidad para mejorar el resultado visual de los pacientes.

Referencias

1. Gass JD. Stereoscopic atlas of macular diseases. 4th Ed, St Louis, Mosby-Yearbook; 1997.
2. Ryan SJ. Retina. 3rd Ed, St. Louis, Mosby-Yearbook; 2002.
3. Fong DS, Aiello L, Gardner TW et al. Retinopathy in diabetes. Diabetes Care 2004; 27, suppl 1:84-87.
4. Varma R, Torres M, Peña F, Klein R. The Los Angeles Latino Eye Study Group. Ophthalmology 2004; 111: 1298-1306.
5. Asociación Mexicana de Retina, Sociedad Mexicana de Oftalmología, Asociación Panamericana de Oftalmología. Resultados del Día Panamericano de detección de retinopatía diabética (3 de julio de 1999, día D). Rev Mex Oftalmol 2005; 79: 88-92.
6. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical Science Course. Section 12, Retina and vitreous. San Francisco, the Foundation of the American Academy of Ophthalmology; 2004.
7. Kent D, Viores SA, Campochiaro PA. Macular oedema: the role of soluble mediators. Br J Ophthalmol 2000; 84: 542-545.
8. American Academy of Ophthalmology, Retina Panel. Diabetic Retinopathy. Preferred practice patterns. San Francisco, American Academy of Ophthalmology; 2003.
9. Tasman W, Jaeger EA. Duane's Clinical Ophthalmology. 22nd Ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 1998.

10. Lewis H, Ryan SJ, Medical and surgical retina. St. Louis, Mosby-Yearbook; 1994.
11. Nonaka A, Kiryu J, Tuszikawa A et al. Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in nonphotocoagulated retina. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1204-1209.
12. Gerstein HC, Hayes RB. Evidence-based diabetes care. Hamilton, BC Decker; 2001.
13. Krohne TU, Fauser S, Kirchhof B, Jousseaume AM. Entstehungsmechanismen des diabetischen Makulaödems. *Klin Monatsblat Augenheilkd* 2003; 220: 521-525.
14. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 806-816.
15. Donnelly R, Idris I, Forrester JV. Protein Kinase C and diabetic retinopathy: a shot in the dark at translational research. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:145-151.
16. Frank RN. Diabetic retinopathy. *NEJM* 2004; 350: 48-58.
17. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein L. Diabetic retinopathy. *Diabetes care* 2004; 27: 2545-2553.
18. Voo I, Mavroufides EC, Puliafito CA. Clinical applications of optical coherence tomography for the diagnosis and management of macular diseases. *Ophthalmol Clin North Am* 2004; 17: 21-31.

19. Browning DJ, McOwen MDD, Bowen RM, O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004; 111: 712-715.
20. Strøm C, Sander B, Larsen N, Larsen M, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophth Vis Sci* 2002; 43: 214-245.
21. Frank RN, Schulz L, Abe K, Iezzi R. Temporal variation in diabetic macular edema measured by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004; 111: 211-217.
22. 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.
23. Massin P, Erginay A, Haouchine B, Mehidi AB, Paques M, Gaudric A. Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12: 102-108.
24. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* 2002; 22: 759-767.
25. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998; 105: 360-70.

26. Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, Bandello F, Iaccher B, Fiore T, Maestranzi G. Macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12: 482-487.
27. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 330-5.
28. Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montanes J, Garcia-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1588-1594.
29. Browning DJ. Interobserver variability in optical coherence tomography for macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 1116-1117.
30. Campochiaro PA: C-99PKC412-003 Study Group. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 922-931.
31. Álvarez Celorio MD, Fromow Guerra J, Guerrero Naranjo JL, Quiroz Mercado H. Correlación entre grosor macular y capacidad visual en pacientes con retinopatía diabética y edema macular clínicamente significativo. *Rev Mex Oftalmol* 2004; 78: 230-236.
32. Rodríguez CR, Tenorio MG. *Vademécum Académico de Medicamentos Oftalmológico*. México, McGraw-Hill interamericana; 2002.

33. Rabiah PK, Fiscella RG, Tessler HH. Intraocular penetration of periocular ketorolac and efficacy in experimental uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 613-618.
34. Moreno OR, Andrés RC, Júlvez LP, Llorens VP, Marín Del Tiempo D, Novella EF, Torrón C, Honrubia FM. Capacidad antiinflamatoria del ketorolaco tópico en un modelo experimental de inflamación ocular. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000; 75: 333-338.
35. Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, et al. Improvement in visual acuity in chronic apahakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with 0.5% ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 514-519.
36. Weisz JM, Bressler NM, Bressler SB, Schachat AP. Ketorolac treatment of pseudophakic cystoid macular edema identified more than 24 months after cataract extraction. *Ophthalmology* 1999;106: 1656-1659.
37. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed, New York, McGraw-Hill; 2001.
38. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística médica. 2^a ed., México, Manual Moderno; 1997.
39. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Designing clinical research; an epidemiologic approach. 2nd ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
40. Rumelt S. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: Three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double masked, placebo-controlled clinical trial. *Evidence Based Ophthalmology* 2005; 6: 92-94.

Cuadro 1

Comparación del grosor macular previo al tratamiento láser

Campo	Grupo control (Placebo, n=27)	Grupo experimental (Ketorolaco, n=29)	p
1 ^a	239.81 ± 93.44	246.83 ± 107.58	0.737
2 ^a	289.81 ± 88.03	271.31 ± 104.24	0.302
3 ^a	251.15 ± 84.03	266.86 ± 99.25	0.664
4 ^a	263.11 ± 82.79	260.83 ± 90.21	0.724
5 ^a	273.85 ± 98.66	276.93 ± 109.09	0.992
6 ^a	278.78 ± 71.92	263.59 ± 78.68	0.403
7 ^a	246.37 ± 87.60	260.52 ± 89.47	0.549
8 ^a	253.07 ± 56.32	253.69 ± 75.45	0.954
9 ^a	248.33 ± 75.77	266.17 ± 75.71	0.456
GRMC ^a	223.04 ± 97.56	233.52 ± 112.72	0.634
Volumen macular ^b	7.31 ± 1.88	7.43 ± 2.17	0.961

GRMC: grosor retiniano macular central

a: micras: promedio ± D.E.

b: mm³: promedio ± D.E.

U de Mann-Whitney

Cuadro 2
Comparación del efecto del tratamiento entre grupos

Campo	Grupo control (placebo, n = 27)			Grupo experimental (ketorolaco, n= 29)		
	Antes de láser	Después de láser	p	Antes de láser	Después de láser	p
1 ^a	239.81 ± 93.44	226.59 ± 78.31	0.469	246.83 ± 107.58	203.76 ± 68.64	0.009*
2 ^a	289.81 ± 88.03	259.59 ± 81.31	0.068	271.31 ± 104.24	229.83 ± 86.35	0.114
3 ^a	251.15 ± 84.03	246.85 ± 78.11	0.876	266.86 ± 99.25	221.79 ± 57.65	0.018*
4 ^a	263.11 ± 82.79	243.30 ± 70.55	0.572	260.83 ± 90.21	224.52 ± 65.07	0.078
5 ^a	273.85 ± 98.66	260.52 ± 74.26	0.710	276.93 ± 109.09	229.90 ± 76.12	0.047*
6 ^a	278.78 ± 71.92	255.30 ± 61.55	0.040*	263.59 ± 78.68	222.83 ± 62.65	0.045*
7 ^a	246.37 ± 87.60	239.44 ± 66.54	0.909	260.52 ± 89.47	219.55 ± 50.76	0.035*
8 ^a	253.07 ± 56.32	234.59 ± 47.65	0.133	253.69 ± 75.45	219.66 ± 50.95	0.030*
9 ^a	248.33 ± 75.77	248.11 ± 59.84	0.990	266.17 ± 75.71	220.28 ± 59.41	0.003*
GRMC ^a	223.04 ± 97.56	212.00 ± 76.71	0.478	233.52 ± 112.72	193.24 ± 75.52	0.005*
Volumen Macular ^b	7.31 ± 1.88	6.94 ± 1.52	0.225	7.43 ± 2.17	6.25 ± 1.50	0.011*

GRMC: grosor retiniano macular central a: micras: promedio ± D.E. b: mm³: promedio ± D.E. * t de Wilcoxon

Cuadro 3

Comparación del efecto del tratamiento entre grupos

Campo	Grupo control (placebo, n=27)	Grupo experimental (Ketorolaco, n= 29)	p
1 ^a	13.22 ± 92.60	43.07 ± 84.67	0.171
2 ^a	30.22 ± 91.21	41.48± 116.73	0.909
3 ^a	4.29 ±70.97	45.07 ± 95.84	0.069
4 ^a	19.81 ± 89.05	36.31 ± 93.84	0.412
5 ^a	13.33 ± 84.07	47.03 ± 90.87	0.213
6 ^a	23.48 ± 61.48	40.76 ± 91.29	0.688
7 ^a	6.92 ± 59.42	40.96 ± 97.49	0.127
8 ^a	18.48 ± 54.07	34.03 ± 77.80	0.385
9 ^a	0.22 ± 49.05	45.89 ± 68.84	0.014*
GRMC ^a	11.03 ± 97.78	40.27 ± 81.37	0.121
Volumen Macular ^b	0.37± 1.45	1.18 ± 2.19	0.176

GRMC: grosor retiniano macular central

a: micras: promedio ± D.E.

b: mm3: promedio ± D.E.

* U de Mann-Whitney

Cuadro 4

Comparación del efecto del tratamiento (porcentaje de reducción del grosor retiniano) entre grupos

Campo	Grupo control (placebo, n=27)	Grupo experimental (Ketorolaco, n= 29)	p
1 ^a	-1.53 ± 39.48	11.57 ± 25.61	0.121
2 ^a	5.86 ± 33.59	8.13 ± 35.86	0.954
3 ^a	-2.19 ± 26.14	9.78 ± 29.58	0.087
4 ^a	2.36 ± 29.14	7.67 ± 30.19	0.446
5 ^a	-1.33 ± 31.13	10.29 ± 30.12	0.248
6 ^a	5.82 ± 22.67	10.45 ± 29.19	0.549
7 ^a	-1.09 ± 21.86	8.36 ± 32.82	0.134
8 ^a	5.11 ± 19.48	7.15 ± 30.54	0.476
9 ^a	-3.30 ± 23.31	13.76 ± 25.41	0.012*
GRMC ^a	-4.12 ± 46.63	10.76 ± 27.91	0.129
Volumen Macular ^b	2.80 ± 18.49	11.65 ± 24.94	0.147

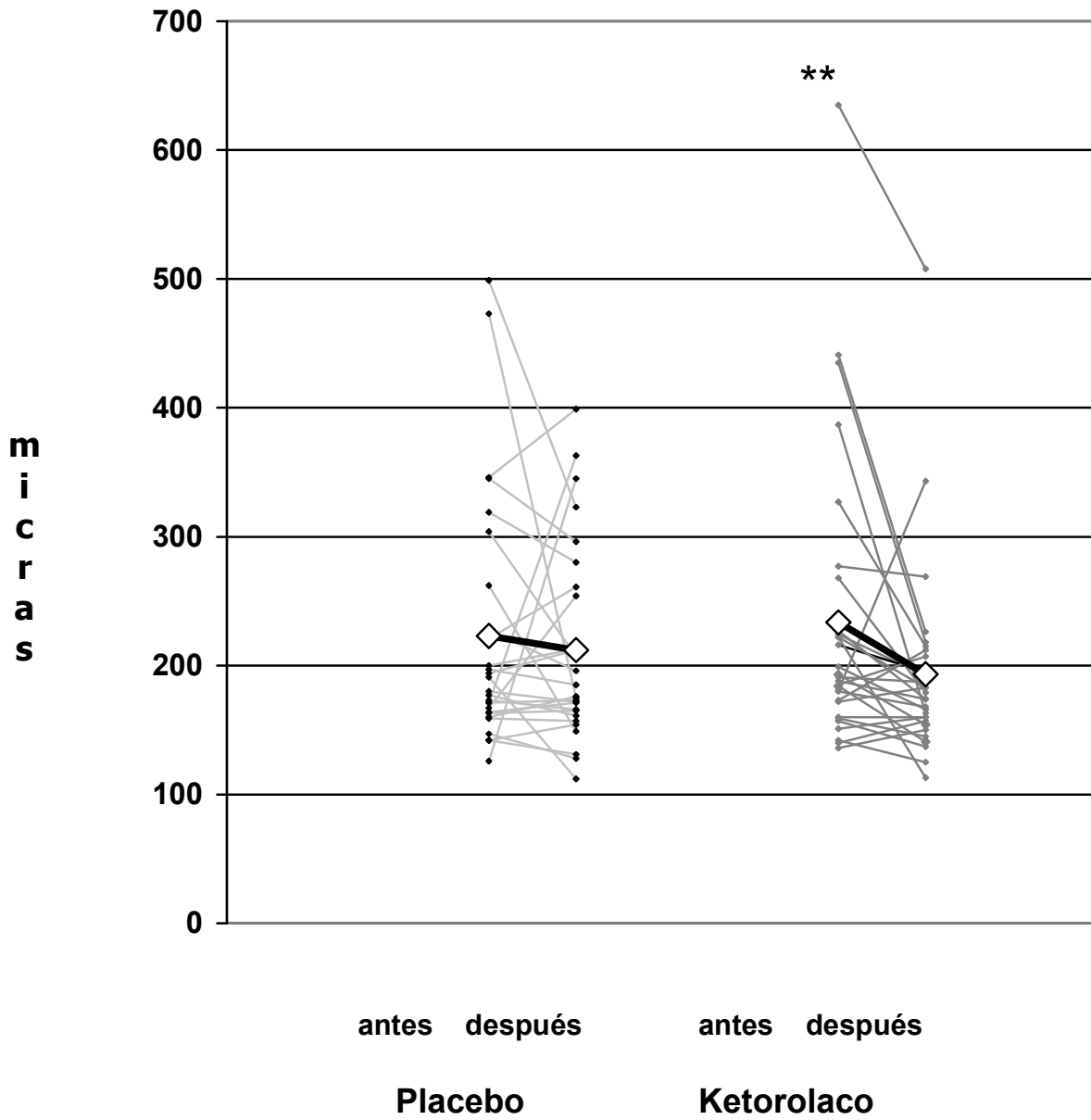
GRMC: grosor retiniano macular central

a: micras: promedio ± D.E.

b: mm3: promedio ± D.E.

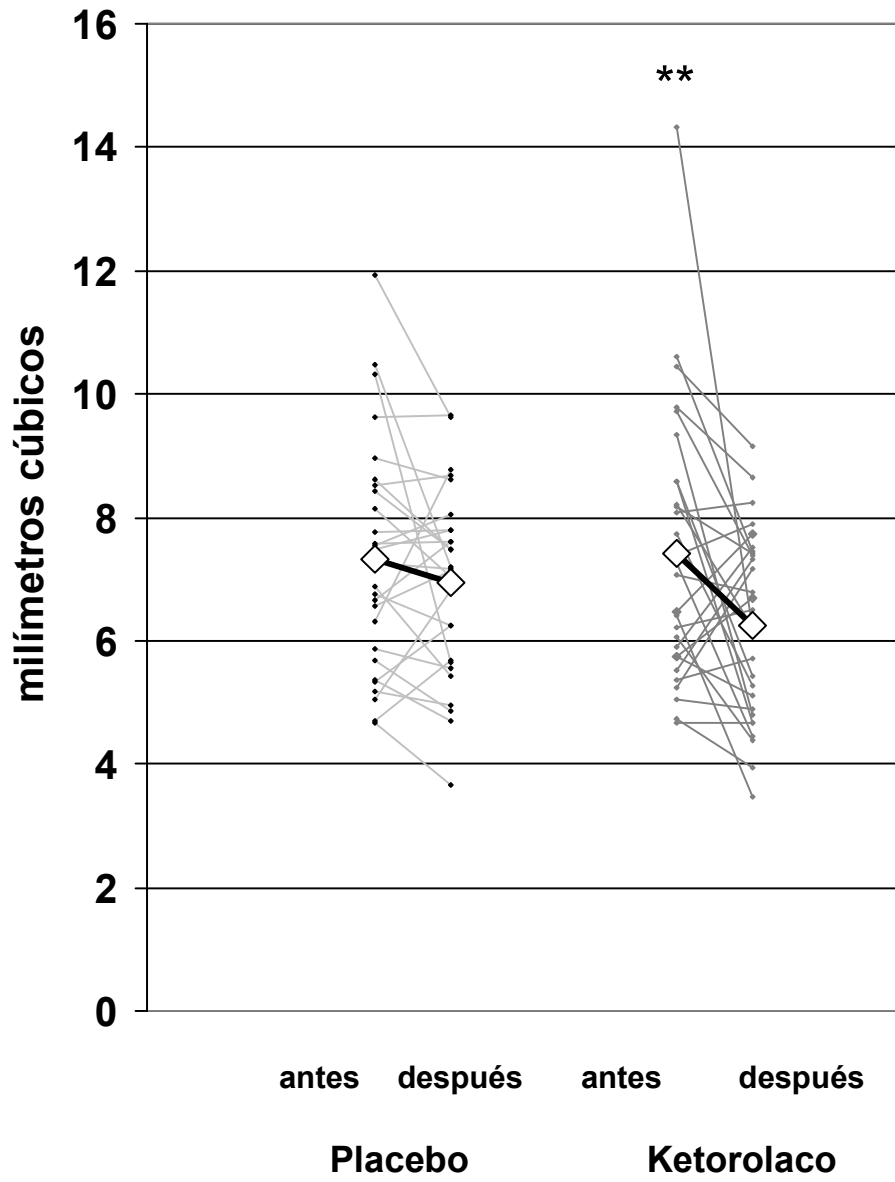
*U de Mann-Whitney

Figura 1. Efecto del tratamiento, grosor retiniano macular central



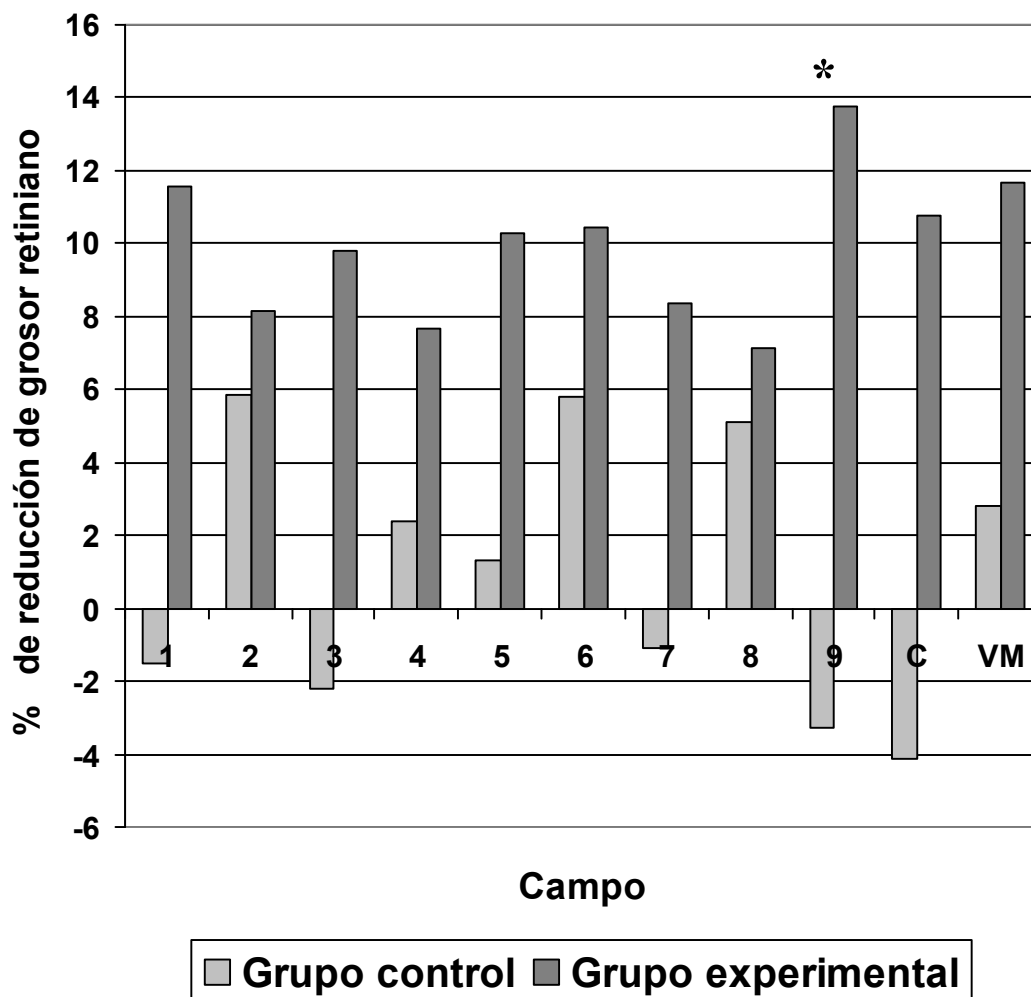
** t de Wilcoxon= ; p= 0.005

Figura 2. Efecto del tratamiento, volumen macular



** t de Wilcoxon= ; p= 0.011

Figura 3. Comparación del porcentaje de reducción de grosor retiniano entre grupos



C= Grosor retiniano macular central

VM= volumen macular

(Valores en cuadro 4)

*U de Mann-Whitney; $p = 0.012$

Anexo 1. Carta de consentimiento informado

TEXTO DECLARATORIO

Carta de Consentimiento Informado

Nombre del Proyecto de Investigación: “Efecto del ketorolac tópico en la reducción del grosor retiniano en pacientes diabéticos tratados con fotocoagulación focal por edema macular” Registro de Investigación en el Hospital Juárez folio: HJM-1023/04.09.15

Yo, _____,

(nombre del participante o su representante legal)

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en esta investigación cuyos objetivos, procedimientos, beneficios, y riesgos me han sido explicados.

Entiendo que el proyecto de investigación servirá para identificar si mi enfermedad (engrosamiento de la parte de mejor visión del ojo , edema macular) puede limitarse más rápidamente si se utilizan medicamentos para desinflamar después de aplicar el tratamiento con láser. Entiendo que esto es importante debido a que en muchos pacientes se presenta una disminución temporal de la visión, después del tratamiento con láser y hasta el momento se desconoce si un tratamiento con medicamento podría servir para ayudar al láser a adelgazar la retina, y con ello reducir la probabilidad de que se presente esa disminución de visión.

Los procedimientos de la investigación consistirán en :

La aplicación de un medicamento en gotas cada seis horas durante tres semanas después del tratamiento con láser. El medicamento que se me proporcione puede ser el anti inflamatorio o una lágrima artificial; tanto mi médico tratante como yo desconoceremos qué medicamento me fue asignado.

Se me ha explicado que el empleo del medicamento puede presentar el riesgo de reacciones alérgicas, como cualquier otro, por lo cuál deberé informar al coordinador del estudio si aparecieran molestias con su administración. Entiendo que el estudio no tiene costo adicional para mí y que la atención médica que se me proporciona no se verá afectada por mi participación en el estudio. Los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que al momento de firmar la presente no hubiese expresado, o que surja durante el desarrollo de la investigación. El Dr. Virgilio Lima Gómez se ofreció a responder cualquier duda al respecto en el Hospital Juárez de México con teléfono 5747-7560 Ext. 240, de Lunes a Viernes de las 08:00 a las 14:00 horas. Además, me ha ofrecido confidencialidad con la información obtenida.

Se me ha garantizado que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento, sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione se vea afectada por este hecho.

Estoy de acuerdo en participar en este estudio, por lo que firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos de mi confianza.

México, D. F., a ___ de _____ de 200__.

NOMBRE

FIRMA

Investigador	
Participante	
Representante/Esposo/Padre	
Testigo 1	
Testigo 2	