



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SINALOA
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD
HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN

Eficacia en la adición de Bromfenaco al 0.09% a la terapia con corticoesteroide tópico en la prevención de Síndrome de Irvine Gass. Ensayo clínico controlado aleatorizado.

Tesis para obtener el grado de especialista en Oftalmología

INVESTIGADOR

Dr. Jesús Montero Vela

DIRECTORES DE TESIS

Dra. Karina del Roció Ramos Espinoza

Dr. Edgar Dehesa López

Dr. Felipe de Jesús Peraza Garay

Culiacán, Sinaloa. Enero 2019

Dr. Carlos Fernando Corona Sapién
Director del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud

Dr. Edgar Dehesa López
Subdirector de Investigación

Dra. Erika María Celis Aguilar
Subdirectora de Enseñanza

Director de Tesis

Dra. Karina del Roció Ramos Espinoza

Médico especialista en Oftalmología con ajen Segmento Anterior

Asesor Metodológico

Dr. Edgar Dehesa López

Maestría en ciencias médicas

Doctorado en ciencias médicas

Médico internista con subespecialidad en nefrología

Asesor Estadístico

Dr. Felipe de Jesús Peraza Garay

Doctor en Ciencias

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la eficacia en la adición de Bromfenco al 0.09% a la terapia con corticoesteroide tópico en la prevención de Síndrome de Irvine Gass. **Material y métodos:** 150 pacientes sometidos a cirugía de catarata por facoemulsificación fueron asignados aleatoriamente para recibir dexametasona oftálmica (n= 76) o dexametasona oftálmica además de bromfenaco oftálmico al 0.09% (n=75). Se comparo la incidencia de edema macular pseudofaquico así como el grosor macular central y la agudeza visual a lo largo del seguimiento. **Resultados:** Se encontró un incremento significativo en el grosor macular central a la sexta semana en comparación con los valores preoperatorios en ambos grupos (Grupo A $13.27 \pm 16.6 \mu$ y Grupo B $10.51 \pm 10.5 \mu$) que fue mayor en el grupo A ($p=0.149$) . A las 6 semanas el grosor macular central medio fue de $268.70 \pm 16.20 \mu$ para el grupo A y de $265.70 \pm 15.93 \mu$ para el grupo B sin significancia estadística entre ambos grupos ($p=0.149$). Respecto a la agudeza visual, a las 6 semanas fue de 0.09 ± 0.11 LogMAR para el grupo A y de 0.09 ± 0.09 LogMAR para el grupo B sin significancia estadística entre ambos grupos ($p= 0.871$). **Conclusiones:** El uso de corticoesteroides tópicos en combinación con bromfenaco al 0.09% es más eficaz en la prevención del edema macular pseudofaquico en comparación con el uso de corticoesteroides únicamente.

Palabras clave: Edema macular pseudofaquico, síndrome de Irvine Gass, Grosor macular central, cirugía de catarata

INDICE

CAPITULO 1: Marco Teórico	7
CAPITULO 2: Planteamiento del problema	21
CAPITULO 3: Justificación	21
CAPITULO 4: Hipótesis.....	22
CAPITULO 5: Objetivos	23
CAPITULO 6: Material y métodos	23
CAPITULO 7: Aspectos éticos	32
CAPITULO 8: Recursos y financiamiento	33
CAPITULO 9: Resultados.....	34
CAPITULO 10. Discusión.....	43
CAPITULO 11. Conclusiones.....	48
Referencias bibliográficas.....	49
Anexos	54

CAPITULO 1: Marco Teórico

DEFINICIÓN

Se entiende por catarata la opacificación del cristalino, la cual ocasiona la pérdida de la visión. Según la Organización Mundial de la Salud representa la principal causa de ceguera en el mundo. Pascolini en el año 2012 estimaba una prevalencia de 94 millones de casos en el mundo. La presencia de catarata no puede englobarse a solo un grupo etario ya que puede encontrarse desde el nacimiento hasta la etapa de adulto mayor. El cristalino es una estructura lenticular, biconvexa, carente de nervios y vasos. La nutrición del cristalino depende principalmente de intercambios con el humor acuoso, posee aproximadamente: 0,7 gr de peso, 4mm de espesor y 9mm de diámetro. Embriológicamente se origina del ectodermo alrededor de la cuarta semana, es avascular y se encuentra suspendido en el líquido intraocular por la zonula del cristalino.¹

EPIDEMIOLOGÍA

Como se comentó previamente, según la Organización Mundial de la Salud, la catarata ocupa el primer lugar como causa de ceguera en el mundo con un 47.9% de los casos, en países en vías de desarrollo representa más de un 50% de los casos. Se calcula que el 90% de las personas ciegas en el mundo viven en países con economías emergentes y más del 80% de las mismas son mayores de 50 años.^{2,3} Hablando de estudios aplicables a nuestro medio y población se encuentra el estudio de Los Ángeles Latino Eye Study, el cual fue publicado en el año 2004 y representa uno de los estudios oftalmológicos más completos realizados hasta el momento con población latina de la cual el 80% eran mexicanos. En este estudio se obtuvo una muestra de 6357 pacientes latinos de 40 años de edad o más, 58% eran de sexo femenino y residentes de Los Ángeles, California y se encontró que el 1.92% de los pacientes (118 pacientes) presentaban una catarata clínicamente significativa.⁴

Respecto a la comunidad mexicana se han realizado dos estudios, uno por el Instituto de la Visión de la Universidad de Montemorelos, Nuevo León, y apoyados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Christian Blind Mission International (CBM) y la Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera (IAPB, por sus siglas en inglés): El primero realizado en el estado de Nuevo León en el 2006⁵ y otro en el estado de Chiapas en el 2010.⁶ De acuerdo a estos dos únicos estudios de estimación rápida de ceguera evitable (RAAB, por sus siglas en inglés) publicados, Nuevo León tiene una prevalencia de ceguera en personas de 50 años o mayores del 1.53%. El 48% de los encuestados sufren de catarata. En el estudio de Chiapas, la prevalencia de ceguera en personas a partir de los 50 años de edad fue del 2.3%. El 63% de estas cegueras se atribuyen a catarata.

FISIOPATOLOGÍA DE LA CATARATA

La opacificación del cristalino se debe a alteraciones físicas y químicas, los cuales se encuentran principalmente debidas a dos mecanismos, la hidrólisis y la aglutinación de las proteínas, esto debido principalmente a dos procesos que se llevan a cabo de forma simultánea, alteraciones del hidrogeno, así como alteraciones a nivel de iónico, tales como sodio, calcio y potasio. Estos cambios químicos patológicos son los que van a originar la Catarata.⁷

Fisiopatológicamente hablando, la catarata se caracteriza por la reducción de la captación de oxígeno y el aumento inicial del contenido de agua, seguido por deshidratación, esto debido a que el contenido de calcio y sodio también aumentan y disminuye el contenido de potasio, ácido ascórbico y proteínas, en los cristalinos cataratosos. Se ha encontrado también una estrecha relación entre la exposición a radiación ultravioleta y la formación de cataratas seniles. La evidencia demuestra que personas mayores de 65 años que viven en zonas geográficas ecuatoriales y que están expuestas por largos periodos a la luz solar, tienen mayor posibilidad de desarrollar catarata.

Otro de los procesos químico-fisiológicos importante es el metabolismo de los carbohidratos, porque gran parte de la energía es derivada del metabolismo de la glucosa, dicha alteración constituye el pilar fundamental en la formación de la catarata diabética.

ETIOLOGÍA DE LA CATARATA

Dado que el cristalino es avascular, su metabolismo se realiza a través de su cápsula, la cual tiene una permeabilidad selectiva y de su integridad depende la transparencia del cristalino.

Por tanto, cualquier anomalía en su permeabilidad de la cápsula del cristalino, conllevará a su opacificación. Por tanto, en el caso de traumatismos oculares que comprometan la cápsula del cristalino dará lugar a la formación de la catarata Traumática y así todo factor lesivo a la cápsula del cristalino va a producir su opacificación. Dentro de los factores conocidos que pueden producir la catarata: Se encuentran factores mecánicos, físicos, la radiación, disminución de la permeabilidad de la cápsula, interferencia de su nutrición, condiciones de anoxia, tóxicos, etc.

Respecto a factores genéticos Fletcher y colaboradores en un estudio publicado en 2008, parece indicar que los factores hereditarios juegan un importante papel en el desarrollo de la catarata relacionada con la edad, pudiendo oscilar entre el 48-59%.⁸

Muchas de las modificaciones encontradas en cristalinos con catarata se deben a reacciones de oxidación, provocadas en muchos casos por la luz ambiental y porque el ojo humano está expuesto crónicamente a la luz de longitudes de onda mayores de 300nm. En el cristalino existen gran cantidad de reacciones antioxidantes, favorecidas por la disminución de la concentración de oxígeno, disminución de la concentración de hierro, aumento de la concentración del glutatión sintetizado localmente, aumento de la concentración de proteínas, etc. que suceden preferentemente en la periferia. La falta de mecanismos de protección, la modificación de proteínas, las anomalías del metabolismo del calcio, la proliferación y diferenciación celular también juegan un

papel importante. La acumulación crónica de las agresiones ambientales, por ejemplo, la luz ultravioleta, las toxinas, las drogas y las enfermedades sistémicas, inducen cambios estructurales y fisiológicos que dan lugar a las cataratas relacionadas con la edad.

Sin embargo, el conocimiento sobre las causas de las cataratas es incompleto. La edad y la herencia son los factores de riesgo más importantes asociados con los diferentes tipos de cataratas. Si bien el componente hereditario se explica por sí mismo, el aumento de la edad sirve como sustituto de varios factores de riesgo externos potenciales, cuyo efecto es acumulativo. Solo hay algunos factores de riesgo que satisfacen los criterios de efecto causal: fumar, lo que resulta en un mayor riesgo de cataratas nucleares, exposición excesiva a los rayos UV y diabetes que aumenta el riesgo de cataratas corticales y tratamiento esteroideo, diabetes y radiación ionizante que conducen a la formación de opacidad subcapsular posterior.⁹

CLASIFICACIÓN

Las clasificaciones son muy variadas y se superponen unas con otras: Clínicamente se dividen en función de la edad de aparición en, congénitas, juveniles y seniles; Biomicroscópicamente se clasifican en función del lugar opacificado en nuclear, cortical anterior y posterior, y subcapsular anterior y posterior. The National Eye Institute Scheimpflug system (Datiles, Magno et al. 1995), divide las cataratas en cuanto a densidad nuclear comparativamente con LOCS II y estudia si diversas medicaciones tienen efecto en disminuir esa opacidad nuclear.¹⁰ Respecto a este último vamos a referirnos a algunos de los sistemas clásicos de clasificación más empleados:

The Lens Opacities Classification System (LOCS); uno de los sistemas más empleados, ha ido evolucionando en los últimos años hasta el LOCS III que es el más actual: LOCS I (Leske, Wu et al. 1995): dividía las cataratas en corticales, subcapsulares posteriores y nucleares, y estas últimas las subdividía en función del color y la opacidad nuclear. LOCS II: estratifica también la catarata cortical y subcapsular posterior. La fiabilidad se evaluó comparando las graduaciones de

lámpara de hendidura de dos examinadores clínicos (346 ojos) y las graduaciones realizadas en la lámpara de hendidura con gradaciones de fotografías (3646 ojos). La severidad de las opacidades corticales y nucleares no afectó la reproducibilidad de las graduaciones de la lámpara de hendidura, pero la clasificación clínica de las opacidades subcapsulares posteriores se volvió más confiable a medida que aumentaba la severidad de las opacidades subcapsulares posteriores. El efecto de la severidad de la opacidad que se gradúa y la severidad de las opacidades coexistentes en la confiabilidad de LOCS II deben considerarse en los estudios que usan el sistema para clasificar y calificar las cataratas.¹¹

LOCS III: respecto a los anteriores, ha aumentado los grados de catarata, estableciendo grados intermedios. Consiste en seis imágenes de lámpara de hendidura para graduar el color nuclear (NC) y la opalescencia nuclear (NO), cinco imágenes retroiluminadas para graduar cataratas corticales (C) y cinco imágenes retroiluminadas para graduar cataratas subcapsulares posteriores (P). La severidad de la catarata se califica en una escala decimal, y los estándares tienen intervalos regularmente espaciados en una escala decimal. Los límites de tolerancia del 95% se reducen de 2.0 para cada clase con LOCS II a 0.7 para opalescencia nuclear, 0.7 para color nuclear, 0.5 para catarata cortical y 1.0 para catarata subcapsular posterior con LOCS III.¹²

The Oxford Clinical Cataract Classification and Grading System: esta clasificación se basa en la morfología de la catarata. Se describe un sistema para clasificar basado en la valoración en la lámpara de hendidura compuesta por la clasificación clínica y la clasificación de cataratas. Las características de la catarata se clasifican morfológicamente, y las características individuales se clasifican en comparación con los diagramas estándar montados adyacentes a la lámpara de hendidura.¹³ El efecto de degradación de la imagen de la catarata se evalúa utilizando un "oftalmoscopio de proyección". El método se puede usar junto con técnicas fotográficas y de análisis de imágenes. En ella se definen las zonas del cristalino en función de la dispersión de la luz, dividiendo en zona nuclear y cortical y cada una de ellas con zona anterior y

posterior. C1: la parte más anterior de la corteza tras la cápsula. A su vez la divide en α y β , en función del grado de dispersión de la luz. C2: área que sigue a C1. C3: pertenece junto a C4 a la corteza perinuclear. C4: La zona más cercana al núcleo.

El sistema de clasificación BCN 10 propuesto por Barraquer desde el 2007, y recientemente validado, proporciona un gráfico laminado de tamaño A4 con fotografías de alta resolución. Estas fotografías fueron tomadas por personal de fotografía con una lámpara de hendidura Zeiss (Carl Zeiss AG; Oberkochen, Alemania). El sistema divide la progresión de cataratas nucleares en una lente clara de referencia (N0) y 10 grados de opacificación (N1 a N10). Este grado de opacidad es nuestra unidad de escala de calificación. El gráfico del sistema de clasificación muestra una imagen de sección transversal de lámpara de hendidura grande, una imagen de vista frontal más pequeña y el color relativo para cada etapa del desarrollo de cataratas. Los grados se eligieron en intervalos equidistantes desde una lente cristalina envejecida normal (N1) hasta una lente completamente oscura (catarata nigra - N10).¹⁴

El principal síntoma que originan las cataratas es la pérdida progresiva de la agudeza visual. Además, se produce una disminución de la sensibilidad a los contrastes y una alteración en la apreciación de los colores. La pérdida de visión que origina la catarata no depende exclusivamente del grado de densidad de la misma, sino que es muy importante la zona de la opacidad.

Al no existir tratamiento farmacológico para esta enfermedad, el abordaje de la catarata es fundamentalmente preventivo y quirúrgico. El avance de las técnicas quirúrgicas y el envejecimiento de la población, han ocasionado un aumento significativo de las cirugías realizadas en los últimos años. Un estudio realizado sobre la incidencia de la cirugía desde el año 1980 al 2004 ha revelado que su número ha aumentado un 500% entre las mujeres y un 467% entre los varones en

este período de tiempo.¹⁵ La técnica más empleada para retirar el cristalino opacificado es la facoemulsificación con implante de lente intraocular. Mediante una incisión de entre 1.2 y 3.2 mm aproximadamente, se realiza una incisión circular continua en la cara anterior del saco cristalino (capsulorrexia) por la que se extrae su contenido mediante ultrasonido (facoemulsificación) y posteriormente se introduce una lente dentro del saco capsular que sustituye la capacidad refractiva del cristalino.

Síndrome de Irvine Gass

Definición

El edema macular quístico postquirúrgico o también conocido como síndrome de Irvine Gass fue descrito por Irvine en 1953.¹⁶ Posteriormente fueron descritas sus características en la angiografía con fluorescencia por Gass y Norton^{17,18}

Actualmente esta entidad ha sido reportada cada vez menos con el advenimiento de nuevas técnicas quirúrgicas para la extracción del cristalino, tal como la facoemulsificación.

El desarrollo de edema macular quístico posterior a la cirugía de catarata, específicamente mediante facoemulsificación no ha podido ser explicado por completo ya que suele presentarse en cirugías sin complicación alguna.

Según la bibliografía consultada la incidencia del síndrome de Irvine Gass clínicamente significativo (asociado a una disminución en la agudeza visual y distorsión de la visión central) va de un 0.6-6% de los pacientes sometidos a cirugía de facoemulsificación mientras que la incidencia en aquellos casos subclínicos permanece incierto.¹⁹

Este síndrome es considerado por el Dr. Carlo Cagini como la causa más importante de disminución en la agudeza visual posterior a la cirugía de facoemulsificación.

El edema macular quístico postquirúrgico esta dado por un acumulo de líquido en los espacios extracelulares de la retina, así como la formación de quistes en las capas plexiforme externa y en la capa nuclear interna. Este acumulo secundario de líquido es causado por una ruptura de la barrera hemato-retiniana aunque también se ha propuesto el trauma de iris durante la cirugía, inflamación y liberación de prostaglandinas como coadyuvantes en el desarrollo de esta entidad clínica. Esta alteración parece ser la responsable en el engrosamiento macular que puede o no ser clínicamente detectable mediante biomicroscopia.

Factores de riesgo

El riesgo de presentar edema macular quístico postquirúrgico aumenta en aquellos casos en que se presenten complicaciones durante la cirugía. Dentro de las principales complicaciones se encuentra la pérdida de vítreo, patología inflamatoria tale como la uveítis, patologías que condiciones isquemia retiniana, distrofias retinianas (retinosis pigmentaria), degeneración macular relacionada a la edad y retinopatía diabética. El uso previo de análogos de prostaglandinas utilizadas específicamente en pacientes con antecedente de glaucoma parece poco claro, pero se mantiene como un riesgo al menos teórico.²⁰

Recientemente Andrew Walkden y colaboradores realizaron un ensayo clínico controlado en pacientes con antecedente de uso crónico de análogos de prostaglandinas se encontró que solo el 3.3% de los pacientes presentó edema macular subclínico y ningún paciente en la forma clínica.²¹

La presencia de edema macular quístico puede ser agudo o crónico. Se conoce como edema macular agudo a aquel que se prolonga los primeros 6 meses y crónico a aquel que se prolonga por más de 6 meses del acto quirúrgico. Siendo de especial relevancia el caso de aquellos casos crónicos ya que estos pacientes pueden presentar una reducción permanente de la visión debido a atrofia de la capa de fotorreceptores de la retina.²²

Incidencia y diagnóstico

El pico máximo de esa entidad suele ocurrir entre la cuarta y sexta semana posterior a la cirugía en aquellos que no se utilizan antiinflamatorios no esteroideos, en aquellos que se utilizan en el postoperatorio puede presentarse hasta las 12 semanas después de la cirugía, siendo el máximo de presentación entre las 4 a 6 semanas.²³ La incidencia de forma global varía según el tipo de cirugía, complicaciones dentro de la misma o condiciones preexistentes. El riesgo reportado de edema macular quístico varía de 0.9 % a 5% en casos de cirugía de facoemulsificación sin complicaciones, pero puede llegar a ser tan alto como 10% si se presenta alguna complicación durante la cirugía, siendo lo más frecuente la pérdida de vítreo.^{24,25}

La definición de edema macular quístico subclínico dependerá de la técnica utilizada para su diagnóstico. El diagnóstico puede realizarse clínicamente mediante la biomicroscopia o mediante técnicas de imagen tales como la angiografía con fluoresceína (FFA) o mediante tomografía de coherencia óptica. La angiografía con fluoresceína es considerada como el “gold estándar” en el diagnóstico de edema macular quístico subclínico.^{26,27}

Mediante la FFA se ha reportado una incidencia entre 9.1 % y 25.5%.^{28,29} Debido a cuestiones éticas y logísticas resulta algo impráctico someter a todos los pacientes sometidos a cirugía de catarata a una FFA además que implica realizar un procedimiento invasivo el cual puede conllevar riesgos tales como: shock anafiláctico, accidente cardiovascular, síncope, pérdida de conciencia, convulsión, infarto de miocardio, edema pulmonar, entre otros.³⁰

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) es una técnica de diagnóstico por imagen, que permite obtener imágenes tomográficas de tejidos biológicos con una elevada resolución. La ventaja en su aplicación en oftalmología es que la luz incide de forma directa sobre el tejido, sin la necesidad de utilizar un transductor.

Las técnicas ópticas de la OCT se basan en la utilización de la luz, lo que permite obtener una resolución de las imágenes 10 veces superior a las ecográficas. La OCT se basa en el interferómetro de Michelson y la interferometría está basada en un principio análogo al de la ultrasonografía, pero que sustituye las ondas acústicas por haces de luz, este principio permite medir estructuras y distancias en la escala de hasta 10 micras. La visualización y medición de estas estructuras se consigue realizando medidas axiales sucesivas en diferentes posiciones transversas. La información final es mostrada como una imagen topográfica bidimensional.

El interferómetro de Michelson está compuesto por una fuente de luz, un divisor de haces, un espejo de referencia y un detector. El primero es un láser de diodo que emite un haz luminoso de banda ancha en el espectro infrarrojo (820 a 830 nm, según la generación del equipo). Este haz se divide en dos haces en el divisor, uno de los cuales irá dirigido al espejo de referencia, que se encuentra a una distancia conocida, y el otro a la retina. Después se compara la luz reflejada desde la retina con la luz reflejada por el espejo de referencia y, cuando ambos reflejos coinciden en el tiempo, se produce el fenómeno de interferencia, que es captado por el detector. Como se conoce la distancia a que se encuentra el espejo de referencia, se puede determinar a la que está la estructura de la retina que ha generado un reflejo que coincide con el reflejo que proviene del espejo de referencia. Se realiza una gráfica con las diferentes distancias recibidas por el fenómeno de interferencia y se obtiene una imagen en sentido axial (A-scan).³¹

Las imágenes resultantes vienen expresadas en una falsa escala de color donde el espectro blanco-rojo señala una alta reflectividad, mientras el azul-negro corresponde a una baja reflectividad

Una imagen tomográfica individual está compuesta por un total de puntos que fluctúa entre 50.000 y 524.288, según el modelo del equipo utilizado, el protocolo y las características del barrido. Un dato a tener en cuenta es que la técnica está limitada por opacidades de los medios oculares, como la hemorragia de vítreo, catarata o turbidez vítrea. Pero no está afectado por aberraciones oculares o pupila poco dilatada.³²

El advenimiento de la OCT es un método seguro y permite obtener una repetibilidad a lo largo del tiempo, y se ha reportado que puede ser tan efectivo como la FFA para determinar el edema macular quístico subclínico. Se ha reportado una incidencia de síndrome de Irvine Gass subclínico que va de un 0 al 22%. Whilst Ching et al, definió el edema macular quístico como la aparición de cambios quísticos en el área macular o bien un engrosamiento retiniano, Kim et al, establecieron un punto de corte de más de 30% (50 micras) en relación al grosor macular central preoperatorio para definir edema macular quístico.

Profilaxis y tratamiento

En la actualidad no existe un protocolo profiláctico estandarizado ya que no se cuenta con suficiente evidencia mediante ensayos clínicos controlados o bien estudios comparativos de efectividad. El hecho de que la mayor parte de los casos de edema macular quístico pseudofáquico son agudos, subclínicos y suelen presentar resolución espontánea impide la realización de estudios estandarizados y con un seguimiento prolongado. Por otro lado, el manejo de aquellos casos crónicos permanece siendo un reto.

El manejo de esta entidad se basa en su patogénesis. Sabemos que la cascada inflamatoria, los lípidos de membrana se convierten en ácido araquidónico por medio de la fosfolipasa A2 y las prostaglandinas son formadas por la ciclooxigenasa. Los corticoesteroides reducen la inflamación mediante la inhibición de la fosfolipasa A2 y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la ciclooxigenasa. Las dos isoformas críticas de ciclooxigenasa son la COX-1 y COX-2, siendo esta última la de mayor expresión en la retina.³³

Dentro de los AINE aprobados por la FDA para la inflamación post operatoria se encuentra el ketorolaco, diclofenaco, bromfenaco, nepafenaco. Se ha reportado en ensayos experimentales que el nepafenaco tiene una mayor penetrancia corneal así como mayor actividad en segmento posterior, esto en ratones. Se cree que la administración tópica tiene una mejor penetrancia ocular que aquellos sistémicos. Si bien los AINE son utilizados como profilácticos en el edema macular pseudofáquico su uso no está establecido por la FDA. ³⁴

Recientemente se publicó una revisión sistemática sobre la profilaxis con fármacos antiinflamatorios no esteroideos para la prevención de edema macular posterior a cirugía de catarata por facoemulsificación. En esta revisión se concluye que el uso de AINE´s puede reducir el desarrollo de edema macular posterior a cirugía de catarata, aunque es posible que esta estimación de reducción sea exagerada. No permanece claro que esta intervención tenga un impacto en la función visual o en la calidad de vida de los pacientes. El beneficio de agregar un AINE a los corticoesteroides con la finalidad de reducir el riesgo de disminución en la agudeza visual posterior a la cirugía de catarata permanece incierto. ³⁵

El uso de corticoesteroides tópicos no permanece claro ya que generalmente se utilizan de forma concomitante con AINE´s. En cuanto a los corticoesteroides perioculares han mostrado ser efectivos en el edema macular pseudofáquico refractario a fármacos tópicos. Thach *et al.* Demostraron en una serie de casos de 48 pacientes con edema macular pseudofáquico refractario que la aplicación de inyecciones sub-Tenonianas mejoró la agudeza visual de 20/92 a 20/50 ($P = 0.0001$), y la aplicación retrobulbar mejoró la agudeza visual de 20/97 a 20/58 ($P = 0.035$), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre estas dos técnicas. ³⁶

Dentro de los corticoesteroides intravítreos la triamcinolona ha sido ampliamente utilizada en casos de edema macular diabético o secundario a oclusiones vasculares. Su uso en el edema macular pseudofáquico permanece poco claro. En el 2003 Benhamou et al. Reportaron por primera vez el primer estudio utilizando 8mg de triamcinolona intravítrea para tratar 3 casos de edema macular pseudofáquico crónico, se encontró una mejoría transitoria solamente en la agudeza visual y en el grosor macular.³⁷

Dentro de los corticoesteroides también se encuentran aquellos dispositivos biodegradables intravítreos de liberación prolongada. El de mayor uso es el de dexametasona. Un estudio de análisis de subgrupos fase II investigó su eficacia en el tratamiento de edema macular persistente secundario a uveítis y edema macular pseudofáquico. Se incluyeron 27 pacientes con edema macular pseudofáquico y se aleatorizaron en 3 grupos, 2 de ellos con implante de dexametasona a distintas concentraciones y uno mas para observación. 8 pacientes presentaron una mejora visual de al menos 10 letras a los 90 días lo cual mantuvieron hasta los 180 días. Actualmente se encuentra en desarrollo un estudio fase II exclusivamente con pacientes con edema macular pseudofáquico.³⁸

La terapia con inhibidores de factor de crecimiento endotelial (VEFG) ha revolucionado el tratamiento de degeneración macular exudativa, así como en casos de neovascularización. Es bien conocido el papel del factor de crecimiento endotelial en la angiogénesis, pero también en la inflamación y en causas de permeabilidad vascular que causan edema maculas quístico. La mayor parte de los estudios se han realizado con Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el VEFG -A. De los estudios de mayor relevancia se encuentra el de Arevalo et al. En el que 28 pacientes con edema macular quístico crónico recibieron 1.25 mg de bevacizumab. Tuvo un seguimiento medio de 32 semanas, 21 ojos (71%) mejoraron 2 o más líneas de la cartilla del Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).³⁹

Actualmente en México el uso de Bebacizumab se encuentra restringido para su uso oftalmológico por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

Existen también tratamientos quirúrgicos como la vitreolisis con láser YAG. Esto en casos de incarceration vítea en las incisiones corneales para la cirugía de catarata. Steiner et al. Reportó una serie de 29 pacientes con incarceration vítea y edema macular pseudofáquico. Reporta que el 55% de los pacientes mejoraron 2 o más líneas de visión. Se cree que estos resultados podrían deberse al uso de AINE's tópicos indicados posterior a la aplicación de láser.⁴⁰

La vitrectomía vía pars plana se ha utilizado en casos de edema maculas quístico complicado con tracción vitreoretiniana o bien en casos que edema refractario a otros tratamientos. Teóricamente la vitrectomía reduciría la concentración de mediadores de inflamación y factores de crecimiento. Uno de los estudios más relevantes es el de Pendergast et al en el que se reportaron 23 pacientes con edema macular quístico refractario crónico sin anomalías en vítreo, se realizó vitrectomía, la cual mejoró una agudeza visual media de 20/200 a 20/60 ($p < .0001$) aunque algunos ojos no mejoraron visión.⁴¹

CAPITULO 2: Planteamiento del problema

¿Es el bromfenaco, realmente eficaz en la prevención del síndrome de Irvine Gass?

CAPITULO 3: Justificación

El síndrome de Irvine Gass o edema macular pseudofaquico es considerado por muchos oftalmólogos como la principal causa de disminución de la agudeza visual posterior a la cirugía de catarata, especialmente mediante la técnica de facoemulsificación. Aunque su fisiopatología es parcialmente conocida aun no es explicada completamente ya que esta patología puede llegar a presentarse en pacientes sanos y en cuya cirugía no acontece complicación alguna. La incidencia de esta patología ha sido previamente estudiada, espacialmente en sus formas clínicas, es decir aquellas en las que el paciente refiere una disminución de la agudeza visual como consecuencia del edema macular que suele presentarse en un 0.6 – 6% de los pacientes operados mediante facoemulsificación. Cobra especial importancia el conocimiento de la incidencia de esta patología en su forma subclínica ya que diferirá según el método empleado para su detección, tal como la angiografía con fluoresceína o la tomografía de coherencia óptica solo por mencionar algunos.

El uso de los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE´s) ha sido considerado como el tratamiento de elección en el edema macular pseudofaquico por muchos oftalmólogos y existen numerosos trabajos de investigación que parecen respaldar dicha conducta, de los cuales es importante mencionar muchos cuentan con una pobre metodología en la que no se define los criterios para definir al edema macular pseudofaquico, especialmente en aquellos en que la tomografía de coherencia óptica es empleada para su detección, así como muestras y seguimiento insuficientes.

Existen dos grandes revisiones sistemáticas sobre el edema macular pseudofaquico siendo la más reciente y con mejor metodología la publicada por Cochrane en 2016 en la que se refiere que el uso de AINE´s tópicos pudiera reducir el riesgo de desarrollar edema macular pseudofaquico, aunque es posible que los resultados sean exagerados. Respecto a su uso con fines de obtener una mejor agudeza visual es incierta su utilidad. Por lo anterior se considera que la realización de estudios con un mayor poder metodológico, así como un mayor tamaño de muestra pueden colaborar a conocer la incidencia real de esta patología tanto en su forma clínica como subclínica así como establecer si realmente los AINE´s tópicos juegan un papel tan importante como se ha mencionado previamente en la literatura o bien si hay una exageración en los resultados presentados.

CAPITULO 4: Hipótesis

La terapia con corticoesteroide en combinación con bromfenaco al 0.09% será más eficaz en la prevención de Síndrome de Irvine Gass que la terapia convencional con corticoesteroide tópico.

CAPITULO 5: Objetivos

Objetivo general

Evaluar la eficacia en la adición de Bromfenaco al 0.09% a la terapia con corticoesteroide tópico en la prevención de Síndrome de Irvine Gass.

Objetivos específicos

- a) Valorar clínicamente y comparar la presencia de edema macular en ambos grupos de tratamiento
- b) Visualizar y cuantificar la presencia de edema macular mediante tomografía de coherencia óptica en ambos grupos de tratamiento
- c) Medir y comparar la agudeza visual basal y durante el seguimiento en ambos grupos de tratamiento
- d) Medir y comparar el tiempo de ultrasonido utilizado durante la cirugía en ambos grupos de tratamiento

CAPITULO 6: Material y métodos

Diseño del estudio

En el servicio de oftalmología del Hospital Civil de Culiacán se aleatorizaron pacientes para la realización de un ensayo clínico controlado abierto para comparar la eficacia en la adición de Bromfenaco al 0.09% a la terapia con corticoesteroide tópico en la prevención de Síndrome de Irvine Gass entre octubre de 2017 y octubre de 2018.

Universo de estudio

Pacientes que acudan al departamento de oftalmología y posteriormente derivados al servicio de segmento anterior del Hospital Civil de Culiacán con diagnóstico de catarata y que deseen realizarse cirugía de catarata por facoemulsificación.

Lugar de realización

El estudio se realizará en el servicio de oftalmología del Hospital Civil de Culiacán

Periodo de tiempo de realización

Fecha de inicio: octubre de 2017

Fecha de término: octubre de 2018

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores a 30 años
- Diagnóstico de catarata en el servicio de oftalmología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud
- Pacientes dispuestos a realizarse la cirugía de catarata por facoemulsificación con implante de lente intraocular, que acepten participar en el estudio y deseen continuar con las evaluaciones necesarias para culminar el protocolo

Criterios de exclusión

- Embarazo
- Catarata traumática
- Edema macular diabético
- Secuela de trauma ocular
- Ambliopía
- Microftalmos o aniridia
- Astigmatismo mayor de 3.0 D
- Presión intraocular mayor de 25 mmHg con o sin tratamiento
- Daño corneal (trauma, quemadura caustica, queratitis herpética, córnea guttata, distrofia corneal, compromiso endotelial)
- Patología del segmento anterior que el investigador considere que afecte la función visual además de la catarata (uveítis crónica, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, distrofia macular, desprendimiento de retina previo, neuritis óptica).
- Problemas corticales, esclerosis múltiple, Parkinson, Alzheimer.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no acudan a seguimiento
- Daño al endotelio corneal
- Desprendimiento de membrana de Descemet
- Desgarro de capsulorrexis
- Ruptura zónula

- Ruptura de cápsula posterior
- Daño o encarcelación del iris
- Pérdida de vítreo
- Hápticas fuera la bolsa o posición inadecuada
- Placa persistente en la capsula posterior
- Otra cirugía ocular durante el estudio incluyendo fotocoagulación con láser, uso de YAG láser dentro de las primeras 8 semanas del postoperatorio.
- Trauma del iris y/o cornea.

Análisis estadístico propuesto

Prueba T de dos muestras

Intervalo de confianza 95%

Se considera un valor de probabilidad de 0.05 como estadísticamente significativo

Se utilizará software SPSS para el análisis de datos

Cálculo del tamaño de la muestra

Se requieren $n=72$ pacientes para que una potencia del 80% detectar una diferencia de 35 micras en el grosor macular central, se asume una diferencia de 35 y una desviación estándar de 74.1. se utilizó la fórmula para una prueba T de 2 muestras y se usó una significancia de 5%.

Descripción general del estudio

Todos los pacientes que acudieron al servicio de oftalmología del Hospital Civil de Culiacán que desearan realizarse cirugía de catarata y que cumplan con criterios de inclusión en el periodo de tiempo determinado. Se les realizó una exploración oftalmológica completa que incluya agudeza visual mediante los optotipos de la cartilla de Snellen, exploración bajo biomicroscopia del segmento anterior con toma de presión intraocular con tonómetro de aplanación de Goldmann, evaluación del ángulo iridocorneal mediante lente de Sussman o Goldmann, exploración bajo biomicroscopia del cristalino clasificándolo mediante la escala LOCS III así como visualización de segmento posterior bajo midriasis farmacológica con visualización directa de la papila óptica y retina. Se registró dicha información en el expediente electrónico interrogando de manera directa, sexo, edad, comorbilidades crónico-degenerativas, antecedentes oftalmológicos incluyendo cirugías, traumatismos o patologías. Posteriormente se refirieron al servicio de segmento anterior para nueva valoración de fundoscópica. Se les realizó posteriormente toma de tomografía de coherencia óptica, y posteriormente se aleatorizaron.

La cirugía de facoemulsificación se realizó bajo sedación y anestesia peribulbar mediante una incisión de 2.4 mm utilizando la técnica de stop and chop utilizando el sistema quirúrgico Stellaris® (bausch and lomb). Posteriormente se implantó un lente intraocular plegable EnVista MX60 polímero acrílico hidrofóbico de asfericidad neutra.

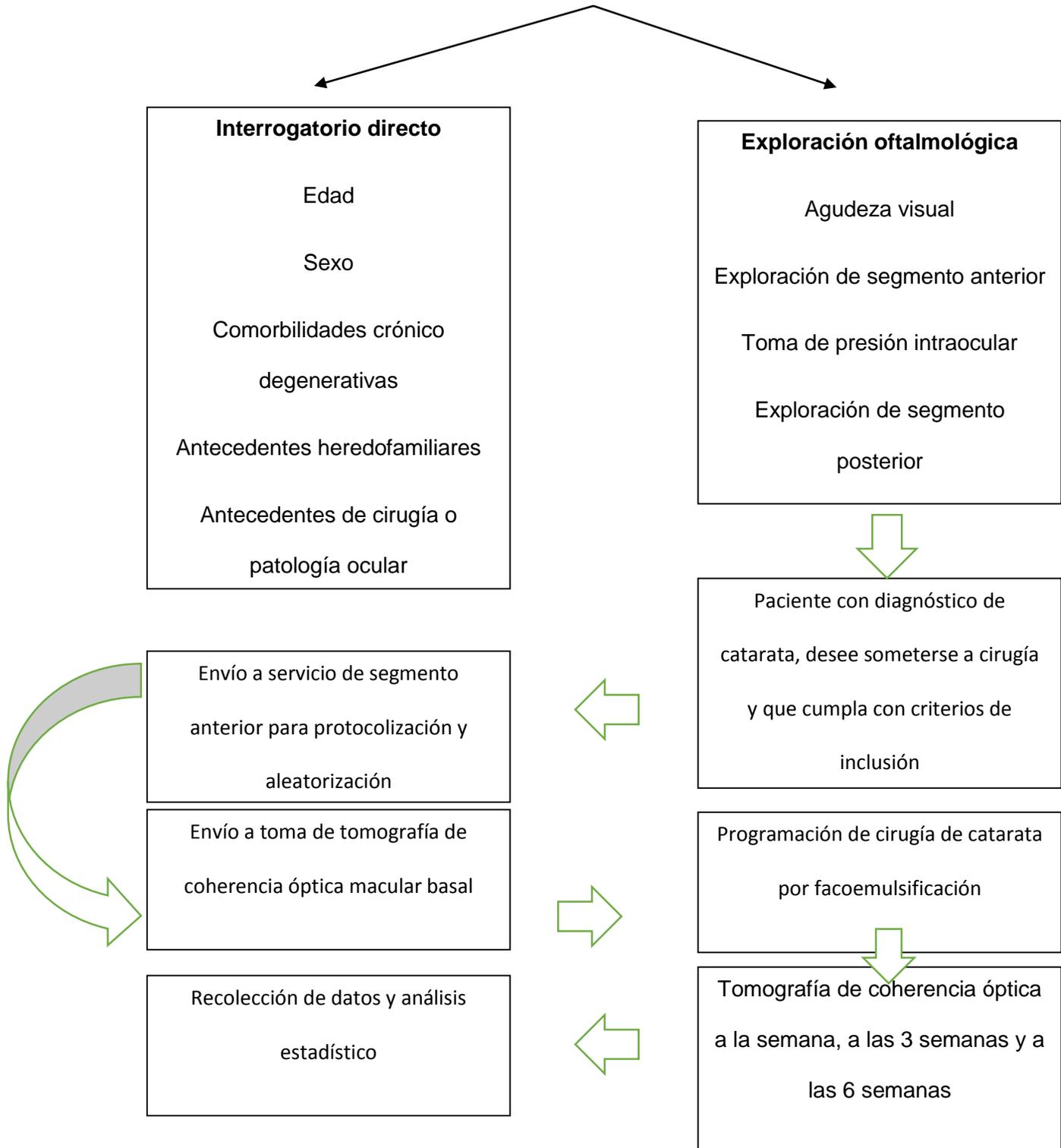
Posteriormente para el seguimiento, el cual fue de 6 semanas, se realizó examen oftalmológico completo, toma de agudeza visual, tomografía de coherencia óptica en cada una de las citas estipuladas para el seguimiento (Primer día post quirúrgico, primera, tercera y sexta semana). Para este estudio se definió edema macular la presencia de quistes intrarretinianos y/o un aumento del 30% sobre la medición basal. La toma de agudeza visual se realizó mediante la cartilla de Snellen para su posterior conversión a logaritmo del mínimo ángulo de resolución (LogMAR). La medición del grosor macular central se realizó mediante tomografía de coherencia

óptica de dominio espectral RTVue (modelo RT100; Optovue, Inc., Fremont , CA). Al concluir seguimiento se recolectaron datos para la realización de análisis estadístico de los resultados.

Aleatorización

Para la aleatorización se utilizó la página web <https://www.randomizer.org/> para incluirse en alguno de los 2 grupos de estudio. Grupo A (Gatifloxacino + Acetato de prednisolona cada 4 horas) ó grupo B (Gatifloxacino + Acetato de prednisolona cada 4 horas + Bromfenaco 0.09% cada 8 horas).

Flujograma
PACIENTES DE CONSULTA DE PRIMERA VEZ
Conformación de expediente clínico electrónico



Definición operacional de variables

Nombre de la variable	Independiente o dependiente	Tipo de variable	Escala de medición	Momento de la medición
Edad	Independiente	Cuantitativa discreta	Años	Inicio protocolo
Sexo	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino / femenino	Inicio protocolo
Agudeza visual	Dependiente	Cualitativa discreta	LogMAR	Basal, semana, 3er semana y 6ta semana
Grosor macular	Dependiente	Cuantitativa discreta	Micras	Basal, semana, 3er semana y 6ta semana
Tiempo de ultrasonido	Dependiente	Cuantitativa discreta	Segundos	Post quirúrgico inmediato

Descripción operacional de las variables

Edad: Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento de un individuo.

Sexo: Es una variable para diferenciar la condición biológica del género masculino y femenino, según sus características fenotípicas.

Agudeza visual: Es la capacidad del ojo para distinguir objetos muy próximos entre sí, por medio de la tabla de Snellen

Presión intraocular: Es la fuerza que ejercen las estructuras intraoculares contra la órbita y cornea, la cual depende principalmente del equilibrio entre producción y reabsorción de humor acuoso. Su valor normal fluctúa entre 10 y 21 mmHg

Grosor macular: Medición central macular mediante tomografía de coherencia óptica, medido en micras.

Estandarización de los instrumentos y procedimientos de medición

- Proyector con optotipos (cartilla Snellen) modelo topcon ACP-8
- Biomicroscopio marca y modelo: Lámpara de hendidura Topcon modelo SL-3G
- Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral RTVue (modelo RT100; Optovue, Inc., Fremont , CA).
- Tipo de lente intraocular y presentación: Lente intraocular plegable EnVista MX60 polímero acrílico hidrofóbico sin tinte, el poder del lente es uniforme desde el centro hasta el borde, la óptica de la lente es biconvexa, esférica libre de aberraciones, y hápticos C-bucle modificado, tiene un diámetro de cuerpo de 6.0 mm y una longitud total (diámetro) de 12.5 mm de acrílico hidrofóbico de asfericidad neutra.

CAPITULO 7: Aspectos éticos

Según el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Artículo 17, se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este reglamento, esta investigación se clasifica en la siguiente categoría:

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

Así como la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en el año de 1998, y con los códigos y normas internacionales vigentes.

CAPITULO 8: Recursos y financiamiento

Recursos humanos:

- Se requerirá de médicos adscritos, residentes y personal de enfermería del servicio de oftalmología del Hospital Civil de Culiacán.

Recursos materiales:

Pago de consulta de primera vez

Pago de consulta de especialidad de Segmento Anterior

Cubrir gastos de estudios prequirúrgicos

Cubrir gastos de tomografía de coherencia óptica

Consumibles de papelería, equipo de computación, impresora y paquete estadístico.

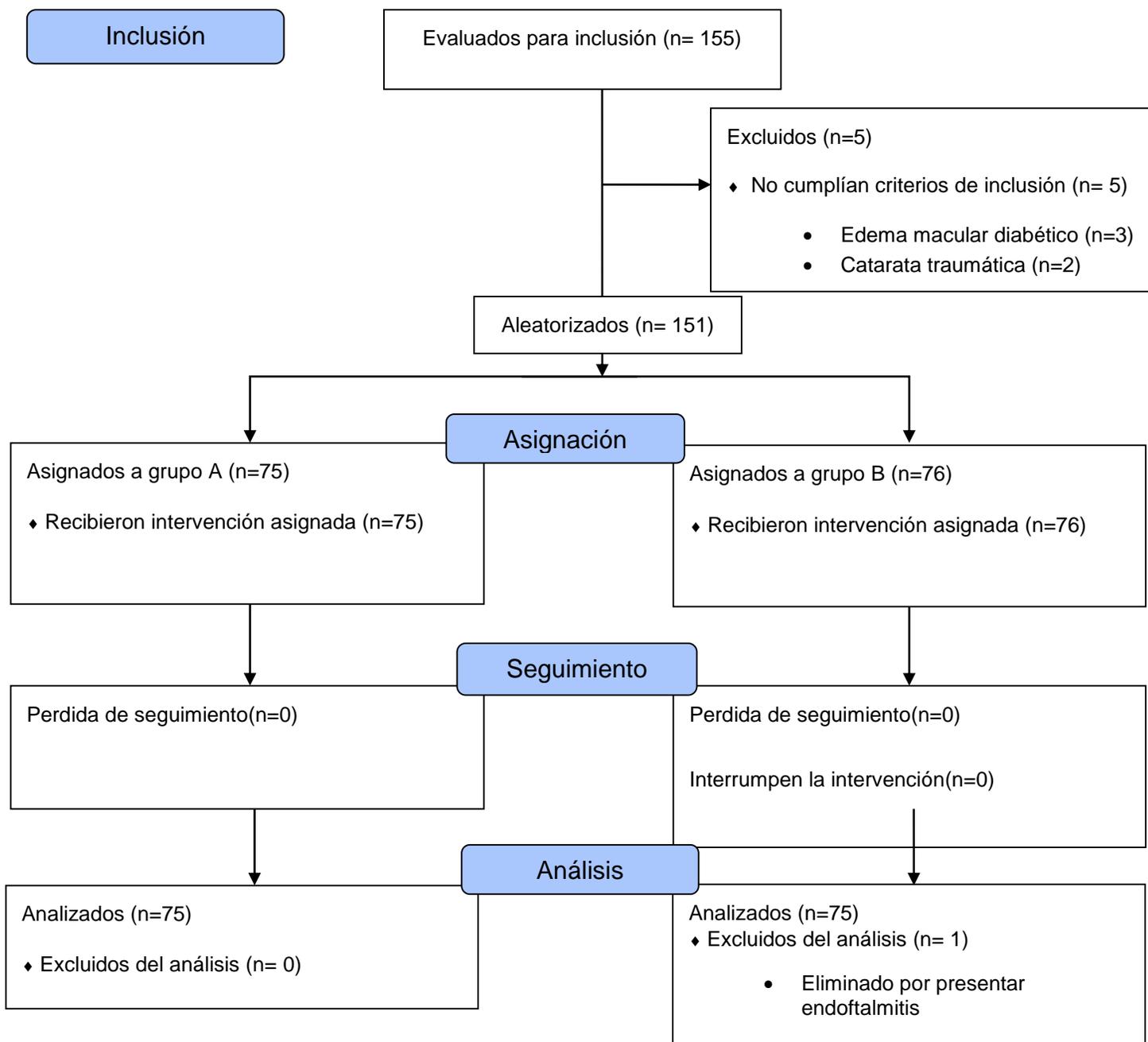
Los costos pueden variar dependiendo de actualización de costos de la institución.

Infraestructura:

- Instalaciones del servicio de oftalmología del Hospital Civil de Culiacán – CIDOCS
- Proyector de optotipos de cartilla de Snellen
- Lámpara de hendidura marca Hagg-Streit
- Tonómetro de aplanamiento de Goldman
- Lente aérea de 90 dioptrías
- Equipo de tomografía de coherencia óptica
- Quirófano de CIDOCS
-

CAPITULO 9: Resultados

Diagrama de flujo



Se incluyeron para el análisis 155 ojos para el estudio, de los cuales 5 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión (3 pacientes con edema macular diabético y 2 pacientes con catarata traumática. Para el análisis se incluyeron 150 ojos de 143 pacientes durante el periodo de noviembre de 2017 a octubre de 2018 los cuales fueron aleatorizados en 2 grupos, A y B, de los cuales se eliminó del análisis un paciente debido a complicación postquirúrgica.

El grupo A (Gatifloxacino + Acetato de prednisolona) o grupo B (Gatifloxacino + Acetato de prednisolona + Bromfenaco 0.09%) ambas terapéuticas empleadas durante 1 mes. Los datos demográficos de los pacientes se muestran en la tabla 1. Los rangos de edad oscilaron entre los 33 y 95 años con una media de 70 ± 11.8 para el grupo A y de 66.4 ± 12.7 con una $p= 0.073$. Ambos grupos fueron demográficamente comparables en edad.

El grosor macular basal para el grupo A y B fue de 255.5μ y 254.4μ respectivamente con una $p= 0.679$. Respecto a la agudeza visual media en el grupo A fue de .78 LogMAR y de .85 LogMAR para el grupo B ($p=0.234$).

Variable	Grupo				p
	A		B		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Edad	70.0	11.8	66.4	12.7	0.073
Tiempo de ultrasonido efectivo	18.1 seg	4.7	18.4 seg	4.6	0.702
Grosor macular basal	255.5 μ	17.0	254.4 μ	15.7	0.679
Agudeza visual basal (LogMAR)	.78	.34	.85	.34	0.234

Tabla 1. Características de los dos grupos estudiados

De acuerdo con el sistema de clasificación de cataratas LOCS III, de los 150 ojos operados, 51 ojos (34%) fueron de Grado 2, 49 ojos (33.33%) Grado 3, 33 ojos (22%) Grado 4, 16 ojos (10.67%) Grado 5. (Figura 1). El promedio de LOCS III en el grupo A fue de 2.98 ± 0.93 y de 3.2 ± 1.03 en el grupo B.

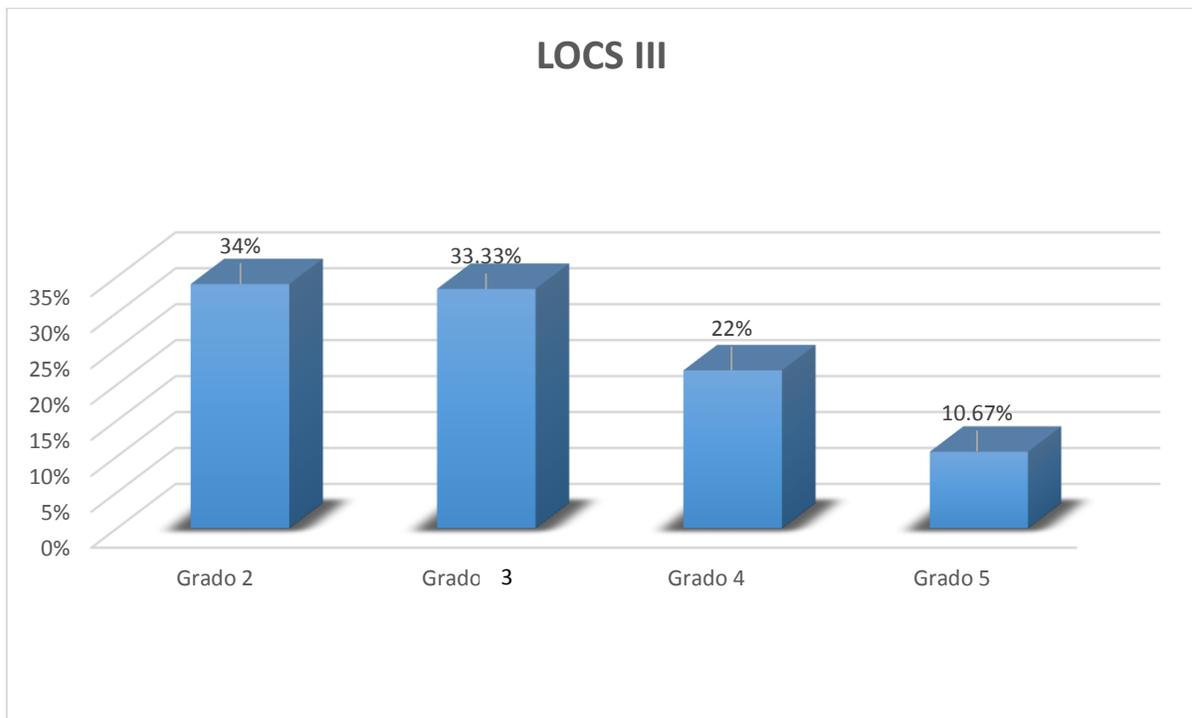


Figura 1. Distribución de cataratas por grado según la clasificación LOCS III.

El grosor macular preoperatorio medio en los grupos A y B fue de $255.53 \pm 16.66 \mu$ y $254.42 \pm 16.03 \mu$ sin significancia estadística ($p= 0.635$). A la semana fue de $267.45 \pm 16.07 \mu$ para el grupo A y $263.93 \pm 14.67 \mu$ para el grupo B sin significancia estadística ($p= 0.143$), a las 3 semanas de $286.20 \pm 15.30 \mu$ para el grupo A y $280.08 \pm 14.52 \mu$ para el grupo B con una significancia de $p= .010$.

A las 6 semanas el grosor macular central medio fue de 268.80 ± 16.20 para el grupo A y de 264.93 ± 15.93 para el grupo B sin significancia estadística entre ambos grupos ($p=0.149$) (Tabla 2, Figura 2).

Medida	Tiempo	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias	p
Grosor macular central	Basal	255.53	254.42	-1.27	.635
	Primera semana	267.45	263.93	-3.71	.143
	Tercera semana	286.20	280.08	-6.36	.010
	Sexta semana	268.80	264.93	-3.83	.149

Tabla 2 Resultados de grosor macular central a lo largo del estudio

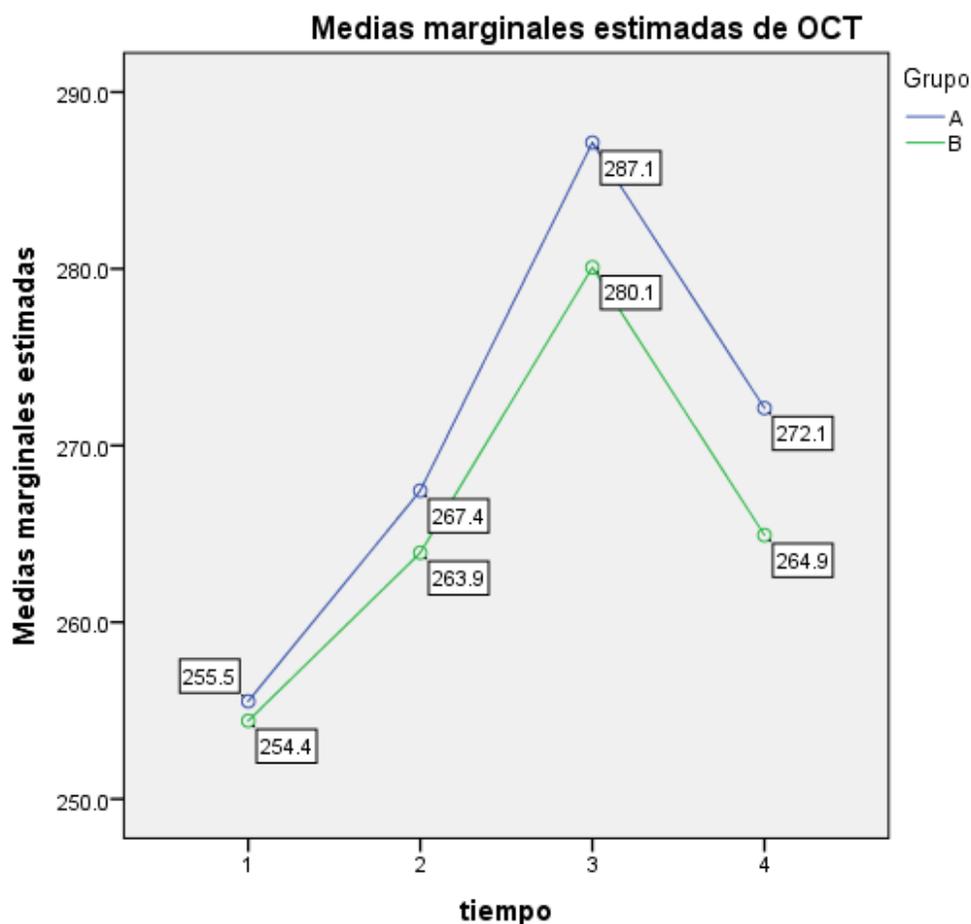


Figura 2. Medición del grosor macular central a lo largo del estudio. Numero 1 representando le medición basal y numero 4 la medición final a la sexta semana.

La agudeza visual mejor corregida expresada en logaritmo del mínimo ángulo de resolución (LogMAR) preoperatoria obtenida de los pacientes del grupo A fue de 0.78 ± 0.33 y de 0.85 ± 0.35 para e grupo B con una relación de $p= 0.161$). A la semana fue de 0.26 ± 0.18 para el grupo A y de 0.32 ± 0.19 para el grupo B sin significancia estadística ($p= 0.041$). A las 3 semanas fue de 0.12 ± 0.13 para el grupo A y de 0.12 ± 0.09 para el grupo B con una $p= 0.766$ y a las 6 semanas la agudeza visual fue de 0.10 ± 0.11 para el grupo A y de 0.09 ± 0.09 para el grupo B sin significancia estadística entre ambos grupos ($p= 0.871$). (Tabla 3, Figura 3)

Medida	Tiempo	Grupo A	Grupo B	Diferencia de medias	p
Agudeza visual	Basal	.78	.85	.08	.161
	Primera semana	.26	.32	.06	.041
	Tercera Semana	.12	.12	.01	.766
	Sexta semana	.10	.09	.00	.871

Tabla 3 Resultados de agudeza visual a lo largo del estudio

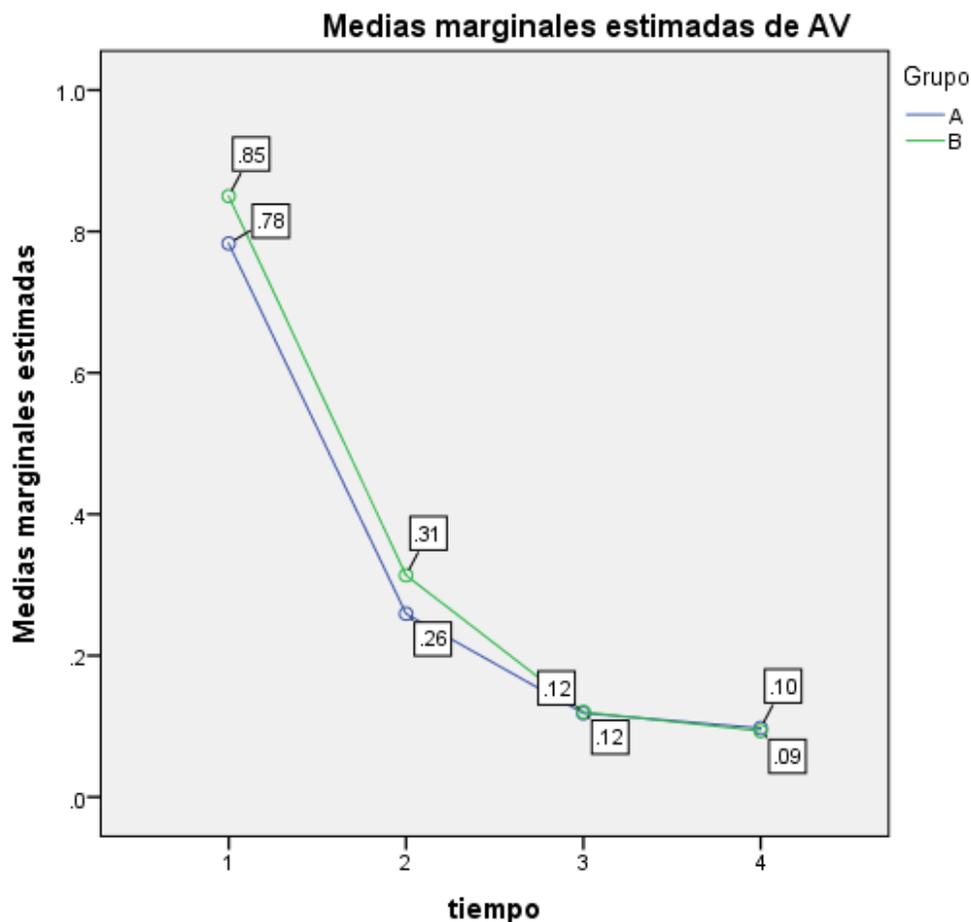


Figura 3. Medición de agudeza visual a lo largo de estudio. Numero 1 representando le medición basal y numero 4 la medición final a la sexta semana.

Se realizó una comparación de parejas de ambos grupos de tratamiento en relación con los valores basales obtenidos en ambos grupos tanto en agudeza visual como en el grosor macular central. Respecto a el grosor macular central no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre grupos de tratamiento en relación con su valor basal. (Tabla 4). Respecto la agudeza visual no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en relación con su valor basal. (Tabla 5).

Variable	Grupo A	Grupo B	Sig.
Delta primer semana	-11.9 ± 0.64 *	-9.5 ± 0.65 *	.143
Delta tercer semana	-31.6 ± 1.13 *	-25.7 ± 1.15 *	.161
Delta sexta semana	-16.6 ± 1.29 *	-10.5 ± 1.31 *	.149

* p < 0.05 en relación con su valor basal

Tabla 4. Comparación del grosor macular centra entre grupos de tratamiento expresado en micras

Variable	Grupo A	Grupo B	p
Delta primer semana	0.5 ± 0.36 *	0.5 ± 0.37 *	.041
Delta tercer semana	0.7 ± 0.37 *	0.7 ± 0.37 *	.766
Delta sexta semana	0.7 ± 0.37 *	0.8 ± 0.38 *	.871

* p < 0.05 en relación con su valor basal

Tabla 5. Comparación de la agudeza visual basal entre grupos de tratamiento expresado en logMAR

En este estudio se encontró una incidencia de edema macular pseudofaquico de 0.6% (1 paciente grupo A) y 4% pacientes con la variante subclínica, lo que corresponde a 6 pacientes en el grupo A.

Respecto al tiempo de ultrasonido medio fue de 18.1 ± 4.7 segundos para el grupo A y de 18.4 ± 4.6 para el grupo B con una $p= 0.702$. (Tabla 1).

CAPITULO 10. Discusión

El advenimiento de nuevas técnicas quirúrgicas en oftalmología, específicamente la facoemulsificación en conjunto con el empleo de incisiones cada vez más pequeñas ha contribuido en la disminución del síndrome de Irvine Gass, también conocido como edema macular pseudofaquico. El alto número de procedimientos de extracción de catarata realizados a nivel mundial condiciona que esta patología continúe representando una morbilidad prevalente en estos pacientes. La prevalencia de esta patología depende de la bibliografía consultada, así como el método diagnóstico empleado, ya sea angiografía con fluoresceína o tomografía de coherencia óptica (OCT) por nombrar algunos.

La incidencia de síndrome de Irvine Gass clínico (aquel que cursa con disminución de agudeza visual) puede variar entre el 1 y 6% en casos de cirugía de facoemulsificación de catarata sin complicaciones. Clásicamente se ha considerado a la angiografía con fluoresceína como el estándar de oro para el diagnóstico de edema macular pseudofaquico pero se considera al OCT como una herramienta no invasiva para establecer patología macular, ya que con el advenimiento de esta tecnología para segmento posterior pueden apreciarse engrosamientos maculares que clínicamente pasarían desapercibidos. Específicamente, hablando de OCT según el estudio de prevalencia de síndrome de Irvine Gass puede llegar a presentarse entre un 5 a 22%, encontrándose una mayor prevalencia en pacientes diabéticos.⁴²

En este estudio se encontró una incidencia de edema macular pseudofaquico de 0.6% (1 paciente grupo A) y 4% de subclínicos que corresponde a 6 pacientes en el grupo A (Definido como la presencia de quistes intrarretinianos y un incremento del grosor central macular sin una disminución en la agudeza visual percibido por el

paciente) estos diagnosticados mediante OCT, una incidencia similar a la reportada por Chaudhary y Bahadur en su estudio de síndrome de Irvine Gass por tomografía de coherencia óptica en el cual se reporto una incidencia de edema macular clínicamente significativo entre 1.5 – 2%.⁴³ Y en el estudio publicado por Anna Zaczek y colaboradores quienes encontraron una incidencia de 1 a 2% en un grupo de 160 pacientes.⁴⁴

Dentro de las principales causas en la variabilidad de la incidencia de esta patología se encuentran 2 variables muy relevantes, la principal es el método diagnóstico empleado para diagnosticar esta entidad y de igual importancia, la falta de una definición estandarizada del grosor macular central a partir de cual deberá considerarse como un edema macular. En este estudio en particular, como ya se ha definido previamente, definimos al edema macular como la presencia de cambios quísticos intrarretinianos observados mediante la tomografía de coherencia óptica y/o un aumento de un 30% sobre la medición basal.

En un ensayo clínico aleatorizado realizado por Kim y colaboradores en el que se incluyeron 50 pacientes diabéticos en el que se definió como edema macular un aumento del grosor macular central mayor a 30%. Se encontró que en estos pacientes diabéticos se produjo un incremento mayor en el grosor macular central entre la tercera y cuarta semana el cual presento cambios quísticos en la tomografía de coherencia óptica del 22% de los pacientes.⁴⁵

Importante que en el seguimiento de estos pacientes se presentó una regresión del grosor macular central similar a la basal hacia los 3 meses.

Además de la prevención de dolor e inflamación los antiinflamatorios no esteroideos han sido empleados como fármaco de primera línea para la prevención del edema macular pseudofaquico. El mecanismo del efecto terapéutico de este grupo de medicamentos se debe a que el trauma quirúrgico induce la liberación de mediadores de inflamación tales como prostaglandinas lo que conlleva a la disrupción de la barrera hemato-retiniana induciendo edema macular quístico.

Es discutido si el efecto demostrado en los diversos artículos publicados en la literatura que supuestamente demuestran una superioridad respecto a la terapéutica convencional (corticoesteroides) es realmente significativo. Dentro de las limitaciones que frecuentemente se encuentran en este tipo de estudios principalmente se debe a muestras pequeñas además de en ocasiones presentar diseños que discrepan entre sí, así como la falta de una definición concreta para establecer el edema macular. Además de que en ocasiones se incluyen pacientes con comorbilidades las cuales pueden tener influencia en el grosor macular central basal tales como la diabetes mellitus, uveítis o algún otro factor de riesgo para edema macular. Respecto a lo anterior se infiere porque en algunos de los estudios publicados en población diabética pudieran verse mayormente beneficiados que aquella población sin comorbilidades.

En este estudio a pesar de que se incluyeron 15 pacientes diabéticos en el grupo A y 16 pacientes diabéticos en el grupo B, todos ellos sin datos de retinopatía diabética durante el curso del estudio por tanto se asumió que su patología de base no influyó en las mediciones del grosor macular central durante el estudio.

Existe en la bibliografía diversos estudios publicados tal como el publicado por la Sociedad Europea de Cirugía Refractiva en el que se concluyó que el uso de bromfenaco al 0.09% disminuyó el grosor macular central en comparación con el grupo que solo recibió dexametasona, importante mencionar que esta disminución de grosor macular no mostro una diferencia estadísticamente significativa en cuanto agudeza visual final entre ambos grupos de tratamiento. Si bien en este estudio se encontró que ambos grupos presentaron un incremento en el grosor macular central hacia la tercera semana con una significancia estadística ($P=0.001$) no se presentó una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos en esta

medición. Y de igual modo no se encontró una diferencia significativa en la agudeza visual final a la sexta semana entre ambos grupos de tratamiento.

Kessel y colaboradores realizaron una revisión sistemática de la literatura de 1996 hasta 2014 en EMBASE, Medline, Cochrane y CINAHL. Concluyeron que el uso de anti inflamatorios tópicos son mas efectivos que los corticoesteroides tópicos en la reducción de la prevalencia de edema macular pseudofaquico.⁴⁶ Lo anterior difiere de la revisión sistemática recientemente publicada por Cochrane publicada en 2016 en la que se incluyeron 34 estudios de los cuales la mayoría incluía solo un ojo por cada participante. El seguimiento medio en estos estudios fue de 1 a 12 meses. De estos estudios 7 fueron financiados por empresas farmacéuticas, 7 por medios privados y el resto no refirieron esta información. Debido al tiempo de seguimiento promedio se encontró hay poca evidencia que sustente que la utilización de AINE´s tópicos en combinación de corticoesteroides tópicos disminuya el riesgo de baja visual debida a edema macular a los 3 meses de la cirugía en comparación con aquellos tratados únicamente con esteroides tópicos con un RR 0.41 y un intervalo de confianza de 95%. Como conclusión de esta revisión se refiere que el uso de AINE´s tópicos pudiera reducir el riesgo de desarrollar edema macular pseudofaquico, aunque es posible que los resultados sean exagerados. Respecto a su uso con fines de obtener una mejor agudeza visual es incierta su utilidad.³⁵

De igual modo es importante la correlación del tiempo de ultrasonido primeramente con el grado de pérdida de células endoteliales, así como con el grado de inflamación el cual se sabe tiene repercusiones incluso a nivel del polo posterior. Como ejemplo podemos mencionar el artículo publicado en la revista cubana de oftalmología de Maurin A y colaboradores realizado en 2010 en el cual se observó que el tiempo de ultrasonido debiera tener una duración de menos de 30 segundos de ultrasonido para obtener una pérdida de conteo endotelial leve y siendo un tiempo optimo menor a 1 segundos. En nuestro estudio tuvimos una media respecto al tiempo de ultrasonido empleado de 18 segundos lo que podría explicar la presencia

de solo un caso con edema macular pseudofaquico clínicamente evidente, así como una excelente agudeza visual final en todos los pacientes.

En nuestro estudio encontramos el pico máximo en el aumento del grosor macular central a la tercera semana posterior a la cirugía de facoemulsificación lo cual difiere un poco con la literatura en la cual se presentan variaciones de máxima incidencia desde la tercera hasta la sexta semana posterior a la cirugía. Estos hallazgos concuerdan con lo publicado por Chaudhary y colaboradores quienes en un ensayo clínico controlado aleatorizado observaron que a partir de la primera semana post quirúrgica se presentó un aumento en el grosor macular central mostrando su pico máximo a la tercera semana lo que se mantuvo hasta el primer mes y posteriormente se presentó una regresión en el grosor similar a la toma basal hacia el tercer mes.⁴³

Así mismo Perente y colaboradores encontraron en un ensayo clínico controlado de 110 ojos un mayor aumento en el grosor macular central máximo entre la tercera y cuarta semana, esto en pacientes sanos a diferencia de lo observado por Kim y colaboradores en pacientes diabéticos.

Es importante descartar que en nuestro estudio no se presentaron pérdidas en el seguimiento en ninguno de los grupos de tratamiento. En el grupo B se eliminó un paciente de sexo femenino de 53 años quien presentó endoftalmitis hiperaguda a las 24 horas posterior a la cirugía lo que representó una incidencia de 0.6%. A su ingreso presentaba una agudeza visual de 1.6 logMAR, se empleó terapéutica intravítrea y 24 horas después se realizó vitrectomía con nueva aplicación de terapéutica intravítrea. La paciente presentó una evolución favorable con una agudeza visual final de 0.3 logMAR.

CAPITULO 11. Conclusiones

El síndrome de Irvine Gass es considerado por numerosos oftalmólogos, entre ellos el Dr. Carlo Cagini como la causa más importante de disminución en la agudeza visual posterior a la cirugía de facoemulsificación. Es bien sabido el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos que además de su función anti inflamatoria y analgésica influyen en la disminución de los mediadores de inflamación tales como prostaglandinas inducidos principalmente por el trauma quirúrgico. Es por eso que al disminuir dichos mediadores de inflamación debiera evitarse o al menos disminuirse la disrupción de la barrera hemato-retiniana induciendo edema macular quístico. Por lo anterior, este grupo de fármacos es actualmente considerado como de primera línea en la prevención de esta patología.

Con los resultados de este estudio se puede concluir que el uso de corticoesteroides en combinación con bromfenaco al 0.09% es más eficaz en la prevención del síndrome de Irvine Gass o edema macular pseudofaquico en comparación con solo el uso de corticoesteroides ya que se mostró una menor incidencia tanto en aquellos pacientes con síndrome de Irvine Gass clínico como subclínico evaluados mediante tomografía de coherencia óptica.

A pesar de no encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento respecto a el grosor macular central y la agudeza visual final es importante mencionar que en el grupo de pacientes no tratados con bromfenaco al 0.09% se presento un paciente con edema macular pseudofaquico clínico y 6 pacientes con dicho síndrome en su forma subclínica en comparación con aquellos tratados con bromfenaco, en cuyo grupo ningún paciente presento esta patología.

Referencias bibliográficas

- 1.- Congdon NG, Taylor H. Age related cataract. In the epidemiology of eye disease. Ed. GJ Johnson, DC Minassian, R Weale. Arnold Publishers. London.2003. Chapter 8;105-19.
- 2.- Ono K, Hiratsuka Y, Murakami A. Global inequality in eye health: Country-level analysis from the Global Burden of Disease Study. Am J Public Health. 2010; 100:1784-88.
- 3.- Abraham AG, Condon NG, West Gower E. The new epidemiology of cataract. Ophthalmol Clin of North Am. 2006;19:415-25.
- 4.- Richter GM, Chung J, Azan SP, Varma R. Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of visually significant cataract and factors associated with unmet need for cataract surgery: Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology 2009;116 (12):2327-35.
- 5.- Limburg H, Barria von-Bischhoffshausen F, Gomez P, et al. Review of recent surveys on blindness and visual impairment in Latin America. Br J Ophthalmol. 2008 ;92:315-19.
- 6.- Polack S, Yorston D, Lopez-Ramos A, et al. Rapid assessment of avoidable blindness and diabetic retinopathy in Chiapas, Mexico. Ophthalmology. 2012; 119:1033-40.
- 7.- Yanoff & Duker: Ophthalmology. Mosby 3rd ed. 2008; 5:503.
- 8.- Fletcher AE, Bentham GC, Agnew M. Sunlight exposure, antioxidants, and age related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2008;126(10):1396-403.
- 9.- Robin L, Taylor H. External factors in the development of cataract. Eye 2005;19(10):1074-82.
- 10.- Datiles MB, Magno BV, Freidlin V. Study of nuclear cataract progression using the National Eye Institute Scheimpflug system. Br J Ophthalmol 1995; 79(6):527-34.

- 11.- Maraini G, Pasquini P, Sperduto RD, Bonacini M, Carrieri MP, Corona R. The effect of cataract severity and morphology on the reliability of the Lens Opacities Classification System II (LOCS II). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(8):2400-3
- 12.- Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, Leske, MC, Bullimore MA, Bailey IL. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111(6):831-6.
- 13.- Sparrow JM, Bron AJ, Brown NA, Ayliffe W, Hill AR. The Oxford Clinical Cataract Classification and Grading System. *Int Ophthalmol*. 1986 Dec;9(4):207-25.
- 14.- Barraquer RI, Pinilla Cortés L, Allende MJ, Montenegro GA, Ivankovic B, D'Antin JC. Validation of the Nuclear Cataract Grading System BCN 10. *Ophthalmic Res*. 2017;57(4):247-251.
- 15.- Fletcher AE, Bentham GC, Agnew M. Sunlight exposure, antioxidants, and age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2008;126(10):1396-403.
- 16.- Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1953;36:599-619.
- 17.- Gass JDM, Norton EWD. Fluorescein studies of patients with macular edema and papilledema following cataract extraction. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1966;64:232-249.
- 18.- Gass JDM, Norton EWD. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. *Arch Ophthalmol* 1966;76:646-661
- 19.- Cagini C, Fiore T, Iaccheri B, Piccinelli F. Macular thickness measured by optical coherence tomography in a healthy population before and after uncomplicated cataract phacoemulsification surgery. *Current Eye Research* 2009; 34(12): 1036-1041.
- 20.- Nelson MS, Martidis A. Managing cystoid macular edema after cataract surgery. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2003; 14(1): 39-43.
- 21.- Walden A, Porter L, Morarji J. Pseudophakic cystoid macular edema and spectral-domain optical coherence tomography-detectable central macular thickness

changes with perioperative prostaglandin analogs. J Cataract Refract Surg 2017; 43:1027-1030.

22.- Ahmed I, Everett A. Cystoid macular edema In: Yanoff M, Duker JS editor(s). Ophthalmology. 4th edition. Mosby 2013: Section 6, page 34.

23.- Lobo CL, Faria PM, Soares MA. Macular alterations after small-incision cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2004; 30: 752-760.

24.- Spaide RF, Yannuzzi LA, Sisco LJ. Chronic cystoid macular edema and predictors of visual acuity. Ophthalmic Surgery 1993; 24(4): 262-7.

25.- Blomquist PH, Rugwani RM. Visual outcomes after vitreous loss during cataract surgery performed by residents. Journal of Cataract and Refractive Surgery. 2002; 28(5): 847-52

26.- Gulkilik G, Kocabora S, Taskapili M, Engin G. Cystoid macular edema after phacoemulsification: risk factors and effect on visual acuity. Can J Ophthalmol 2006; 41: 699-703.

27.- Ursell P, Spalton D, Whitcup S, Nussenblatt R, Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. J Cataract Refract Surg 1999; 25: 1492-7.

28.- Menten J, Erakgun T, Afrashi F, Kerici G. Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. Ophthalmologica 2003; 217: 408-12

29.- Subramanian M. Incidence of postoperative cystoid macular edema by single surgeon. Digit J Ophthalmol 2009; Vol 15(4) November 28, 2009. Available from: <http://www.djo.harvard.edu/site.php?url=/physicians/oa/1360>.

30.- Choi J, Buzney SM, Weiter JJ. Cystoid macular edema: current modes of therapy. International Ophthalmology Clinics. 2005; 45(4): 143-51.

31.- Abengoechea S. Tomografía de coherencia óptica. Am J Ophthalmol 2000; 130: 732-739

- 32.- Thomas D, Duguid G. OCT: a review of the principles and contemporary uses in retinal investigation. *Eye* 2004;18:561-570.
- 33.- Wittpenn JR, Silverstein S, Heier J, et al. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):554-560
- 34.- Gamache DA, Graff G, Brady MT, et al. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: I. Assessment of anti-inflammatory efficacy. *Inflammation* 2000;24(4):357-370
- 35.- Lim BX, Lim CHL, Lim DK, Evans JR, Bunce C, Wormald R. Prophylactic non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of macular oedema after cataract surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016. Issue 11. Art. No.: CD006683.
- 36.- Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ, et al. A comparison of retrobulbar versus sub-Tenon's corticosteroid therapy for cystoid macular edema refractory to topical medications. *Ophthalmology* 1997;104(12):2003-2008
- 37.- Benhamou N, Massin P, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;135(2):246-249.
- 38.- Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147(6):1048-1054, 1054 e1041-1042
- 39.- Arevalo JF, Garcia-Amaris RA, Roca JA, et al. Primary intravitreal bevacizumab for the management of pseudophakic cystoid macular edema: pilot study of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(12):2098-2105.
- 40.- Steinert RF, Wasson PJ. Neodymium:YAG laser anterior vitreolysis for Irvine-Gass cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 1989;15(3):304-307

41.- Pendergast SD, Margherio RR, Williams GA, Cox MS, Jr. Vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1999;128(3):317-323.

42.- Vukicevic Meri, Franzco Trevor, Franzco Salmaan. Prevalence of optical coherence tomography -diagnosed postoperative cystoid macular oedema in patients following uncomplicated phaco-emulsification cataract surgery. *Clinical and experimental ophthalmology* 2012; 40: 282-287.

43.- Chaudhary Charu, Bahadur Harsh. Study of cystoid macular edema by optical coherent tomography following uneventful cataract surgery. *Int Ophthalmol* 2015. Oct;35(5):685-91

44.- Zaczek Anna, Artzen Ditte, Laurel Carl. Nepafenac 0.1% plus dexamethasone 0.1% versus dexametasone alone: Effect on macular swelling after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2014. 40: 1498-1505

45.- Kim S, Equi R, Bressler N. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007; 114: 881-9

46.- Kessel L, Tendal B, Erngaard D. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review. *Ophthalmology.* 2014; 121: 1915 -1 +24.

Anexos

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Usted está invitado a participar en un ensayo clínico controlado, propuesto por el Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa, con la participación de los siguientes investigadores: Dr. Jesús Montero Vela, Dra. Karina Del Rocío Ramos Espinoza, Dr. Edgar Dehesa López y Dr. Felipe Peraza Garay.

1. Su participación en este estudio es totalmente voluntaria.
2. El resultado de este estudio puede que no lo beneficie directamente a usted, pero permitirá proporcionar guías de manejo en cirugía de catarata en el futuro.
3. Usted puede retirarse del estudio cuando lo desee, sin que esto implique perjuicio alguno para usted ni para su relación con los investigadores.
4. Ninguna persona participante de este estudio recibirá beneficios económicos por su participación.
5. El presente estudio no tiene ningún interés económico particular.
6. Todos los datos recolectados serán registrados y manejados BAJO ABSOLUTA CONFIDENCIALIDAD, y nadie aparte de los directamente implicados tendrá acceso a los mismos.
7. Es importante aclarar que la cirugía de catarata que se le realizará es la cirugía indicada con el lente intraocular indicado para su caso en particular, y que en ningún momento la cirugía en sí es objeto de estudio de esta investigación.
8. Cualquier información adicional, no dude en escribir a los siguientes correos: jesus.montero@uas.edu.mx karinaramos08@hotmail.com, fperaza@uas.gmail.mx.

EXPLICACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

OBJETIVO: Evaluar la incidencia de edema macular quístico pseudofáquico (Síndrome de Irvine Gass) en pacientes tratados con corticoesteroides tópicos

(Prednisolona) aislados o en combinación con bromfenaco (Zebesten) oftálmico posterior a cirugía de catarata no complicada.

PROCEDIMIENTO: Se realizará la cirugía de catarata por facoemulsificación con implante de lente intraocular. Se efectuarán tres valoraciones después de la cirugía, dentro de las valoraciones se incluirán agudeza visual lejana, toma de presión intraocular, valoración de fondo de ojo y toma de tomografía de coherencia óptica

RIESGOS E INCOMODIDADES: El presente estudio no presenta riesgo para la integridad física ni la salud actual de la persona que participe en el mismo.

RESPONSABILIDAD EL PACIENTE Y PRECAUCIONES: Al formar parte de este estudio, usted se compromete a acudir al día de las citas programadas para realizar los procedimientos explicados.

RESPONSABILIDAD DEL INVESTIGADOR: Los investigadores se comprometen a cumplir la cita agendada para los exámenes explicados y resolver cualquier duda que tengan.

MANEJO DE RESULTADOS: Los resultados serán manejados bajo estricta confidencialidad y el investigador principal no revelará sus nombres (los datos serán manejados bajo un código). En caso de que los datos sean publicados en una revista científica, no se revelaran nombres de las personas participantes en el estudio ni de sus familias.

AUTORIZACIÓN Y FIRMAS

Acepto voluntariamente participar en esta investigación y declaro que se me han explicado los objetivos y métodos, al igual que me han respondido las preguntas e inquietudes de manera satisfactoria.

Yo

Identificado (a) con CC

No. _____

Autorizo voluntariamente a participar en esta investigación. Acepto que se utilicen los resultados de los exámenes para analizarlos y publicarlos si fuere el caso. Acepto que se me realice la cirugía de catarata por facoemulsificación con implante de lente intraocular, aleatorización a grupo de estudio, así como la valoración oftalmológica compuesta por toma de agudeza visual lejana, toma de presión intraocular, valoración de fondo de ojo y toma de tomografía de coherencia óptica previamente explicados de manera clara por los investigadores.

Fecha _____

CEDULA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

INGRESO

NOMBRE	
EDAD	
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS	
AGUDEZA VISUAL	
CLASIFICACION LOCS	

QUIRÚRGICOS

FECHA DE CIRUGIA	
GRUPO DE ESTUDIO	
OJO OPERADO	
TIEMPO DE ULTRASONIDO	
HALLAZGOS QUIRÚRGICOS	
COMPLICACIONES	

SEGUIMIENTO

MEDICIÓN	BASAL	3 SEMANAS	3 MESES
AGUDEZA VISUAL			
PRESIÓN INTRAOCULAR			
GROSOR MACULAR			
HALLAZGOS			