

**UNIVERSIDAD DE ALMERÍA**  
**Facultad de Ciencias de la Salud**  
**Departamento de Enfermería, Fisioterapia y Medicina**



**TESIS DOCTORAL**

**“EVALUACIÓN DEL ESPESOR MACULAR CENTRAL  
PREOPERATORIO COMO FACTOR DE RIESGO DEL EDEMA  
MACULAR QUÍSTICO POSTCIRUGÍA DE CATARATA “**

Autor

D. Carlos Jesús Doncel Fernández

Directora

Dra. Gracia Castro de Luna

**Mayo, 2021**

**TESIS DOCTORAL**

**“EVALUACIÓN DEL ESPESOR MACULAR CENTRAL  
PREOPERATORIO COMO FACTOR DE RIESGO DEL EDEMA  
MACULAR QUÍSTICO POSTCIRUGÍA DE CATARATA “**

**“ASSESSMENT OF PREOPERATIVE CENTRAL MACULAR THICKNESS AS A  
RISK FACTOR FOR CYSTIC MACULAR EDEMA POST CATARACT SURGERY”**

**Autor: D. Carlos Doncel Fernández**

**Director: Dra Gracia Castro de Luna**

**Programa de Doctorado “Ciencias Médicas”**

**Universidad de Almería**

**Mayo, 2021**



UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

El Doctorando D. Carlos Jesús Doncel Fernández y la directora de la tesis: Prof<sup>a</sup>. Dra. Gracia Castro de Luna.

Garantizo al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de la directora de la tesis, que, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados ó publicaciones, que tras la redacción, la presente memoria ha sido revisada por nosotros y la encuentro conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor ante el Tribunal propuesto.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmamos la presente en

Almería a 26 de Marzo de 2021.

**Doctorando**

D. Carlos Jesús Doncel Fernández

**Directora de la tesis**

Dra. Gracia Castro de Luna

## **AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría agradecer brevemente a todos los que han hecho posible esta tesis.

Especialmente, quisiera agradecer a la directora de tesis, a la Dra. Gracia Castro de Luna su motivación y ayuda constantes que me impulsó a llevar a cabo este proyecto.

Al Hospital Virgen Macarena, a cuyos profesionales aprecio y admiro, y donde he dejado tantos amigos.

Al servicio de Oftalmología del Hospital de Poniente, que ha participado y colaborado de manera activa e incansable en este objetivo común, demostrando que para realizar proyectos de investigación es suficiente con la voluntad, el trabajo y el compañerismo.

A la Unidad de Investigación del Hospital de Poniente, que han puesto todos los medios disponibles para completar el estudio.

A mis padres por enseñarme el valor de la humildad y del trabajo.

A Sara, a Adrián a David y a Marina, a mi feliz familia a la que debo todo.

## **ÍNDICE**

# ÍNDICE

## RESUMEN

INTRODUCCIÓN	20
1.- Definición	21
2.- Incidencia	24
3.- Diagnóstico	25
3.1.- Evaluación clínica	25
3.2.- Angiografía fluoresceínica	26
3.3.- Autofluorescencia	27
3.4.- Tomografía de coherencia óptica	28
3.5.- Tomografía de coherencia óptica swept-source	32
3.6.- Tomografía de coherencia óptica angiografía	32
4.- Fisiopatología	34
5.- Factores de riesgo	37
5.1.- Diabetes	37
5.2.- Uveítis	41
5.3.- Oclusión vascular	43
5.4.- Ruptura capsular posterior	44
5.5.- Membrana epirretiniana	45
5.6.- Interfase vitreomacular	46
5.7.- Energía y tiempo de ultrasonido	48
5.8.- Glaucoma	49
5.9.- Análogos de prostaglandinas y betabloqueantes	50
5.10.- Agujero macular	51
5.11.- Facoemulsificación vs FLACS (Facoemulsificación asistida por femtolaser)	52

5.12.- Otros factores de riesgo _____	54
6.- Farmacocinética y farmacodinámica _____	57
6.1.- Mecanismos de acción _____	57
6.2.- Métodos de liberación de los fármacos _____	57
6.3.- Efectos secundarios _____	58
7.-Prevención _____	59
7.1.- Antiinflamatorios no esteroideos _____	59
7.1.1.- AINES en la prevención de EMS sin factores de riesgo conocidos ____	60
7.1.1.1.- Prevención con AINES tópicos en el preoperatorio _____	60
7.1.1.2.- Prevención con AINES tópicos intraoperatorio _____	61
7.1.1.3.- Prevención con AINES tópicos en el postoperatorio _____	61
7.1.1.3.1.- Ketorolaco vs Diclofenaco _____	62
7.1.1.3.2.- Bromfenaco vs Nepafenaco _____	62
7.1.1.3.3.- Nepafenaco vs Ketorolaco _____	62
7.1.1.3.4.- Nepafenaco vs Diclofenaco _____	63
7.1.1.3.5.- Nepafenaco vs Placebo _____	63
7.1.2.- AINES en la prevención de EMS con factores de riesgo conocidos ____	64
7.1.2.1.- AINES en la prevención de EMS en pacientes diabéticos _____	64
7.1.3.- AINES en la prevención de EMS con factores de alto riesgo conocidos _____	66
7.2.- Esteroides tópicos y/o esteroides periorbitales _____	68
7.3.-antiVEGF asociados a esteroides tópicos _____	68
7.4.- Fármacos sistémicos vasoactivos _____	69
8.-Tratamiento _____	70
8.1.- Antiinflamatorios no esteroideos _____	70
8.1.1.- Ketorolaco y Diclofenaco _____	71
8.1.2.- Nepafenaco _____	71
8.1.3.- Bromfenaco _____	72
8.2.- Corticoides _____	73
8.2.1.- Corticoides tópicos _____	73



8.2.2.- Corticoides subtenonianos _____	74
8.2.3.- Corticoides intravítreos _____	75
8.2.3.1.- Triamcinolona intravítrea _____	75
8.2.3.2.- Implante de Dexametasona _____	75
8.2.3.3.- Implante de Acetónido de Fluocinolona 0.19 mg _____	77
8.3.- Antiangiogénicos _____	79
8.3.1.- Bevacizumab _____	79
8.3.2.- Ranibizumab _____	79
8.3.3.- Aflibercept _____	80
8.3.4.- Comparativa entre antiVEGF _____	80
8.4.- Fármacos anti factor de necrosis tumoral alpha _____	82
8.4.1.- Infliximab _____	82
8.4.2.- Adalimumab _____	82
8.5.- Interferón alfa2b _____	83
8.6.- Anti-interleukina 6 _____	84
8.7.- Inhibidores de la anhidrasa carbónica _____	85
8.8.- Láser micropulsado subumbral _____	85
8.9.- Vitrectomía _____	86
9.- Repercusiones económicas _____	87
JUSTIFICACIÓN _____	89
HIPÓTESIS _____	91
OBJETIVOS _____	93
MATERIAL Y MÉTODOS _____	94
1.-Diseño _____	95
2.-Pacientes _____	95
3.-Aspectos éticos _____	95
4.- Metodología _____	96
4.1.- Cálculo del tamaño muestral _____	96

4.2.- Exámenes oftalmológicos _____	96
4.3- Criterios de inclusión y exclusión _____	97
4.4.- Recogida de datos _____	99
4.4.1.- Datos de la historia clínica _____	99
4.4.2.- Datos de la OCT Zeiss-Cirrus HD _____	100
4.4.3.- Datos del aparato de facoemulsificación. Centurión _____	101
4.5.- Esquema de trabajo _____	103
4.6.- Tratamiento del EMS _____	106
4.7.- Análisis estadístico _____	109
RESULTADOS _____	111
1.- Estudio descriptivo de la muestra _____	111
1.1- Estudio descriptivo de las variables prequirúrgicas _____	112
1.2- Estudio descriptivo de la muestra al día siguiente de la intervención _____	112
1.3- Estudio descriptivo de la muestra al mes de la intervención _____	113
1.4- Estudio descriptivo de la muestra a los tres meses de la intervención _____	114
2.- Análisis morfológico del EMS _____	115
3.- Análisis bivalente _____	120
3.1.- Tabaquismo _____	120
3.2.- Diabetes _____	121
3.3.- Grados de dureza de la catarata _____	123
3.4.- Tipos de catarata _____	124
3.5.- Otros factores implicados en el desarrollo de quistes intrarretinianos _	125
3.5.1.- Presión intraocular _____	126
3.5.2.- Edad _____	126
3.5.3.- Glucemia _____	127
3.5.4.- Agudeza visual prequirúrgica _____	127
3.5.5.- Dureza de la catarata _____	128
3.5.6.- EMC prequirúrgico _____	129

3.5.7.- Energía y tiempo de ultrasonido _____	130
4.- Modelo regresión lineal predictor de la agudeza visual corregida al mes de cirugía no complicada de catarata _____	131
5.- Modelo logístico binario de la presencia de edema macular quístico tras un mes de cirugía no complicada de catarata _____	133
DISCUSIÓN _____	136
CONCLUSIONES _____	156
BIBLIOGRAFÍA _____	158

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Riesgo de desarrollo de EMS tras cirugía de cataratas _____	24
Tabla 2: Factores de riesgo de desarrollo de EMS _____	56
Tabla 3: Estadística descriptiva de todas las variables numéricas _____	111
Tabla 4. Estudio descriptivo de las variables prequirúrgicas _____	112
Tabla 5. Estudio descriptivo de la muestra al día siguiente de la intervención _____	113
Tabla 6. Estudio descriptivo de la muestra al mes de la intervención _____	113
Tabla 7. Estudio descriptivo de la muestra al mes de la intervención _____	114
Tabla 8: Evolución del EMC en pacientes con hábito tabáquico activo y pacientes sin antecedentes de tabaquismo _____	120
Tabla 9: Evolución del EMC entre diabéticos y pacientes no diabéticos _____	122
Tabla 10. Evolución del EMC en los diferentes grados de dureza del núcleo de la catarata _____	124
Tabla 11. Evolución del EMC en los diferentes tipos de cataratas _____	125
Tabla 12. Factores implicados en el desarrollo de quistes intrarretinianos _____	125
Tabla 12a. Relación entre la presión intraocular y la presencia de quiste intrarretinianos _____	126
Tabla 12b. Relación entre la edad y la presencia de quiste intrarretinianos _____	127
Tabla 12c. Relación entre la glucemia y la presencia de quiste intrarretinianos _____	127
Tabla 12d. Relación entre la agudeza visual prequirúrgica y la presencia de quiste intrarretinianos _____	128
Tabla 12e. Relación entre la dureza de la catarata y la presencia de quiste intrarretinianos _____	129
Tabla 13. Relación entre la CDE y los cambios en el espesor macular _____	130
Tabla 14. Modelo de regresión lineal. Coeficientes y validación del modelo _____	131

Tabla 15. Modelo logístico binario de la presencia de quistes intrarretinianos después de 1 mes de la cirugía de cataratas \_\_\_\_\_133

Tabla 16. Modelo logístico binario con categorización de la variable dependiente. Variable dependiente presencia de EMC postquirúrgico \_\_\_\_\_134

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Fondo de ojo en paciente en EMS _____	25
Figura 2 Angiografía fluoresceínica en patrón petaloide _____	26
Figura 3 Autofluorescencia _____	27
Figura 4 OCT con cambios quísticos y distorsión del contorno foveal _____	29
Figura 5 OCT con alteración del contorno foveal sin cambios quísticos _____	29
Figura 6 OCT con cambios quísticos sin alteración del contorno foveal _____	30
Figura 7 OCT en edema macular diabético _____	31
Figura 8 OCT en edema macular pseudofáquico _____	31
Figura 9 Fondo de ojo en retinopatía diabética _____	38
Figura 10 OCT en edema macular diabético _____	38
Figura 11 AFG en edema macular diabético _____	41
Figura 12 Fondo de ojo de edema macular en uveítis _____	42
Figura 13 OCT en uveítis _____	42
Figura 14 Fondo de ojo en oclusión de rama venosa _____	44
Figura 15 OCT macular en membrana epirretiniana _____	46
Figura 16 OCT macular en membrana epirretiniana _____	46
Figura 17 OCT macular en tracción vítreo macular _____	47
Figura 18 Parámetros de CDE en dispositivo Centurión _____	49
Figura 19 Fondo de ojo en glaucoma _____	50
Figura 20 Fondo de ojo en edema macular por prostaglandinas _____	51
Figura 21 Fondo de ojo agujero macular _____	52
Figura 22 Material para administrar el implante de Dexametasona _____	78
Figura 23 Técnica de inyección intravítrea _____	81

Figura 24 Material para inyección de fármacos intravítreos _____	81
Figura 25 OCT Zeiss-Cirrus HD _____	101
Figura 26 Dispositivo de facoemulsificación Centurión _____	102
Figura 27: Evolución del Espesor Macular Central según tiempo postquirúrgico ____	114
Figura 28. Paciente con de EMS con múltiples quistes en capa nuclear externa, fluido subretiniano con desprendimiento neurosensorial, distorsión del perfil foveal y engrosamiento macular _____	115
Figura 29. Paciente con EMS con múltiples quistes en capa nuclear externa de predominio temporal, fluido subretiniano con desprendimiento neurosensorial, distorsión del perfil foveal y engrosamiento macular _____	116
Figura 30. Paciente con EMS con extenso quiste en capa nuclear externa y algunos microquistes en capa nuclear externa, distorsión del perfil foveal y engrosamiento macular _____	116
Figura 31. Paciente con EMS con engrosamiento difuso macular sin la presencia de quistes intraretinianos ni fluido subretiniano _____	117
Figura 32. Paciente con EMS con engrosamiento difuso macular sin la presencia de quistes intraretinianos ni fluido subretiniano _____	117
Figura 33. Paciente con EMS y la presencia de anomalías cistoides intrarretinianas en la capa nuclear externa sin la presencia de engrosamiento retiniano ni pérdida del contorno foveolar _____	118
Figura 34. Paciente con EMS y la presencia de anomalías cistoides intrarretinianas en la capa nuclear externa sin la presencia de engrosamiento retiniano ni pérdida del contorno foveolar _____	119
Figura 35. Paciente con EMS y la presencia microquistes intrarretinianos en la capa plexiforme interna sin la presencia de engrosamiento retiniano ni pérdida del contorno foveolar _____	119
Figura 36: Comparativa en el EMC entre fumadores y No fumadores en el tiempo postquirúrgico _____	121
Figura 37: Comparación en el EMC entre Diabéticos-No diabéticos según tiempo postquirúrgico _____	123
Figura 38. Relación lineal de la variable dependiente con las variables independientes del modelo _____	132
Figura 39. Histograma de los residuos del modelo lineal _____	133
Figura 40: Curva ROC del modelo de regresión logística binaria _____	135

## **ABREVIATURAS**

## **ABREVIATURAS**

ANTI-TNF: Fármacos anti factor de necrosis tumoral alpha

AF: Angiografía fluoresceínica.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

AV: Agudeza visual

BHA: Barrera hemato acuosa

BHR: Barrera hemato retiniana

CDE: Energía disipada acumulada

COX: Ciclooxygenasa

DM: Diabetes mellitus

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad.

DV: Densidad vascular

EDI- OCT: Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography

EM: Edema macular

EMC: Espesor macular central

EMD: Edema macular diabético

EMS: Edema macular pseudofáquico

FAF: Autofluorescencia

FLACS: Facoemulsificación asistida por femtolaser

HbA1C: Hemoglobina glicosilada

IC: Intervalo de confianza

IL: Interleukina

LFCP: Fotómetro láser de células y flare

MER: Membrana epirretiniana

OCT : Tomografía de coherencia óptica



OCT-A: Tomografía de coherencia óptica angiografía

OR: Odd ratio

ORV: Oclusión venosa de rama

PIO: presión intraocular

PG: Prostaglandinas

RD: Retinopatía diabética

RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa

RDP: Retinopatía diabética proliferativa

RR: Riesgo relativo

PCS: Plexo capilar superficial

PCP: Plexo capilar profundo

VEGF: Factor de crecimiento endotelial

US: Ultrasonidos

VPP: Vitrectomía pars plana

ZAF: Zona avascular foveolar

## **RESUMEN**

### **Objetivos:**

El objetivo de este estudio es evaluar si el espesor macular central (EMC) preoperatorio en la cirugía de catarata no complicada puede ser un factor de riesgo determinante para desarrollar edema macular pseudofáquico (EMS) definido como la presencia de quistes intrarretinianos maculares con afectación de la agudeza visual del paciente.

### **Métodos:**

Estudio prospectivo realizado en Hospital de Poniente donde 379 pacientes fueron incluidos para realizar tomografía de coherencia óptica (OCT) previo a cirugía de catarata, al día siguiente, al mes y a los 3 meses y se valoró la presencia de quistes intrarretinianos maculares valorados mediante OCT. Fueron excluidos pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollo de EMS y pacientes que desarrollaron complicaciones mayores quirúrgicas.

### **Resultados:**

173 pacientes completaron el estudio. El EMC previo a la cirugía fue de 257.75 ( $\pm$  20.60) micras medido mediante OCT cirrus, que en el primer día bajaba a 255.61 ( $\pm$  19.56) micras. Al mes se producía un aumento de EMC medio de 277.86 ( $\pm$  45.29) micras y este aumento de espesor disminuía a los 3 meses llegando a un valor medio de EMC de 267.86 ( $\pm$ 20.17). A su vez encontramos un 10.34% de pacientes con quistes en alguno de los controles medido mediante OCT cirrus.

### **Conclusiones:**

Los pacientes con espesor macular prequirúrgico  $>$  260.5 micras medido por OCT previo a la cirugía de cataratas, sin factores de riesgo conocidos para desarrollar EMS y sin complicaciones quirúrgicas mayores presentaron 9.08 veces más riesgo de desarrollar quistes intrarretinianos maculares tras cirugía de catarata no complicada

**Purpose:**

The aim of this study is to determine whether central foveolar thickness (CMT) prior to uncomplicated cataract surgery may be a risk factor for developing cystic macular edema (CME) defined as the presence of macular intraretinal cysts with low visual acuity .

**Methods:**

Prospective study in Hospital de Poniente. 379 patients were included to evaluate for optical coherence tomography (OCT) prior to cataract surgery, at one month and three months and the presence of macular intraretinal cysts was assessed by OCT. Patients with known risk factors for developing CME and patients who developed major surgical complications were excluded.

**Results:**

173 patients completed the study. The pre-surgical CMT was 257.75 ( $\pm$  20.60) microns measured by OCT, which on day one dropped to 255.61 ( $\pm$  19.56) microns. After one month there was an average increase in CMT of 277.86 ( $\pm$  45.29) microns and this increase in thickness decreased after three months to an average value of 267.86 ( $\pm$  20.17) . At the same time we found 10.34% of patients with cysts in some of the controls measured by OCT .

**Conclusion:**

Patients with pre-surgical macular thickness  $>$  260.5 microns measured by OCT prior to cataract surgery, no known risk factors for developing CME and no major surgical complications presented 9.08 times the risk of developing macular intraretinal cysts after uncomplicated cataract surgery.

## **INTRODUCCIÓN**

La catarata es una de las causas más frecuentes de ceguera en el mundo, y la cirugía de catarata mediante facoemulsificación con implante de lente intraocular dentro del saco capsular es una de las más realizadas [1]. El Edema macular pseudofáquico (EMS) puede ocurrir como complicación en el postoperatorio de cualquier cirugía de cataratas, incluso en las no complicadas siendo la causa más importante de disminución de agudeza visual no esperada tras la cirugía. [2]

### **1. Definición:**

La técnica quirúrgica actual y globalmente extendida se denomina facoemulsificación. Esta técnica descrita por Kelman en 1967 ha presentado una evolución constante debido a las mejoras tecnológicas que se han producido en los dispositivos. La facoemulsificación consiste en la fragmentación y posterior extracción del núcleo cristalino a través de una incisión de 2.2 mm , en los dispositivos actuales, y posterior inserción de una lente en el saco capsular.

Para realizar la facoemulsificación es necesario que los dispositivos estén constituidos por tres componentes: 1) Una bomba de infusión, peristáltica o de vacío, que aporta una infusión constante de fluido, suero salino balanceado, a la cámara anterior permitiendo mantener la cámara anterior estable para realizar la cirugía. 2) Un sistema de aspiración, para permitir un flujo constante de fluido y para extraer los fragmentos cristalinos y 3) una pieza de mano que es un sistema piezoeléctrico que permite una vibración constante de alta frecuencia (40 kilohertzios) que origina un mecanismo de ultrasonido que cavita y fragmenta el núcleo de la catarata. Posteriormente, cuando todos los fragmentos del cristalino se han extraído se procede al implante de una lente intraocular . [3]

El edema macular (EM) se caracteriza por un engrosamiento retiniano a nivel de la mácula, asociado a cambios quísticos en la capa plexiforme externa y nuclear interna. Estos cambios quísticos se producen por la ruptura de la barrera hematorretiniana en los capilares perifoveolares, mediado por diferentes factores inflamatorios, y el posterior acúmulo de fluido. El EM que se produce tras la cirugía de catarata se denomina edema macular pseudofáquico (EMS), conocido de manera

clásica como Síndrome de Irvine-Gass, siendo la causa más frecuente de disminución de agudeza visual (AV) tras la cirugía de cataratas. [4] [5]

El EMS fue inicialmente descrito como una entidad distinta por Irvine en 1953. En 1966 Gass y Norton realizaron una angiografía fluoresceínica en 44 pacientes que desarrollaron EM y/o papiledema tras la cirugía de catarata. En este estudio fueron identificadas la patogénesis de las lesiones maculares y papilares relacionadas con la fuga de colorante desde los capilares de la retina y del nervio óptico, así como la presencia de células en la cavidad vítrea, con lo que se sugirió que la inflamación podría tener un importante papel en el desarrollo de EMS. [6] El desarrollo de nuevas tecnologías como la tomografía de coherencia óptica (OCT) permitieron la adquisición de imágenes de alta resolución de la retina. En 1995 Pulifiato describe el primer estudio de la patología macular usando OCT e identifica esta técnica como la más adecuada para detectar y monitorizar el EM [7]

El EMS se diagnostica por la disminución de la AV tras la cirugía de cataratas y por la presencia de cavidades quísticas en la mácula. Para diagnosticar EMS se han establecido unos criterios diagnósticos que han ido cambiando durante los años debido a la aparición de nuevas técnicas diagnósticas. Hasta la fecha no existe un criterio universalmente aceptado para el diagnóstico de EMS aunque la mayoría de los estudios actuales se basan en el diagnóstico clínico y en el diagnóstico mediante OCT. En los primeros estudios en los que la OCT se utilizó como principal herramienta diagnóstica, junto a la evaluación clínica, se definía el EMS como el aumento del espesor macular central (EMC) postoperatorio de un 10%, respecto al EMC prequirúrgico acompañado de una disminución significativa de la AV (2). Otros autores a su vez tuvieron en cuenta la morfología de las lesiones en la tomografía para establecer el diagnóstico, con lo que definieron el EMS como el aumento del EMC de un 10% tras la cirugía de cataratas o la aparición de quistes intraretinianos en la OCT [8].

En estudios posteriores y en las publicaciones más actuales se establece el diagnóstico de EMS como el aumento del EMC de un 30% respecto al EMC previo, medido mediante OCT junto a una disminución en la AV. [9] Con el objetivo de establecer un criterio diagnóstico estandarizado y reproducible, tras realizar un estudio de 1002 pacientes diabéticos sometidos a cirugía de cataratas, Yang establece el

diagnóstico de EMS como el aumento del 40% del EMC junto a la disminución del 20% de la sensibilidad macular medida mediante microperimetría [10].

En la actualidad algunos autores no tienen en cuenta el EM prequirúrgico para establecer el diagnóstico de la enfermedad. Así Yoon define EMS como la aparición de cualquier nueva colección quística tras la cirugía de cataratas, confirmada mediante OCT. Distingue entre EM, definido como la presencia de múltiples lesiones quísticas con aumento del espesor macular, y edema microquístico definido con la presencia de áreas microquísticas hiporreflectivas predominantemente en la capa nuclear interna sin cambios en el espesor macular [11].

Con todo lo anteriormente expuesto hay que tener en cuenta que el EMS es una patología infra diagnosticada ya que múltiples estudios sólo se ha tenido en cuenta la disminución de la AV tras la cirugía de cataratas para diagnosticar la enfermedad. Con el surgimiento de nuevas técnicas diagnósticas como la OCT y OCT angiografía, se han establecido nuevos criterios diagnósticos, aunque en la actualidad no se ha alcanzado un consenso sobre los parámetros del mismo, no existiendo un criterio diagnóstico definido. Esto es importante ya que con las nuevas herramientas diagnósticas se puede detectar la enfermedad de manera precoz, especialmente en la población de riesgo, permitiendo iniciar un esquema preventivo en el preoperatorio inmediato, evitando las complicaciones del EMS y la posible disminución de la AV tras la cirugía [12].



## 2. Incidencia:

La incidencia de EMS ha disminuido de manera considerable con las técnicas quirúrgicas actuales como la facoemulsificación, aunque se han comunicado cifras de incidencia muy variables debido a la ausencia de un criterio universalmente aceptado en su definición y en los métodos diagnósticos utilizados [13] [14]. En una reciente revisión se ha comunicado una incidencia de EMS medida por OCT, basado en estudios con estudios con una gran cohorte, de 0.22 a 3.3 %, aunque los criterios para su diagnóstico eran variables entre los diferentes estudios. A su vez otros autores han comunicado una incidencia mucho más elevada, con cifras de EMS de hasta una 41% [15].

**Tabla 1:** Riesgo de desarrollo de EMS tras cirugía de cataratas

<b>Estudio<sup>^</sup></b>	<b>Número de participantes</b>	<b>Incidencia</b>
Jaycock et al. 2009	16731	1.62%
Greenberg et al 2011	45082	3.3%
Syed et al. 2015	20070	0.22%
Chu et al. 2015	81984	1.17% *

\*ojos sin complicaciones quirúrgicas, diabetes o factores de riesgos conocidos

<sup>^</sup>Jaycock et al. [16], Greenberg et al. [17], Syed et al. [18], Chu et al. [19].

### 3. Diagnóstico:

La forma en que se diagnostica el EMS es variable entre las diferentes publicaciones al utilizar criterios y métodos diagnósticos diferentes. A lo largo de estos años la enfermedad se ha diagnosticado mediante la evaluación clínica con lámpara de hendidura, mediante la angiografía fluoresceínica, la autofluorescencia, la tomografía de coherencia óptica (OCT) y con sistemas diagnósticos más novedosos como la angiografía de coherencia óptica (angio OCT).

#### 3.1 Evaluación clínica:

Desde un punto de vista clínico el EMS se diagnostica al producirse una disminución de la AV tras cirugía de catarata, acompañada de EM identificado en lámpara de hendidura o con estudio mediante angiografía fluoresceínica. Los síntomas de EMS pueden incluir visión borrosa, pérdida de sensibilidad al contraste, escotomas centrales y metamorfopsias. En la mayor parte de los casos se puede apreciar en lámpara de hendidura una disminución del reflejo y de la depresión foveal, así como la presencia de quistes subfoveales y puntos amarillentos foveales [4].

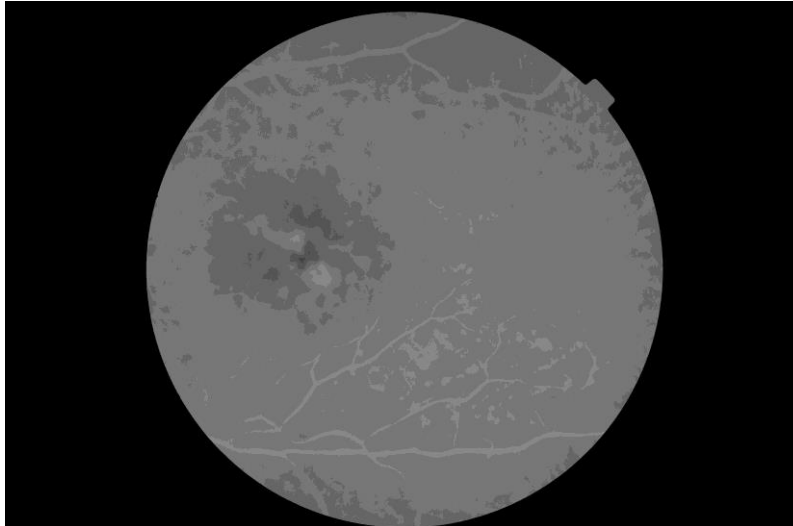


*Figura 1: Fondo de ojo en paciente en EMS.*

### 3.2 Angiografía fluoresceínica:

Es una prueba diagnóstica globalmente establecida para el diagnóstico de las patologías retinianas y coroideas. La angiografía fluoresceínica (AF) consiste en el seguimiento fotográfico, valorado mediante un dispositivo denominado retinógrafo, del paso de un colorante denominado fluoresceína a través de la circulación retiniana y coroidea, tras su administración intravenosa. La fluoresceína es un pigmento naranja, soluble en agua, que si se inyecta por vía intravenosa permanece durante un tiempo en el espacio intravascular, permitiendo el estudio de la circulación retiniana y coroidea [20].

Mediante angiografía fluoresceínica, en el EMS se puede observar la fuga de colorante desde la trama vascular definiendo el clásico patrón petaloide, con o sin fuga de colorante desde el nervio óptico así como fuga desde los capilares maculares y su acúmulo en cavidades cistoides. Hay que tener en cuenta que a extensión del colorante acumulado no se relaciona siempre con la AV [21].

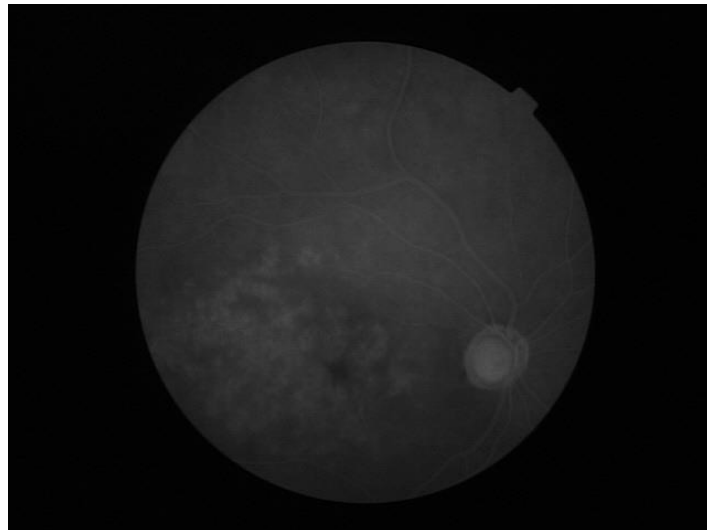


**Figura 2 :** *Angiografía fluoresceínica en patrón petaloide.*

### 3.3 Autofluorescencia:

La autofluorescencia (FAF) es una técnica de imagen cuantitativa no invasiva que mide la fluorescencia emitida por los fluoróforos de la retina en determinadas longitudes de onda.

Permite un mapa tomográfico de la distribución de la lipofucsina en el epitelio pigmentario de la retina así como de los fluoróforos que pueden alterarse en diferentes patologías de las capas retinianas externas y de espacio neurosensorial. En el EMS valorado mediante FAF se puede visualizar el desplazamiento del pigmento macular y los quistes intrarretinianos. Los patrones observados por FAF se correlacionan con el patrón petaloide observado por AF, aunque en pacientes con fluido intrarretiniano se puede observar hipoautofluorescencia sin el clásico patrón petaloide [22].



***Figura 3: Autofluorescencia.***

### 3.4 Tomografía de coherencia óptica (OCT) :

El método diagnóstico clásico para el diagnóstico de EMS ha sido la angiografía fluoresceínica, pero ha sido progresivamente sustituido por la tomografía de coherencia óptica (OCT) que en la actualidad es el método diagnóstico estándar.

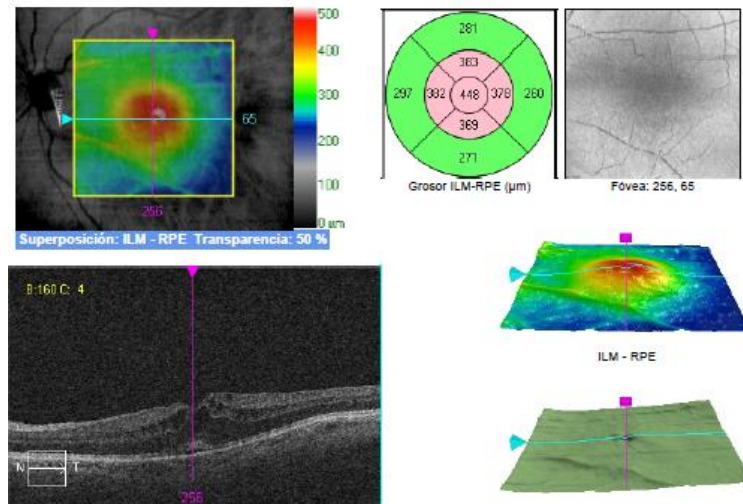
La OCT es una técnica diagnóstica que utiliza interferometría de baja coherencia para producir una imagen bidimensional que permite desarrollar imágenes transversales de las micro estructuras tisulares de la retina a partir de la adquisición y medida de su reflectancia óptica [23]. La OCT es una técnica diagnóstica que presenta una sensibilidad y especificidad similar a la angiografía pero que tiene la ventaja que permite realizar el diagnóstico de manera no invasiva. [24].

Las imágenes resultantes tras realizar la OCT de la retina consiguen medir el espesor macular de manera automática y además permiten diagnosticar las alteraciones morfológicas propias de la enfermedad, como son la presencia fluido en las cavidades quísticas, que se observan como espacios hiporreflectivos pequeños, redondeados u ovals, con septos altamente hiperreflectivos que separan las capas retinianas. A su vez se puede encontrar fluido, que se observan como depósitos hiporreflectivos, en el espacio subretiniano. [25]

En la actualidad se dispone de nuevos dispositivos de tomografía, denominados EDI- OCT (Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography) que tienen una mayor capacidad de penetración en las estructuras oculares y permiten el estudio de la coroides. En pacientes sometidos a cirugía de catarata sin complicaciones ha sido posible demostrar un engrosamiento en las capas coroideas tras realizar EDI-OCT [26].

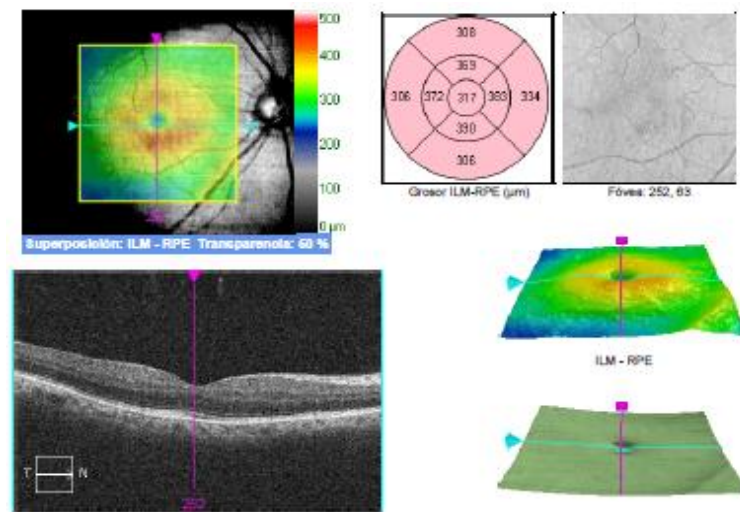
Mediante OCT podemos encontrar tres patrones clásicos de EMS:

1) La presencia de cambios cistoides en la capa nuclear externa con o sin afectación de plexiforme externa y con o sin fluido subretiniano con la consiguiente distorsión del contorno foveal.



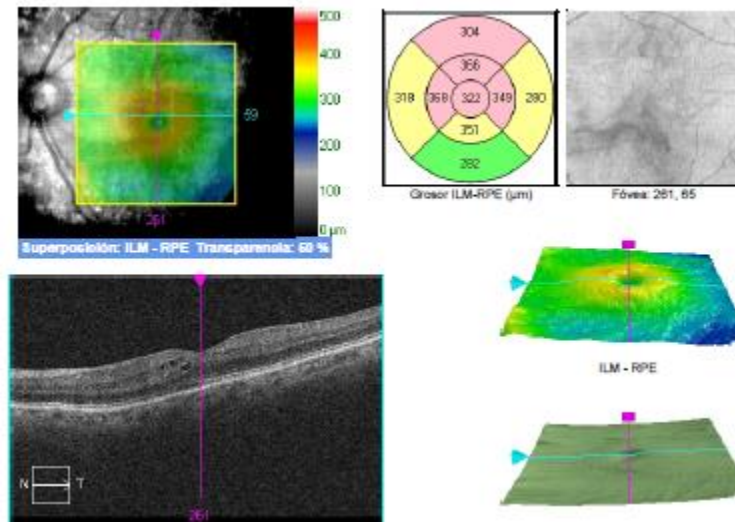
**Figura 4 :** OCT con cambios quísticos y distorsión del contorno foveal.

2) El engrosamiento difuso de la retina con alteración en el contorno foveal sin la presencia de quistes intraretinianos.



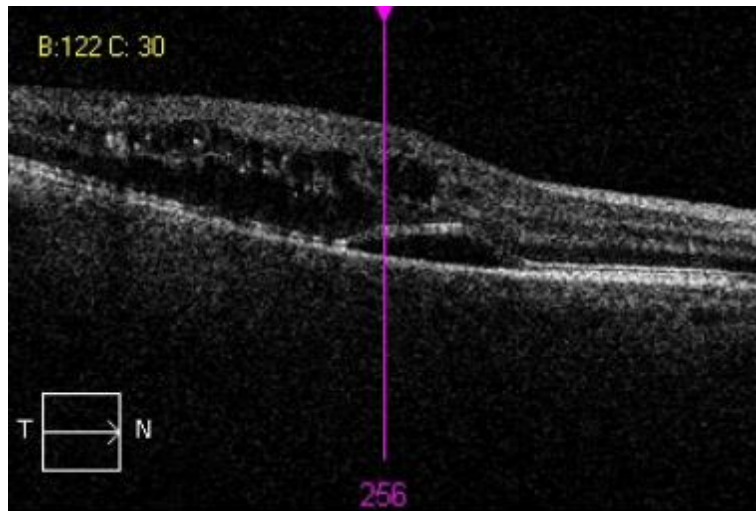
**Figura 5:** OCT con alteración del contorno foveal sin cambios quísticos.

3) Anomalías cistoides intrarretinianas sin la presencia de engrosamiento retiniano ni pérdida del contorno foveolar [27] .

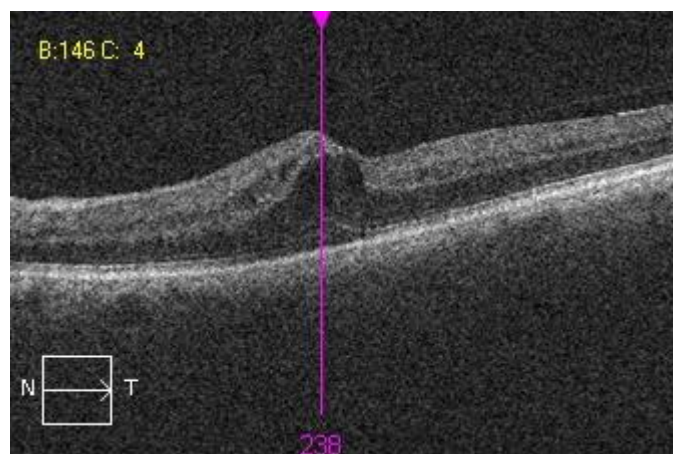


**Figura 6 :** OCT con cambios quísticos sin alteración del contorno foveal .

Se han realizado diferentes estudios para diferenciar mediante OCT las diferentes etiologías del EM entre los que se incluye el EM diabético (EMD), el EM secundario a uveítis o el EMS. Munk, tras comparar 150 ojos estudiados mediante OCT de manera enmascarada por dos expertos y por un programa de inteligencia artificial, establece unos criterios para diferenciar el EMS del EMD. Así publica que en el EMS se encuentra una mayor ratio EMC/volumen retiniano, engrosamiento de capa nuclear externa/capa de Henle, quistes aislados en capa nuclear interna, ausencia de membrana epirretiniana, integridad de banda hiperreflectivas externas y presencia de líquido subretiniano. En cambio en el EMD se encuentra una mayor ratio de engrosamiento parafoveal en capas nuclear externa/nuclear interna, presencia de microaneurismas, exudados duros, la presenta de quistes en la capa de células ganglionares o en la capa de fibras nerviosas, ausencia de líquido subretiniano, quistes preferentemente en capa nuclear externa y disrupción de la capa de fotorreceptores. [28]



*Figura 7 : OCT en edema macular diabético.*



*Figura 8: OCT en edema macular pseudofáquico.*

Aunque se han propuesto estos patrones tomográficos para diferenciar el EMD del EMS todavía no se ha validado ningún patrón diagnóstico específico, por lo que algunos autores consideran que con el conocimiento actual es suficiente con conocer la historia clínica del enfermo para determinar la patología causante del edema, en cada caso. [29]

En los últimos años que se han publicado diferentes artículos en los que se comunica la necesidad de realizar una OCT previa a la cirugía de catarata a todos los pacientes que van a ser sometidos a una facoemulsificación. Así se ha publicado que en



un estudio de 1176 pacientes que iban a ser sometidos a cirugía de cataratas se encontraron patologías maculares en el 11.05 % de los pacientes, sobre todo membranas epirretinianas, que no se habían diagnosticado previamente con la exploración de fondo de ojo, ni estaban reflejadas en la historia clínica. Con estos datos los autores concluyen que una OCT macular debe ser realizada en el preoperatorio de todos los pacientes que van a ser intervenidos de cirugía de cataratas, ya que la exploración rigurosa de fondo de ojo no es suficiente para diagnosticar todos los casos con patología macular preoperatoria [30] . Estos hallazgos se han confirmado en estudios posteriores donde el 9.21% de los pacientes presentaban alteraciones maculares en la OCT que no habían sido diagnosticadas en la exploración oftalmológica previa [31] .

### 3.5 Tomografía de coherencia óptica swept-source :

La OCT swept-source es un método diagnóstico novedoso, que mejora a la OCT de dominio espectral al realizar estudios más rápidos con imágenes de mayor calidad y campo más amplio. En la actualidad no se ha determinado completamente su utilidad en el diagnóstico del EMS ni hay suficiente bibliografía para recomendar su uso [32] .

### 3.6 Tomografía de coherencia óptica angiografía:

La tomografía de coherencia óptica es una técnica no invasiva basada en interferometría de baja coherencia, que permite generar imágenes anatómicas de la retina basadas en la reflectancia de la luz. La OCT angiografía (OCT-A) es una OCT novedosa que permite el estudio de la trama vascular retiniana midiendo el movimiento de las células dentro de los vasos, generando imágenes angiográficas de alta resolución sin necesidad de inyectar contrastes venosos [33] .

En estudios mediante angio-OCT en pacientes diagnosticados de EMS se ha comunicado una disminución de la densidad capilar en plexo capilar superficial (PCS) y en el plexo capilar profundo (PCP) comparada con pacientes sanos [34] .

En el PCS se observa una disminución de la densidad vascular con interrupción de la arcada capilar parafoveal, sin agrandamiento de la zona avascular foveolar (ZAF), manteniendo una estructura similar a pacientes sanos [35] . Estos cambios son aún más

evidentes en el plexo capilar profundo (PCP), donde se observa una disminución de la densidad vascular, el aumento de la ZAF y la aparición de espacios quísticos. Después de la resolución del edema tras el tratamiento tópico o sistémico, el PCS se mantiene sin cambios, mientras que el PCP se recupera, la densidad capilar vascular mejora en ambos plexos así como se recupera el espesor foveolar normal y la agudeza visual .

Es interesante remarcar que mientras que el agrandamiento de la ZAF del PCP se reduce significativamente durante el tratamiento, el deterioro de la densidad vascular no desaparece tras la resolución del edema, lo que sugiere que el daño vascular es parcialmente no reversible con una disminución permanente el flujo medible mediante OCT-A. Esta ausencia en la resolución el daño en la densidad vascular puede está implicada en las recurrencias del EMS en algunos casos [36] .

#### **4. Fisiopatología:**

Diferentes estudios han demostrado que el EMC aumenta después de la cirugía de catarata sin complicaciones en torno a un 7%. [37], [38] . Tras la manipulación quirúrgica se produce una liberación de ácido araquidónico desde el tejido uveal que origina un aumento en la producción de leucotrienos (por la vía de la lipoxigenasa) y/o de prostaglandinas endógenas (por la vía de la ciclooxigenasa). A su vez se liberan otros mediadores inflamatorios como los componentes del complemento, factores de activación plaquetaria, citoquinas, óxido nítrico, y factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento 1 insulina-like. [4]

Se han identificado niveles elevados de citoquinas específicas en el humor acuoso como un factor predictivo para el desarrollo de EMS en pacientes que antecedente de DM y de ORV. Se ha identificado niveles elevados de interleukina 1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 y VEGF. En línea con estos hallazgos se ha utilizado como tratamiento sistémico del EMS un anticuerpo anti IL-6 (Tocilizumab) que ha demostrado reducir los niveles de edema macular en pacientes con uveítis [39] .

Los niveles de VEGF están regulados en una compleja red donde está implicado el control glucémico, el grado de inflamación junto a la activación plaquetaria, los leucocitos y la disfunción endotelial. Los niveles elevados de VEGF está asociados con un aumento en la angiogénesis y con los mecanismos de reparación endógenos en las lesiones vasculares. Existen cuatro isoformas de VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D. VEGF-A es el mayor regulador de la angiogénesis y está implicado en la permeabilidad vascular. VEGF-B contribuye a la degradación extracelular, la adhesión y la migración celular. VEGF-C y VEGF-D participan en la linfangiogénesis [40].

El aumento de la inflamación en la cámara anterior tras la cirugía de catarata se ha podido demostrar y cuantificar mediante técnicas no invasivas como el Laser Flare and Cell Photometer (LFCP) y la OCT de cámara anterior que son útiles para visualizar tanto las células inflamatorias como el flare de cámara anterior correlacionándose positivamente con el grado de inflamación clínica. Debido al bajo nivel de inflamación de la cámara anterior, después de la cirugía de catarata no

complicada, el diagnóstico clínico mediante lámpara de hendidura puede no ser suficiente y presenta una alta variabilidad entre observadores. El poder usar métodos diagnósticos objetivos, más sensibles y reproducibles como el LFCP permite la valoración de la inflamación posquirúrgica objetiva y cuantificable y su potencial papel predictor en el desarrollo del EMS [41] .

Este acúmulo de mediadores inflamatorios en el humor acuoso provoca un daño en la barrera hematoacuosa (BHA) que libera los mediadores inflamatorios a la cámara vítrea donde provocan la ruptura de la barrera hematorretiniana que a su vez origina un aumento en la permeabilidad vascular y el consiguiente acúmulo de fluido en la retina [35].

La liberación de mediadores inflamatorios en la cavidad vítrea también se ha podido valorar mediante OCT. En el EMS se ha comunicado un aumento significativo de puntos hiperreflectivos en el vítreo medido mediante OCT respecto a los pacientes que no desarrollan edema. La presencia de puntos hiperreflectivos en la cavidad vítrea se ha objetivado desde la primera semana al primer mes de la facoemulsificación sin complicaciones, y se ha relacionado con el desarrollo de EMS. Así se ha comunicado que los pacientes con puntos hiperreflectivos vítreos tras cirugía de catarata presentaban un aumento en el desarrollo de EMS (OR =1.93) [42]. La naturaleza de estos puntos hiperreflectivos no es bien conocida aunque se han relacionado con restos de fragmentos que han pasado a cámara vítrea a través de la zónula, conglomerados vítreos de células inflamatorias, células epiteliales del cuerpo ciliar o fibras de colágenos vítreas desnaturalizadas [43].

Además de que la ruptura de la barrera hematorretinina (BHR) mediada por la desregulación de los mediadores inflamatorios origine un aumento de la permeabilidad vascular, para que se desarrollen los quistes en las capas retinianas es necesario que se produzca una disminución en la reabsorción del fluido. Esta alteración en la capacidad de absorción del fluido se ha demostrado mediante estudios de angio-OCT.

En los estudios de angio-OCT se ha observado que la reducción de la reabsorción de fluido en la mácula puede ser debido a la reducción de densidad vascular (DV) en la zona avascular foveolar (ZAF). Se han publicado estudios de angioOCT , en pacientes que desarrollan EMS, en los que se demuestra que el plexo capilar superficial (PCS) mantiene un patrón normal en el examen cualitativo comparado con

ojos normales, aunque se produce una disrupción en la capa capilar parafoveolar que puede ser un signo precoz de daño en el EMS.

En el plexo capilar profundo (PCP) aparecen espacios quísticos donde no se observan capilares y el patrón capilar normal está atenuado y alterado alrededor de los quistes con una organización capilar normal, lo que demuestra una disminución significativa de la DV y un aumento de tamaño de ZAF. Estos cambios anatómicos y funcionales pueden explicar por qué el plexo capilar profundo está más comprometido en el EMS [36].

Tras el tratamiento se produce una reducción de tamaño de ZAF, aunque la disminución de DV no mejora tras la resolución del edema, lo que sugiere que el daño vascular tras el EMS es parcialmente no reversible con una disminución permanente del flujo capilar en estos pacientes [35].

Por lo tanto, en la fisiopatología del EMS se ha implicado un aumento de los mediadores inflamatorios junto a una disminución de la capacidad de reabsorción retiniana. Así podemos resumir que la manipulación quirúrgica en el proceso de facoemulsificar y aspirar el cristalino en la cirugía de catarata origina un aumento en la liberación de mediadores inflamatorios en la cámara anterior, objetivable en la exploración clínica o mediante LFCP [44] que provoca un daño en la barrera hematoacuosa que a su vez libera diferentes mediadores inflamatorios a la cámara vítrea, objetivable también mediante OCT como un acúmulo de puntos hiperreflectivos en cámara vítrea. Los mediadores inflamatorios en cámara vítrea originan un daño en la barrera hematorretiniana que originan un aumento de fluido en las capas retinianas, acompañado de una disminución de la DV en el PCS y sobre todo en PCP, objetivable mediante Angio-OCT, que provoca una disminución en la capacidad de reabsorción de la retina. Al resolverse el cuadro se ha objetivado mediante Angio-OCT una reducción en la ZAF y una disminución en la DV, lo que sugiere que el daño vascular tras el EMS es parcialmente no reversible.

## 5. Factores de riesgo:

Cualquier cirugía de catarata no complicada puede desarrollar EMS aunque hay algunos factores de riesgo que hacen que sea más probable el desarrollo del mismo. La presencia de estos factores de riesgo aumenta el riesgo de desarrollar EMS de manera variable y entre ellos se encuentra más frecuentemente la diabetes mellitus, la uveítis, la oclusión venosa retiniana previa, la presencia de membrana epirretiniana, el antecedente de vitrectomía y el uso de fármacos antiglaucomatosos, entre otros [19].

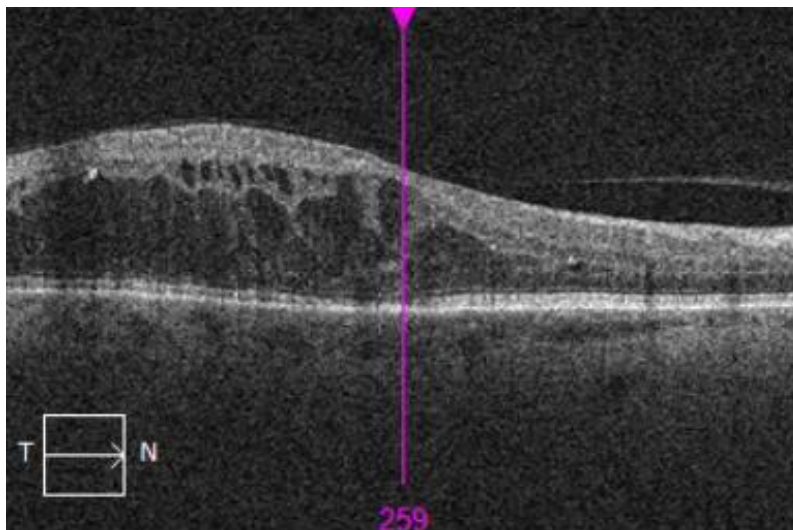
### 5.1 Diabetes:

La Diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo con millones de personas que sufren la enfermedad. Los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de desarrollar cataratas, sobre todo cataratas corticales y subcapsulares posteriores, y necesitan cirugía de cataratas de manera más precoz que en otras enfermedades. Como es sabido la cirugía de catarata aumenta el EM y puede empeorar la retinopatía diabética (RD) como resultado del daño en la barrera hematoacuosa que se produce en la cirugía junto al deterioro que produce la propia DM [45].

Se ha comunicado que tanto el grado de retinopatía diabética como el control metabólico en el momento de la cirugía se relacionan con el riesgo de desarrollar EMS tras cirugía de catarata no complicada. Así se ha publicado que el riesgo relativo de la desarrollar EMS en pacientes diabéticos sometidos a cirugía de catarata es de 1.8 (intervalo de confianza (IC) 95%: 1.36-2.36) en diabéticos sin signos de retinopatía diabética. El riesgo puede aumentar hasta 6.23 ( IC 95%: 5.12-7.58) en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa, que aumenta proporcionalmente con el incremento en la severidad de la retinopatía ya que el riesgo es de 10.34 (IC 95%: 5.13-20.85) en pacientes con retinopatía diabética proliferativa (RDP) [19].



*Figura 9: Fondo de ojo en retinopatía diabética.*



*Figura 10: OCT en edema macular diabético.*

Además del grado de retinopatía diabética se han identificado otros factores de riesgo en pacientes diabéticos para el desarrollo de EMS. Así Yang publicó que la duración, severidad y tipo de diabetes, así como el grado de dureza de la catarata y los niveles previos de hemoglobina A1c son factores de riesgo para EMS en pacientes diagnosticados de DM [10].

Estos hallazgos confirman los datos publicados por Liu en un meta análisis en el que se demuestra que el grado de RD es determinante para el desarrollo EM, ya que los pacientes con RD moderada tras someterse a una cirugía de cataratas presentan un engrosamiento significativo subclínico de la zona macular a los 1, 3 y 6 meses comparado con diabéticos sin RD. La AV mejoró significativamente tras la cirugía de cataratas en pacientes con diabéticos RD moderada y en pacientes diabéticos sin RD. [46].

Estudios posteriores confirman los hallazgos previamente descritos e identifican el grado de RD como un factor de riesgo para el desarrollo de EMS. A su vez se comunica que el EMC es mayor en pacientes diagnosticados de diabetes tipo 1 que en pacientes con diabetes tipo 2, y mayor en los pacientes con diabetes tipo 2 que necesitan insulina respecto a los que diabéticos tipo 2 que no necesitan insulina. Esto puede ser debido a que los pacientes con DM tipo 1 tienen una mayor variabilidad en los niveles de glucemia que los pacientes con DM tipo 2, a pesar de un buen control glucémico. Estas fluctuaciones en los niveles de glucemia pueden promover un aumento en la inflamación y un aumento en las complicaciones vasculares que originan un mayor riesgo en el desarrollo de EMS de los diabéticos tipo 1 y los diabéticos tipo 2 en tratamiento con insulina. A su vez se ha encontrado una correlación entre los niveles de Hemoglobina A1c (mayores de 7 mg/dl) y de un tiempo de ultrasonido mayor de 50 milisegundos y el aumento del EM. Aunque los niveles de HbA1C reflejan la severidad de la RD, es posible que se necesite más energía de ultrasonido en la emulsificación de las cataratas con mayor densidad nuclear que puede determinar una mayor liberación de mediadores inflamatorios y exacerbar el EM [47].

Ante la evidencia de que la DM se relaciona con el aumento en el riesgo de desarrollar EMS y que tanto el grado de RD como el control glucémico en el momento de la cirugía son factores determinantes para la aparición del cuadro se ha propuesto un esquema de tratamiento preventivo en estos pacientes. Así se ha comunicado en un meta análisis reciente que en pacientes diabéticos que van a ser sometidos a una cirugía de catarata se ha encontrado evidencia de que la combinación de AINES con esteroides tópicos fue mejor en la prevención del EMS que los esteroides tópicos de manera aislada, en pacientes diabéticos con o sin edema macular en el momento en que se produce la facoemulsificación. Los datos demuestran que se previene el 75.8% de los potenciales casos de EMS al asociar un esquema de tratamiento preventivo con la

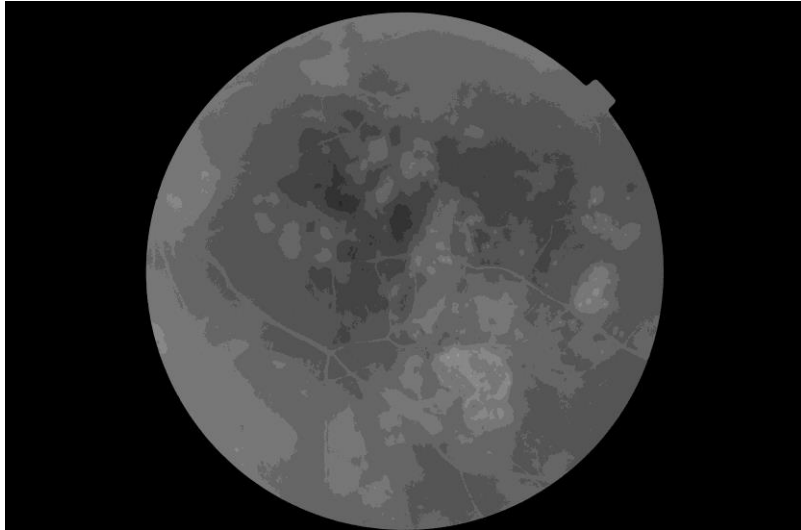


combinación de AINES y esteroides tópicos (1160 ojos de cada 10000 cirugías de cataratas no desarrollan EMS si se realiza tratamiento preventivo con la asociación AINES y corticoides tópicos, mientras que 370 ojos de cada 10000 cirugías de cataratas desarrollarán EMS a pesar del tratamiento antiinflamatorio preventivo) [48].

El control estricto de la glucemia se ha asociado a bajos niveles intravítreos de factores que aumentan la permeabilidad vascular por lo que se ha demostrado como un factor protector en el desarrollo de EMS. La hiperglucemia incrementa los niveles de citoquinas circulantes que se asocia a un aumento del estrés oxidativo. Los niveles elevados de HbA1c, se correlacionan con niveles sistémicos elevados de VEGF, y los niveles elevados de VEGF en humor acuoso se han relacionado con un aumento en el riesgo de desarrollar EMS. [20]

Se ha publicado un estudio reciente que puede generar controversia con lo anteriormente publicado ya que se comunica que la diabetes por si misma no es un factor de riesgo para el desarrollo de EMS tras la cirugía de catarata. En los pacientes diabéticos, con un óptimo control glucémico, que se someten a una cirugía de catarata sin complicaciones del segmento posterior los resultados visuales y anatómicos son similares a los pacientes no diabéticos, por lo que el estudio concluye que lo determinante para el desarrollo de EMS es el grado de RD y el control glucémico y no el hecho de presentar DM. [49]

A modo de resumen podemos concluir que la DM presenta una estrecha relación con el desarrollo de EMS. El grado de retinopatía diabética es un factor de riesgo fundamental, ya que mientras mayor es el grado de severidad de la retinopatía diabética mayor es el riesgo de desarrollar EMS. A su vez el control glucémico es un factor clave en esta patología ya que los pacientes con niveles de glucemia elevados presentan una mayor prevalencia de EMS que los pacientes con buen control metabólico. Este aumento en el riesgo hace que sea necesario administrar un tratamiento preventivo en enfermos con DM con mal control metabólico y niveles avanzados de retinopatía diabética. El esquema preventivo más extendido consiste en la asociación de AINES y esteroides tópicos. En cambio en pacientes diabéticos con buen control metabólico sin RD no se produce un incremento en el riesgo de desarrollar EMS tras cirugía de catarata no complicada, por lo que la profilaxis farmacológica en este grupo de pacientes no estaría indicado [48].



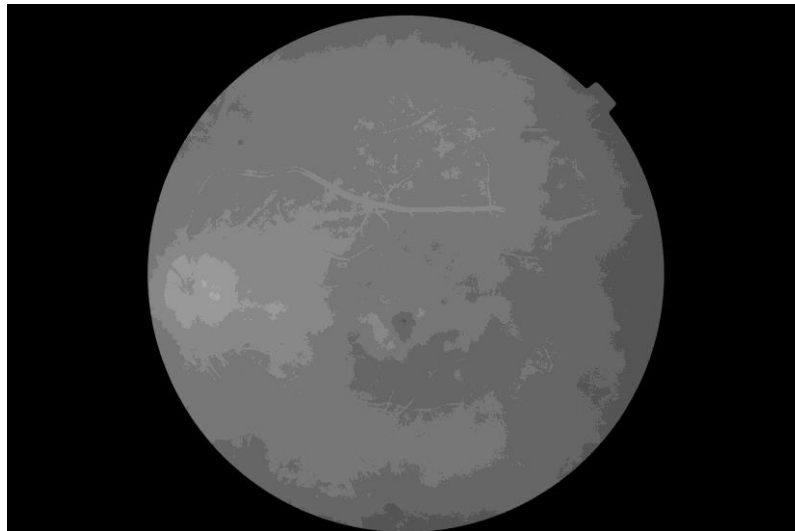
**Figura 11:** *AFG en edema macular diabético*

## 5.2 Uveítis:

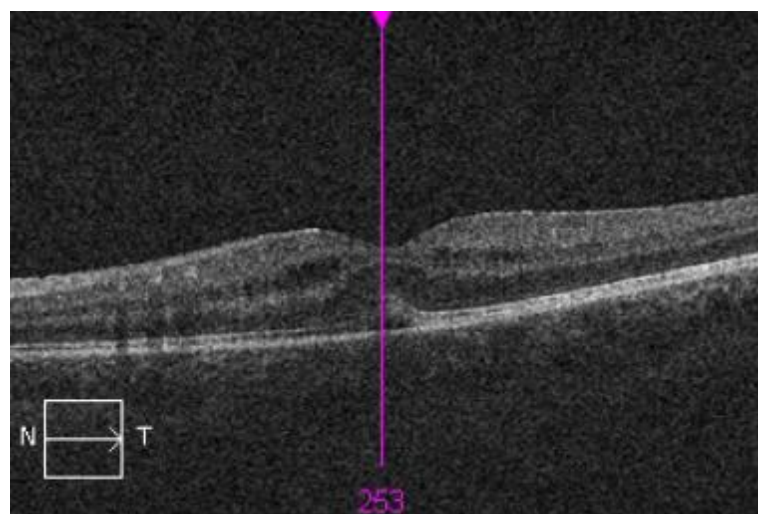
La uveítis es un factor de riesgo bien conocido aunque escasamente estudiado para el desarrollo de EMS. La inflamación de la cámara anterior y/o posterior es determinante en el aumento del EM tras la cirugía de catarata. La enorme variabilidad en el grado de inflamación de los diferentes tipos de uveítis así como en el tratamiento administrado hace que sea muy complicado diseñar estudios en estas patologías. Se ha comunicado que en ojos que han presentado previamente uveítis el riesgo relativo de desarrollar EMS es de 2.88; (IC 95%, 1.50- 5.51) [19].

En el único artículo publicado hasta el momento en el que se valora el EMS mediante OCT en pacientes diagnosticados de uveítis se estudiaron a 41 pacientes con uveítis y a 52 pacientes sin uveítis previa que fueron sometidos a facoemulsificación. De los pacientes con uveítis el 12% desarrolló EMS al mes de la intervención por el 4% de los que no tenían antecedentes de uveítis. La mayoría de los pacientes uveíticos no presentaban inflamación en los tres meses previos a la cirugía y en el 63% de los casos estaban con tratamiento corticoideo oral en lo momento de la intervención. El tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio con corticoides periorbitales no fue estandarizado, por lo que la variabilidad entre los casos estudiados fue elevada.

Con todo esto hay que tener en cuenta que el control de la inflamación previa a la cirugía parece un factor determinante en el desarrollo de EMS ya que se ha identificado que en ojos que presentaban inflamación activa en los 3 meses anteriores a la cirugía el riesgo de desarrollar EMS se multiplicaba por 6.19; en cambio en ojos diagnosticados de uveítis con buen control inflamatorio en los 3 meses previos a la cirugía no aumentaba el riesgo de desarrollar EMS. Es por tanto fundamental realizar la cirugía de catarata cuando se haya suprimido completamente la inflamación durante 3 meses, y es recomendable el uso de corticoides orales peri operatorios para disminuir el riesgo de desarrollar EMS [50].



**Figura 12:** Fondo de ojo de edema macular en uveítis.



**Figura 13:** OCT en pacientes diagnosticado de uveítis

### 5.3 Oclusión vascular retiniana:

La oclusión vascular retiniana previa a la cirugía se ha identificado como otro factor de riesgo a tener en cuenta a la hora de operar enfermos con cataratas. Se ha comunicado que en la oclusión venosa de rama (ORV) se produce un incremento en la permeabilidad vascular y un aumento en la liberación de factores inflamatorios, originados por una disfunción en la barrera hemato-retiniana [51]. Además las anomalías en la red capilar, incluyendo la disrupción y dilatación de los plexos capilares superficial y profundo son más comunes en los pacientes con ORV. Estos hallazgos sugieren que la barrera hemato-retiniana presenta una notable disfunción en los pacientes con ORV, por lo que los pacientes con ORV pueden ser más propensos al desarrollo de EM tras cirugía de catarata [52].

En un estudio sobre 21322 pacientes se comunicó que el 27.4% de los pacientes con antecedente de oclusión vascular presentaron EMS. El antecedente de EM tras ORV tratado aumenta el riesgo de EMS OR: 11.022 (IC 95% 7.258-17.712; P = 0.009). A su vez se ha identificado que el tratamiento intravítreo del edema macular secundario a la oclusión vascular, con Bevacizumab o con corticoides, aumenta el riesgo de desarrollar EMS en OR: 1.902 (IC 95%, 1.032–4.227 p = 0.031).

En otro amplio estudio que incluyó 81984 cirugías de catarata se demostró que el riesgo de desarrollar EMS en pacientes que habían presentado previamente oclusión vascular era RR: 4.47; (IC 95%, 2.56-5.92) [19].

Por todo lo anteriormente expuesto hay que tener en cuenta que los pacientes con ORV tienen un mayor riesgo desarrollar EMS tras la cirugía que los pacientes que no presentan antecedentes de oclusión vascular .



**Figura 14:** Fondo de ojo en oclusión de rama venosa (ORV).

#### 5.4 Ruptura capsular posterior:

La ruptura de capsula posterior en la cirugía de catarata es potencialmente una complicación mayor que está fuertemente relacionada con el desarrollo de EMS. Al producirse la ruptura del saco capsular se produce una liberación de vítreo a la cámara anterior que desencadena una tracción vítreo macular. En la cirugía de catarata cuando se produce esta complicación es necesario en algunos casos asociar una vitrectomía anterior con lo que la manipulación quirúrgica y la inflamación secundaria es más importante. A su vez, en la mayoría de los casos es necesario implantar la LIO en sulcus, o diferir su implantación en un segundo tiempo [53].

Se ha demostrado que la ruptura capsular posterior en la facoemulsificación con o sin vitreorrágia presenta un RR de 2.61 de desarrollar EMS [51]. A su vez se ha identificado que en los pacientes que en la facoemulsificación necesitan una vitrectomía intraoperatoria para tratar una ruptura capsular posterior con vitreorrágia, presentan más frecuentemente EMS (OR: 3.35 IC 1.33-8.45  $p=0.010$ ) comparado con los que no presentan esta complicación intraoperatoria [54].

### 5.5 Membrana epirretiniana:

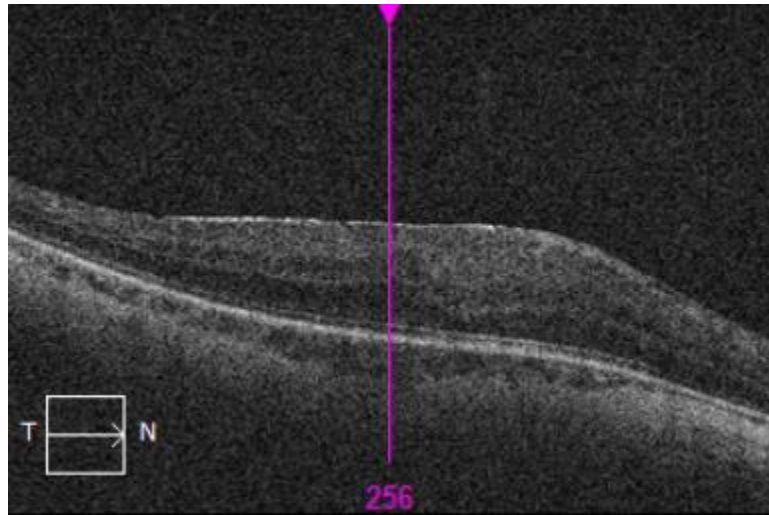
La presencia de membrana epirretiniana (MER), intervenida mediante vitrectomía o no, previa a la cirugía de cataratas se ha relacionado con la presencia de EM tras la facoemulsificación, y se ha destacado como una de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de EMS.

La MER es un hallazgo frecuente en mayores de 50 años y está presente en el 28% de los mayores de 50 años y en el 53% de los mayores de 85 años. Clínicamente la MER origina metamorfopsias y disminución de la AV. Podemos distinguir entre MER primaria y MER secundaria. La MER primaria es la que está asociada a un desprendimiento de vítreo posterior, mientras que la MER secundaria es la que está mayormente asociada a antecedentes de desgarros retinianos y/o a cirugía de vitrectomía, tanto por vía pars plana con mediante cirugía escleral [55].

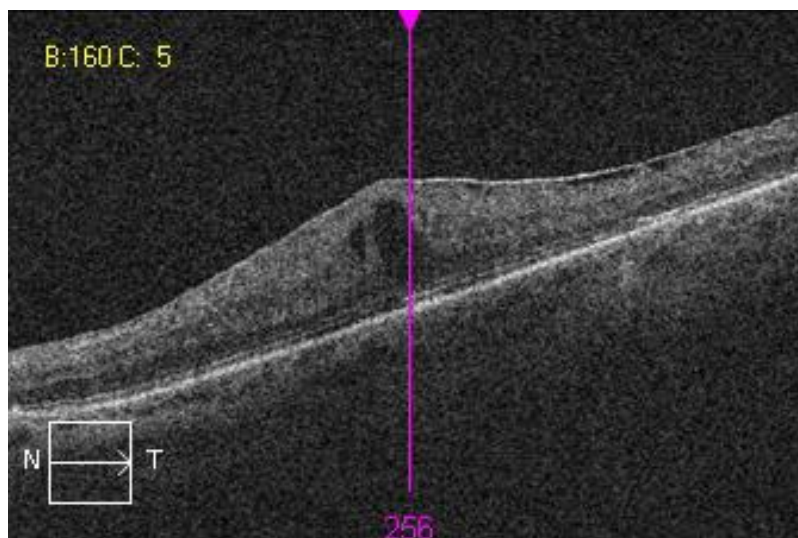
En la MER se pueden observar cambios quísticos intrarretinianos secundarios a la tracción vítrea de la mácula al igual que los quistes maculares que aparecen tras la cirugía de cataratas. En la mayoría de los casos es difícil distinguir si los quistes intrarretinianos y el EM se deben a la MER o son secundarios al EMS [55].

Se han realizado diferentes estudios para correlacionar el EM tras cirugía de catarata en pacientes con antecedentes de MER. Así se ha constatado que entre todos los factores que favorecen el EMS, el de mayor riesgo, en pacientes sin DM, es la presencia de MER previa a la cirugía con un RR de 5.60 ( IC 95%, 3.45-9.07) [19].

Otro estudio reveló un significativo incremento en el desarrollo de EMS en pacientes diagnosticados previamente de membrana epirretiniana (OR: 3.85) y con historia de vitrectomía pars plana por desprendimiento de retina (OR: 3.61) previa a la cirugía de cataratas. Estos datos confirman que el antecedente de MER es uno de los factores de riesgo más importantes, sino el más importante, para el desarrollo de EMS [56].



*Figura 15: OCT macular en membrana epirretiniana.*



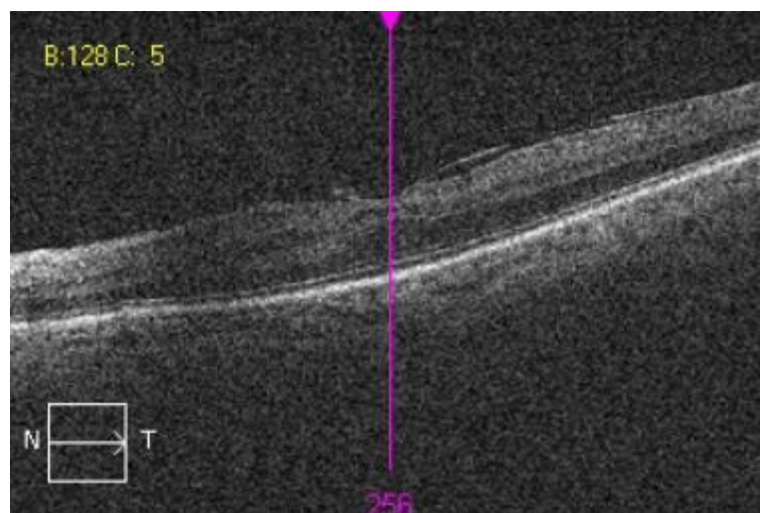
*Figura 16: OCT macular en membrana epirretiniana.*

#### 5.6 Interfase vítreo macular:

Se han realizado estudios para valorar el papel de la interfase vítreo macular en el desarrollo del EMS. Se ha comunicado que la presencia de MER se relaciona con la presencia de quistes maculares, quistes paravasculares, agujeros maculares lamelares, agujeros maculares de espesor completo y disminución de la AV. Como es sabido la presencia de MER previa a la cirugía es un importante factor de riesgo para el desarrollo de EMS [57].

Se ha intentado correlacionar la presencia de otras anomalías en la interfase vítreo macular con el desarrollo de EMS. Así se ha estudiado la relación entre la adhesión vitreomacular focal o difusa, la tracción vitreomacular focal o difusa, la MER y el agujero macular con el desarrollo de EMS tras la facoemulsificación. Para ello se estudiaron 112 pacientes donde se encontró una incidencia de EMS de 11,6 %. Se encontró que sólo la MER OR: 4,53 (IC 95%: 1.28-16.13 p =0.08) presentó relación estadística con el desarrollo de EMS, sin encontrar relación estadísticamente significativa con las otras variables.

Por lo tanto no se ha demostrado relación entre el desarrollo de EMS y la presencia de anomalías en la interfase vítreo retinianas previa a la cirugía (adhesión vítreo macular focal, adhesión vítreo macular difusa y tracción vítreo macular focal o tracción vítreo macular difusa) diagnosticadas mediante OCT. En las anomalías de la interfase vitreomacular sólo se encontró relación estadística entre la presencia de MER y el desarrollo de EMS [58].



**Figura 17:** OCT macular en tracción vítreo macular



### 5.7 Energía y tiempo de ultrasonido:

El tiempo y la energía de ultrasonido (US) necesaria para realizar la facoemulsificación se ha postulado en diferentes estudios como otro factor de riesgo en el desarrollo de EMS. La energía de US es la cantidad de US que se necesita utilizar en la cirugía catarata para emulsificar el núcleo cristalino; mientras mayor sea la dureza del núcleo mayor será la energía utilizada. La cantidad de energía de US es medida mediante un parámetro denominado CDE (cumulative dissipated energy). La CDE es un valor que el dispositivo de facoemulsificación comunica automáticamente, y que está basado en el tipo de facoemulsificación realizada, torsional o longitudinal, en el tiempo total de facoemulsificación, en el tiempo total de US, en el volumen de fluido utilizado y el tiempo de aspiración [59].

Se han realizado estudios que confirman que en los aparatos de facoemulsificación más actuales la CDE es menor para un mismo tipo de catarata y para un mismo cirujano, por lo que el peso que la energía y el tiempo de ultrasonido utilizado en la cirugía tiene en el riesgo de desarrollar EMS puede ser menos importante con los equipamientos actuales que con los equipos más antiguos [60].

En diferentes estudios se ha relacionado la energía utilizada en la facoemulsificación, medida mediante CDE, y el riesgo de desarrollar EMS, comunicándose que los pacientes en los que fue necesario utilizar mayor energía de US para completar la cirugía de cataratas presentaban mayor incidencia de quistes intrarretinianos tras la cirugía [10].



**Figura 18 :** *Parámetros de CDE en dispositivo Centurión.*

### 5.8 Glaucoma:

Uno de los factores de riesgo que crea más controversia es la relación existente entre el diagnóstico de glaucoma junto al uso de fármacos antiglaucomatosos y el desarrollo de EMS tras la cirugía de cataratas.

Se ha especulado que la inflamación causada por la manipulación quirúrgica en la cámara anterior en la de facoemulsificación origina una rotura en la BHA y en la BHR. Se ha comunicado que la eficacia en la función de la BHA está influenciada por el flujo de humor acuoso en el recorrido por la cámara anterior y el canal de Schlemm. Como es sabido en el glaucoma se produce una alteración en el drenaje de acuoso a este nivel lo que puede empeorar la función de la BHA y ser un factor en el desarrollo de edema quístico intrarretiniano [12].

Se han realizado estudios relacionando el antecedente de glaucoma con el EMS diagnosticado mediante OCT. Se ha comunicado que el EMS es significativamente mayor en pacientes diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto que en pacientes no diagnosticados de glaucoma (44% en pacientes con glaucoma respecto al 21% en pacientes sin glaucoma) [61].



*Figura 19: Fondo de ojo en glaucoma*

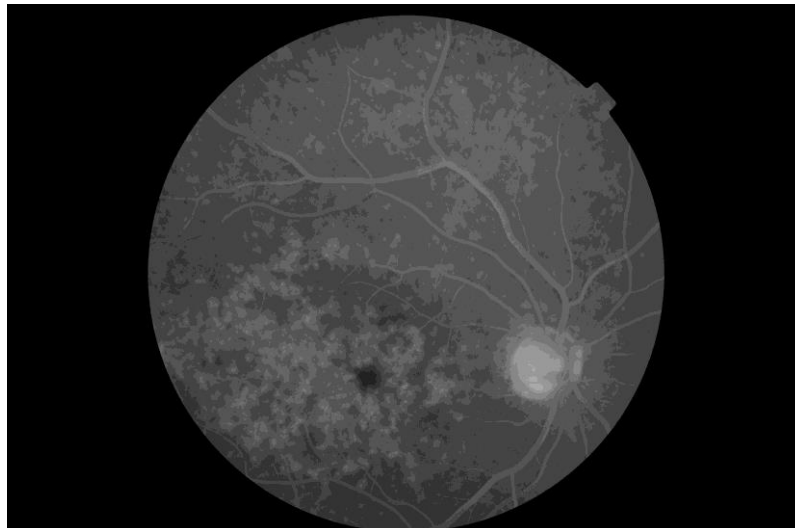
#### 5.9 Análogos de prostaglandinas y betabloqueantes:

Como es bien conocido la liberación de prostaglandinas endógenas tras la cirugía de catarata está relacionado con la disrupción de la BHR y el posterior acúmulo de fluido en las capas retinianas, que origina el EMS. Sin embargo, hay controversia en que el tratamiento con análogos de las prostaglandinas para el glaucoma puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de EMS [62].

Se ha observado que el riesgo de desarrollar EMS es mayor en los pacientes diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto que usan análogos de las prostaglandinas (bimatoprost, latanoprost y travoprost) en el postoperatorio y en el año previo a la cirugía comparado con los pacientes que no usan análogos de las prostaglandinas [51]. Se realizó un estudio sobre 580 pacientes con glaucoma que fueron sometidos a cirugía de catarata y se observó que la incidencia de EMS estaba estadísticamente relacionado con el uso de fármacos análogos de las prostaglandinas RR :1,86 (IC 95%:1.04-3.32) . Siendo el riesgo diferente en función del tipo de fármaco utilizado. En los pacientes que usaban Bimatoprost el RR fue de 2.73 (IC95%: 1.35-5.53). En los que usaban Travoprost el RR fue de 3.16 ( IC 95% 1.42-7.03) , y en lo que usaban Latanoprost el RR fue de 1.55 (IC 95% 0.84-2.88) [63].

En cambio se han publicado artículos que no encuentran relación estadística entre el uso de análogos de las prostaglandinas tras la cirugía de cataratas sin complicaciones y el desarrollo de EMS [64]. En un extenso estudio retrospectivo de 3394 casos no se encontró aumento significativo en el riesgo de desarrollar EMS tras el uso durante 3 meses de análogos de las prostaglandinas en el postoperatorio de la cirugía de cataratas [19].

El uso postoperatorio de fármacos betabloqueantes tópicos (betaxolol, levobunol y timolol), como tratamiento previo para el glaucoma, también se ha asociado con un aumento significativo en el desarrollo de EMS. Se ha comunicado que los pacientes que usan betabloqueantes previos a la cirugía de cataratas presentan un riesgo de desarrollar EMS 2.64 (IC 95% 1.08-6.49) [63].

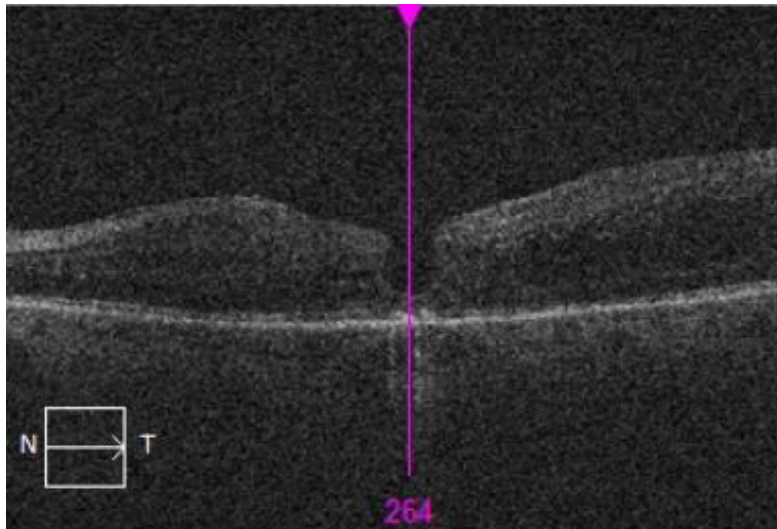


**Figura 20:** Fondo de ojo en edema macular por prostaglandinas.

#### 5.10 Agujero macular:

El agujero macular es un defecto anatómico en la fovea en el que se produce una interrupción de las capas retinianas que en el caso del agujero macular completo comprende desde el epitelio pigmentario de la retina a la capa limitante interna. En función de la severidad y extensión de la lesión se clasifica en diferentes grados [65].

Se ha estudiado la relación entre la presencia de agujero macular y el desarrollo de EMS. En un estudio prospectivo randomizado realizado en 1000 pacientes se comunicó un riesgo relativo de OR: 7.7 (IC 95% 5.7-9.7) en pacientes diagnosticados previamente de agujero macular, sin especificar en el artículo grado de severidad del agujero [66].



**Figura 21:** Fondo de ojo agujero macular.

### 5.11 Facoemulsificación vs FLACS (Facoemulsificación asistida por femtolaser):

En el año 2012 se introdujo un nuevo dispositivo para realizar la cirugía de catarata denominado facoemulsificador asistido por láser (FLACS). El dispositivo consiste en un láser femtosegundo que realiza las incisiones corneales, la capsulorrexia y la fragmentación del núcleo cristalino, con lo que se reduce el tiempo y la energía de US requerido para la facoemulsificación, con la correspondiente reducción de la inflamación originada en la cámara anterior [67].

Se han encontrado resultados contradictorios en el hecho de que la reducción en el tiempo y la energía de US se acompañe de una reducción en la inflamación en cámara anterior, y el consiguiente desarrollo posterior de EMS. Así se ha comunicado por un lado que no aparecen diferencias significativas en el desarrollo de EMS entre los

pacientes intervenidos con facoemulsificación y los pacientes intervenidos con FLACS, y de otro lado se ha comunicado que los pacientes intervenidos con FLACS presentan una incidencia mayor de EMS que los intervenidos con facoemulsificación [68]. Además de la inflamación causada por la propia facoemulsificación, la mayor incidencia de EMS en pacientes intervenidos con FLACS se ha atribuido a la inflamación originada por el mismo láser al realizar la capsulorrexia y al fragmentar el núcleo cristalino [69].

La pre fragmentación del núcleo con el láser femtosegundo reduce el tiempo y energía de US requerido para la facoemulsificación, por lo que debería producirse una reducción en el trauma originado por el daño térmico de las ondas de US del dispositivo. Al contrario de lo esperado, los pacientes sometidos a cirugía FLACS, en los que la fragmentación del núcleo se realiza con femtolaser, presentaban niveles más elevados de prostaglandinas en el humor acuoso que los pacientes que habían sido sometidos a fragmentación con US [70].

A la luz de estos resultados se han desarrollado modificaciones técnicas para disminuir la potencia del femtolaser y así disminuir el riesgo potencial de dañar el tejido ocular y disminuir la consiguiente inflamación originada en la cámara anterior. Al realizar la cirugía de cataratas con femtolaser de baja energía se ha demostrado que no se produce un aumento significativo en los niveles de prostaglandinas. Para confirmar estos datos se ha realizado un estudio sobre 252 ojos, 138 intervenidos mediante FLACS y 114 intervenidos mediante facoemulsificación. En ambos grupos se produjo un aumento del EMS sin encontrar diferencias significativas. La incidencia de EMS entre los intervenidos de FLACS fue del 1.4% y del grupo intervenido con facoemulsificación fue de 4.4% ( $p=0.247$ ) [71].

Por lo tanto, la cirugía de catarata con FLACS reduce el tiempo y energía de US utilizada en la facoemulsificación pero no reduce de manera significativa la inflamación en la cámara anterior y el posterior desarrollo de EMS. En los dispositivos de FLACS con femtolaser de baja energía se produce un aumento del EMC similar a los resultados obtenidos con facoemulsificación, y se ha comunicado una reducción no estadísticamente significativa en el desarrollo de EMS en los pacientes intervenidos de cataratas mediante FLACS de baja energía.

### 5.12 Otros factores de riesgo:

Se han intentado identificar otros factores que pudieran aumentar el riesgo de desarrollar EMS entre los que destacan el antecedente de miopía magna, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y el uso de expansores de pupila en la cirugía de catarata.

Se ha publicado un artículo en el que se estudia la relación entre el antecedente de alergia o atopia y el desarrollo de EMS. En enfermos diagnosticados de alergia o atopia se han detectado niveles elevados de IgE en sangre periférica, junto a una elevación en los niveles de citoquinas IL-4, IL-5 e IL-13 y es concebible que este aumento de citoquinas influya de manera indirecta en el desarrollo de EMS [72]. Se realizó un estudio retrospectivo sobre 3850 cirugía de catarata, de los que 240 presentaban antecedentes de alergia o atopia. El riesgo de desarrollar EMS fue comparable entre los pacientes sometidos a cirugía de cataratas con antecedentes de alergia o atopia OR: 1.30 (IC 95% 0.46-3.38  $p=0.635$ ) que en los pacientes operados de catarata sin estos antecedentes. Por lo tanto en el estudio se concluye que no encuentra diferencia estadísticamente significativa entre los operados de catarata que desarrollan EMS y referían antecedentes de enfermedad alérgica o atopia de los que no presentaban esta patología [73].

En el extenso estudio retrospectivo de Chu se estudiaron los principales factores de riesgo para el desarrollo de EMS. Entre los factores investigados se comunicó que los pacientes con antecedentes de Miopía magna RR: 0.82 (IC 95% 0.56-1.19) y DMAE RR: 0.80 (IC 95% 0.55-1.14) no presentaban un riesgo aumentado de desarrollar EMS [19].

Se ha estudiado también la relación entre los antibióticos de uso intracamerular en la cirugía de catarata y el riesgo de desarrollar EMS. En un artículo se estudió la incidencia de EMS en pacientes que recibieron durante la cirugía vancomicina intracamerular y los que recibieron cefalosporinas intracamerular. La incidencia de EMS en los sujetos que recibieron cefalosporinas intracamerular fue de 0.87% y entre los que recibieron vancomina intracamerular fue de 0.96, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas  $p=0.77$ . Por lo tanto el estudio concluye que no se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de EMS entre los pacientes que

recibieron Cefalosporinas intracamerular y entre los que recibieron Vancomicina intracamerular [74].

Otro de los aspectos que se han estudiado es la relación entre la utilización de expansores de pupila en la cirugía de catarata y el desarrollo de EMS. Las pupilas pequeñas se han considerado como un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de complicaciones en la cirugía de catarata, habiéndose relacionado la inadecuada dilatación pupilar con degeneraciones iridianas, síndrome de pseudoexfoliación y síndrome de iris flácido [75]. Cuando las estrategias farmacológicas fallan para asegurar una correcta dilatación pupilar son necesarias técnicas mecánicas para asegurar la midriasis, entre las que se encuentra la dilatación con ganchos (stretching), los retractores pupilares u otros dispositivos expansores de la pupila como el dispositivo de Malguyin [76]. Se ha publicado un estudio retrospectivo en el que sugiere que el uso de expansores de pupila durante la cirugía de catarata puede predisponer a un aumento del EMS, ya que la presencia de flare en acuoso de cámara anterior aumenta en los pacientes que requirieron expansores de pupila en la facoemulsificación. Se realizó un estudio post hoc sobre cinco ensayos clínicos prospectivos randomizados en los que se incluyeron 536 pacientes, de los cuales 54 necesitaron dilatadores pupilares. A los tres meses de seguimiento el 12% de los que necesitaron expansores pupilares desarrollaron EMS mientras que el 2% de los que no necesitaron estos dispositivos desarrollaron EMS. Después de ajustar los resultados por factores de confusión se encontró un riesgo de desarrollar EMS entre los pacientes que necesitaron dilatadores pupilares en la cirugía de cataratas de RR: 5.41 (IC 95% 1.35-21.71 p=0.017) [77].



**Tabla 2:** Factores de riesgo de desarrollo de EM. [19].

<b>Factores de riesgo</b>	<b>Riesgo relativo (IC 95%)</b>
DM sin signos de RD	1.8 (1.36–2.36)
DM con signos de RD	6.23 (5.12–7.58)
DM con RDP	10.34 (5.13–20.85)
Membrana epirretiniana	5.60 (3.45–9.07)
Oclusión vascular retiniana	4.47 (2.6–5.92)
Desprendimiento de retina previo	3.93 (2.60–5.92)
Uveítis	2.88 (1.50–5.51)
Ruptura de capsula posterior con / sin vitreorragia	2.61 (1.57–4.34)

## 6. Farmacocinética y farmacodinámica en EMS:

### 6.1 Mecanismo de acción:

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) actúan inhibiendo la ciclooxigenasa (COX), que es una enzima que actúa en la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Los AINES inhiben la vasodilatación y disrupción de la barrera hematorretiniana producida por las prostaglandinas aunque su efecto antiinflamatorio y antiangiogénico es parcialmente independiente de la inhibición de COX. Las isoformas más importantes son la COX-1, una enzima fisiológica responsable de los procesos de autorregulación, y la COX-2, enzima inducible expresada en la respuesta inflamatoria. La mayoría de los AINES usados en colirio son inhibidores no selectivos de la COX. Ketorolaco es el inhibidor más importante de la COX-1 mientras que Bromfenaco actúa preferiblemente sobre la COX-2 con poca afinidad para COX-1 [78].

Los corticoides inhiben la síntesis de ácido araquidónico bloqueando la fosfolipasa A2 y reducen la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. También disminuyen la regulación de otros procesos inflamatorios que incluyen la quimiotaxis, fagocitosis, adhesión epitelial y migración. Los corticoides en general poseen un mayor efecto antiinflamatorio que los AINES. El factor de crecimiento endotelial (VEGF) juega también un importante papel en el incremento de la permeabilidad vascular que se desencadena en el EMS [79].

### 6.2 Métodos de liberación de los fármacos:

Hay dos rutas por las que los colirios puedan alcanzar la retina, la corneal (a través de la cámara anterior, cristalino e iris) y la conjuntival (a través de la esclera, coroides, coriocapilar y epitelio pigmentario). Un importante problema del tratamiento de las enfermedades retinianas con gotas es la escasa penetración del tratamiento tópico, especialmente de los corticoides, que alcanzan bajos niveles del fármaco en retina y vítreo. Además de por la capacidad de penetración en la retina los corticoides se diferencian por su concentración, potencia y lipofiliidad. Así Fluorometolona, Dexametasona y Betametasona tienen una escasa lipofiliidad por lo que no alcanzan

niveles terapéuticos en cámara vítrea, en cambio los AINES como Bromfenaco y Nepafenaco tienen buena penetración escleral y corneal, por lo que alcanzan niveles terapéuticos óptimos en la retina [80].

La vía de administración local de los medicamentos suele ser más efectiva que la vía de administración sistémica. La respuesta más rápida en el EMS se produce con los fármacos intravítreos (Dexametasona y Triamcinolona), comparados con los perioculares (Triamcinolona), aunque la inyección retrobulbar y subtenon también consiguen niveles terapéuticos en vítreo y en retina [80].

### 6.3 Efectos secundarios :

La complicación más frecuente del uso de corticoides es la elevación de la presión intraocular. Aunque la elevación de presión intraocular suele aparecer tras tratamiento prolongado los casos más severos se producen a las dos semanas de iniciar el tratamiento. El antecedente de glaucoma y los pacientes jóvenes son los que más frecuentemente presentan elevación de la presión intraocular tras el uso de corticoides. [81].

Los AINES presentan como complicaciones la quemazón transitoria, queratitis punctata, defectos epiteliales y melting corneal, por lo que en pacientes de alto riesgo, como el síndrome de Sjögren, debe evitarse su uso [82].

## **7. Prevención:**

Tras años de experiencia clínica en la cirugía de catarata no hay un consenso generalizado sobre la pauta terapéutica en la prevención del EMS. De manera generalizada, la mayor parte de los cirujanos usan corticoides tópicos y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tópicos.

### **7.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)**

Los AINES disminuyen la síntesis de prostaglandinas (PG) en los tejidos mediante la inhibición de la ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa facilita la formación de endoperoxidasas desde el ácido araquidónico participando en la cascada de reacciones que generan prostaglandinas. Las PG endógenas pueden producir múltiples efectos, entre los que se encuentra la miosis, el aumento de la permeabilidad en la BHA y BHR, hiperemia conjuntival, y cambios en la presión intraocular. Además las PG poseen actividad quimiocinética que puede servir como mediador en las fases humoral y celular de la respuesta inflamatoria, y está asociado con el dolor y con las reacciones alérgicas [83].

De manera generalizada se han venido utilizando los AINES en la prevención del EM tras la cirugía de catarata. La Academia Americana de Oftalmología concluyó que el uso preoperatorio de AINES tópicos puede disminuir la aparición de EMS y puede permitir una recuperación visual más rápida comparada con placebo y con corticoides tópicos con limitada penetración ocular, aunque no se alteran los resultados visuales transcurridos 3 meses [78].

En una revisión Cochrane de 2016 se comunica que el uso de AINES tópicos en el postoperatorio de la cirugía de cataratas (incluyendo ketorolaco, diclofenaco, nepafenaco, indometacina, bromfenaco, flurbiprofen y pranoprofen), en combinación con corticoides, se asoció a una reducción en el riesgo de EMS, aunque comunican que esta reducción puede no afectar a la agudeza visual final, con lo que la revisión concluye que dada la heterogeneidad de los estudios en el momento actual hay una baja

evidencia de que los AINES tópicos en el postoperatorio de la cirugía de cataratas reduzcan el riesgo de desarrollar EM [84].

En 2017 se publica otra revisión Cochrane en la que se encuentra una baja evidencia de que los pacientes en los que se ha usado AINES tópicos como único tratamiento presenten un menor riesgo de desarrollar EMS que en los pacientes en los que se ha usado corticoides tópicos de manera aislada. A su vez se encuentra una baja evidencia de que los pacientes tratados con AINES tópicos y corticoides en el postoperatorio de la cirugía de catarata tengan un menor riesgo de desarrollar EMS que los pacientes tratados, en el postoperatorio de la cirugía de cataratas, sólo con corticoides [85].

#### 7.1.1 AINES en la prevención de EMS sin factores de riesgo conocidos:

Se ha estudiado la utilidad de los AINES tópicos en el preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio de la cirugía de cataratas en pacientes sin factores de riesgo conocidos para el desarrollo de EMS.

##### 7.1.1.1. Prevención con AINES tópicos en el preoperatorio:

En la prevención del EMS se han utilizado de manera generalizada los AINES tópicos en el preoperatorio de la cirugía, para lo que se requieren múltiples dosis del medicamento y que una buena adherencia terapéutica del paciente. Se realizó un estudio para valorar el efecto de Ketorolaco tópico preoperatorio (3 gotas el día previo a la cirugía) en los pacientes que iban a ser sometidos a cirugía de cataratas y realizaron un tratamiento preventivo domiciliario. Para ello se estudió la concentración del medicamento en humor acuoso, tomando una muestra de acuoso tras realizar la paracentesis y al final de la cirugía, encontrando que por el efecto lavado de la irrigación continua no se detectaba el medicamento en humor acuoso al concluir la cirugía. No se estudió la concentración vítrea del medicamento. Con estos datos el estudio sugiere que el beneficio terapéutico preoperatorio con Ketorolaco puede no persistir durante la cirugía de cataratas ni en el postoperatorio [86].

Se ha estudiado la concentración de IL-12 en el humor acuoso en pacientes diabéticos tratados con Diclofenaco 0.1% 4 veces al día 7 a 30 días antes de la cirugía de cataratas. Las muestras fueron tomadas tras realizar la paracentesis. Se encontraron niveles de IL-12 significativamente reducidos en el grupo de los pacientes que habían sido tratados con AINES tópicos preoperatorios que el grupo control ( $33.4 \pm 26.5$  vs  $57.7 \pm 29.9$  pg/ml  $p=0.007$ ). Tras la cirugía los pacientes tratados con AINES tópicos presentaban significativamente una reducción en el EMC, aunque no se encontraron diferencias en la incidencia de EMS (37 % vs 43%  $p=0.87$ ) [87].

#### 7.1.1.2. Prevención con AINES tópicos intraoperatorio:

Se ha estudiado la acción preventiva de los AINES cuando son administrados en el mismo momento de la cirugía. Para ello se ha desarrollado una nueva asociación para uso intraoperatorio. El fármaco se compone de una solución intraocular de Fenilefrina 1% y Ketorolaco 0.3% que ha demostrado superioridad a la hora de mantener la dilatación pupilar y disminuir el dolor postoperatorio [88]. En un reciente estudio retrospectivo. Se estudiaron 504 pacientes sometidos a cirugía de cataratas sin complicaciones, siendo excluidos los pacientes con factores de riesgo conocidos. En la cirugía se añadió una solución intraocular de Fenilefrina 1% y Ketorolaco 0.3%, justo después de la paracentesis y a su vez dicho medicamento fue administrado en la infusión continua del suero durante la cirugía. No se encontraron alteraciones en la córnea ni en otras estructuras oculares tras la administración de Ketorolaco intracamerular ; además en todos los pacientes se asoció Bromfenaco 1 gota al día 2 días preoperatorio y 28 días postoperatorio. Al concluir el estudio se encontró una incidencia de EMS muy baja, de 0.40%, lo que sugiere el probable efecto beneficioso de asociar Ketorolaco de manera intraoperatoria [89].

#### 7.1.1.3. Prevención con AINES tópicos en el postoperatorio:

Se han publicado múltiples trabajos en los que se intenta demostrar la eficacia de los AINES tópicos en la prevención del EMS en el postoperatorio de la cirugía de cataratas sin complicaciones, en pacientes sin factores de riesgo conocido y en los que se comparan los diferentes regímenes terapéuticos entre si:

#### 7.1.1.3.1. Ketorolaco vs Diclofenaco

Se ha comunicado la disminución en el EMC en pacientes en los que se prescribe Ketorolaco tópico (0.45 % 2 veces al día), comparado con Diclofenaco tópico (0.1% 4 veces al día), usados el día previo a cirugía y cuatro semanas tras la cirugía. El EMC en el grupo de Ketorolaco fue menor que en el grupo de Diclofenaco aunque no se encontraron diferencias en la AV. Los autores concluyen que el tratamiento con Ketorolaco tópico (0.45 % 2 veces al día) , una inhibidor de la COX-1 y la de la COX-2 controlan la inflamación postoperatoria mejor que el Diclofenaco tópico (0.1% 4 veces al día), que es un inhibidor selectivo de la COX-2. Además el Ketorolaco tópico necesita un menor número de dosis, 2 veces al día, comparado con el Diclofenaco tópico, 4 veces al día, lo que mejora la adherencia terapéutica [90].

#### 7.1.1.3.2. Bromfenaco vs Nepafenaco

A su vez se ha comunicado una disminución en el EMC similar en los pacientes que usaron Bromfenaco tópico (0.09% 3 veces al día) comparado con Nepafenaco tópico (0.1% 3 veces al día) 5 horas antes de la intervención y durante 30 días tras la cirugía. No se comunicaron complicaciones con el uso de los fármacos ni fue necesario añadir tratamiento con corticoides tópicos. Los pacientes tratados con Bromfenaco tópico presentaron un aumento de EMC menor que los tratados con Nepafenaco tópico ( $252.2 \pm 24.9$  vs  $264.0 \pm 34$   $\mu\text{m}$   $p=0.022$ ) sin presentar a su vez diferencias significativas en la agudeza visual [91].

#### 7.1.1.3.3. Nepafenaco vs Ketorolaco

En otro estudio se ha comparado el uso preoperatorio (2 días previos a la cirugía y 45 días postoperatorio) de Nepafenaco colirio 0.3% 1 gota al día y Ketorolaco 0.5% , 3 gotas al día y un grupo placebo, no encontrándose diferencias en los valores de EM. Todos los pacientes toleraron bien el tratamiento y no fue necesario asociar corticoides tópicos. Al incluir el trabajo un escaso número de casos (21 ojos en el grupo

Nepafenaco colirio 0.1% vs 32 ojos en el grupo de Ketorolaco 0.5% , no se encontraron diferencias significativas [92].

En 2017 se publica un meta análisis que confirma los resultados previos al no encontrar diferencias significativas en la mejora en la AV entre ambos grupos (0.084 p=0.808) ni en la diferencia de EMC (p=0.771) entre el grupo tratado con Nepafenaco colirio 0.3% 1 gota al día y el grupo tratado con y Ketorolaco 0.5% 3 gotas al día [93].

#### 7.1.1.3.4. Nepafenaco vs Diclofenaco

También se ha estudiado la eficacia y tolerabilidad de la presentación de Diclofenaco en monodosis sin conservantes, ya que se ha especulado que con su uso se puede mejorar la adherencia terapéutica. Se realizó un trabajo comparando Nepafenaco colirio 1 mg/ml vs Diclofenaco colirio 1 mg/ml monodosis sin conservantes 3 veces al día durante 21 días en el postoperatorio de la cirugía de catarata no complicada. En el estudio de la eficacia de los medicamento no se encontraron diferencias entre ambos grupos en el flare de humor acuoso, en el aumento del EMC, en la velocidad de recuperación ni en la ganancia visual. Respecto a los síntomas relacionados con la instilación de los colirios (disconfort, quemazón, picor y dolor), el 16 % de los pacientes que usaron Nepafenaco colirio 1 mg/ml presentaron síntomas por el 48% de los pacientes que usaron Diclofenaco colirio 1 mg/ml monodosis sin conservantes. Los autores concluyen que ambos fármacos presentan una eficacia similar con una mejor tolerabilidad en los pacientes tratados con Nepafenaco [94].

#### 7.1.1.3.5. Nepafenaco vs Placebo

Se realizó un amplio estudio incluyendo a 1000 pacientes en los que la mitad recibieron Nepafenaco colirio 0.3% una vez al día y la otra mitad recibió placebo, con un periodo de administración de 5 semanas. El objetivo del estudio era determinar la incidencia de EMS en ambos grupos, en pacientes con factores de riesgo conocidos y sin factores de riesgo conocidos. El diagnóstico de EMS se realizó usando criterios clínicos, tomográficos y angiográficos. La incidencia de EMS en todos los pacientes fue de 4.20 % siendo significativamente menor en los pacientes tratados con



Nepafenaco  $p=0.001$ , siendo esta diferencia significativa en los pacientes que presentaban factores de riesgo, EMS en ojo contralateral, RD, ORV y agujero macular 8.77%  $p=0.0003$ , y no siendo significativa en los pacientes sin factores de riesgo 2.17%  $p=0.310$ . Por lo tanto los autores concluyen que el Nepafenaco colirio 0.3% preoperatorio disminuye la incidencia de EMS comparado con placebo en los pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de EMS, pero no disminuye el riesgo en pacientes sin factores de riesgo conocidos. [66].

Por consiguiente, aunque varios estudios han demostrado una disminución significativa en los niveles de EMC en los pacientes que han sido tratados con ketorolaco comparado con diclofenaco, bromfenaco comparado con nepafenaco y no han encontrado diferencias en el EMC entre los pacientes tratados con ketorolaco comparado con los tratados con nepafenaco, en la actualidad ningún estudio ha demostrado mejoría en la agudeza visual ni disminución en la incidencia de EMS usando medicamentos AINES tópicos en el postoperatorio de cirugía de catarata no complicada sin factores de riesgo conocidos [95].

#### 7.1.2 AINES en la prevención de EMS con factores de riesgo conocidos:

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de EMS se encuentra el presentar EMS en el ojo previamente intervenido, la ruptura de la cápsula posterior en la faoemulsificación, la presencia de membrana epirretiniana, el agujero macular, la historia previa de uveítis, la oclusión venosa, la historia de cirugía de desprendimiento de retina y la retinopatía diabética.

##### 7.1.2.1 AINES en la prevención de EMS en pacientes diabéticos:

Se han publicado diferentes artículos en los que se valora el uso de AINES en el postoperatorio de cirugía de catarata complicada o con factores de riesgo conocidos, siendo la retinopatía diabética previa el factor más estudiado.

Se ha estudiado el tratamiento preventivo en pacientes diabéticos sin retinopatía diabética, donde se administró Nepafenaco tópico 0.1% 3 veces al día, Ketorolaco tópico 0.4% 4 veces al día y placebo cuatro veces al día, durante 2 días previos a la cirugía y 2 meses tras la intervención junto a esteroides tópicos durante 3 semanas. En la revisión de los 3 meses se encontró una mejoría significativa en la AV en los pacientes sometidos a tratamiento con AINES que el grupo placebo ( $p=0.04$ ) y el grupo tratado con AINES presentaba menores cifras de EMC que el grupo tratado con placebo ( $231.7 \pm 21.5$  vs  $267.5$  micras  $p=0.004$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con Nepafenaco tópico 0.1% y el grupo tratado con Ketorolaco tópico 0.4% [96].

En un amplio estudio retrospectivo de 89731 pacientes se concluye que el uso de AINES tópicos en el postoperatorio tiene una utilidad limitada en diabéticos con retinopatía previa, pero no tiene ningún efecto en la prevención del EMS en diabéticos sin retinopatía diabética, por lo que los autores no aconsejan su uso como prevención postoperatorio del EMS en diabéticos [97].

Se han comunicado otros estudios en pacientes diagnosticados de retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) donde comparan 615 pacientes con RDNP que reciben Nepafenaco tópico 0,3% 1 vez al día 14 días preoperatorios y 90 días tras la operación con 605 pacientes con RDNP tratados con colirio placebo durante el mismo tiempo. En todos los casos se asoció corticoides tópicos en pauta descendente. En este estudio se demuestra una reducción significativa del porcentaje de casos con EMS (4.1% vs 15.9%) en los enfermos con RDNP tratados con Nepafenaco tópico 0.3% [9].

Estos datos se confirman en el estudio sobre 175 pacientes con retinopatía diabética y que tras la cirugía de catarata recibieron tratamiento con Nepafenaco tópico 0.1% durante 90 días y se comparó con placebo. En el grupo placebo se encontró un mayor número de pacientes con EMS (definido como un aumento del 30% del espesor macular) respecto al grupo tratado con Nepafenaco 17.5% (IC 95% 9.9% - 27.6%) vs 5.0% (IC 95% 1.4% - 12.3%,  $p=0.01$ ) y con agudeza visual final mejor en el grupo tratado con Nepafenaco [98].

Un meta análisis de 2019 resume la evidencia actual sobre la prevención del EMS en diabéticos. Los autores comunican que los AINES tópicos combinados con

esteroides tópicos son mejores en la prevención del EMS que los corticoides tópicos de manera aislada, a los 90 días de la cirugía en pacientes diabéticos sin edema macular previo RR 0.25 (IC 95% 0.17-0.36) sin presentar complicaciones [99]. A su vez comunican que la administración de corticoides depot en el postoperatorio (subconjuntival, intravítreo o subtenoniano) en combinación con corticoides tópicos presentan una mayor prevención del EMS que la asociación AINES tópicos más corticoides tópicos RR 0.09 (IC 95% 0.02-0.48), aunque presentan un mayor número de complicaciones, relacionadas con la vía de administración y con la subida de la presión intraocular. A su vez el uso de fármacos anti VEGF solos o asociados a corticoides tópicos no disminuye el riesgo de EMS en pacientes diabéticos. En las conclusiones los autores comunican que no encuentran evidencia suficiente para recomendar un esquema preventivo concreto, aunque la recomendación puede ser usar asociación de aines tópicos y corticoides tópicos en diabéticos que van a someterse a una cirugía de cataratas y utilizar los corticoides depot sólo en los casos más severos [48].

7.1.3. AINES en la prevención de EMS con otros factores de alto riesgo conocidos:

También se ha valorado la acción preventiva de los AINES tópicos tras cirugía de catarata con factores de alto riesgo. Se ha estudiado el efecto en cataratas con rotura capsular, uveítis previa, glaucoma en tratamiento con prostaglandinas, catarata traumática y diabetes. En concreto se ha comparado Nepafenaco 0.1% 1 gota 3 veces al día junto prednisolona 1% 1 gota 4 veces al día 1 mes comparado con prednisolona 1% 1 gota 4 veces al día 1 mes de manera aislada, encontrando en el grupo de la asociación de AINES y corticoides un menor aumento en el EM respecto a los pacientes tratados exclusivamente con corticoides tópicos [100].

Con el objetivo de aclarar la contradictoria evidencia en la prevención del EMS y con la idea de definir un óptimo tratamiento para la prevención de la enfermedad, la Sociedad Europea de Catarata y Cirugía Refractiva realizó un ensayo clínico aleatorio multicéntrico denominado PREMEDI. En el estudio PREMEDI 1 se incluyeron pacientes no diabéticos intervenidos de cirugía de cataratas sin complicaciones. Los pacientes recibieron de manera aleatoria Bromfenaco tópico 0.09% 2 veces al día

durante 2 semanas o Dexametasona 0.1% 4 veces al día con descenso de 1 gota cada semana durante 4 semanas, o una combinación de ambos. La incidencia de EMS a las 12 semanas fue más baja en el grupo de combinación (1.5 %), comparado con 3.6% en el grupo de Bromfenaco y de 5.1% en el de grupo de Dexametasona [101].

En el estudio PREMED 2 se incluyeron 213 diabéticos en los que realizó una cirugía de cataratas sin complicaciones. En todos los pacientes se añadió tratamiento tópico de Bromfenaco 0.09% y Dexametasona 0.1%, y se realizaron diferentes grupos de manera aleatoria. En el primero no recibieron ningún otro tratamiento adicional, en el segundo se inyectó triamcinolona acetónido 40mg subtenoniano en el postoperatorio inmediato, en el tercero se inyectó Bevacizumab 1.25 mg intravítreo y en el cuarto se asociaron ambos tratamientos. El grupo que recibió Triamcinolona acetónido en el postoperatorio presentó un volumen y espesor macular menor que los pacientes que no lo recibieron. En el grupo que recibió Bevacizumab no se encontraron diferencias en el EM [102].

También se han publicado estudios en los que no se confirman los datos anteriores ya que no se encuentra ninguna diferencia en el desarrollo de EM a los 28 días entre los grupos que no usan tratamiento preventivo preoperatorio y entre los que reciben Acetato de prednisolona tópico junto a Nepafenaco tópico en el postoperatorio.

Se publicó un estudio donde se estudiaban 103 ojos sometidos a cirugía de cataratas con antecedentes de DM. Se estableció un grupo placebo donde no se administró ningún tratamiento y un grupo en el que se administró tres días antes de la cirugía una combinación de Nepafenaco 1 mg/1 ml y Prednisona acetato 10mg/ml. Todos los pacientes recibieron una combinación de Nepafenaco 1 mg/1 ml y Prednisona acetato 10mg/ml tres semanas tras la facoemulsificación. Al mes de la intervención el EMC aumentó  $2.2 \pm 20.2$  micras en el grupo placebo y  $0.1 \pm 25.2$  micras en el grupo con tratamiento preventivo  $p = 0.670$ . Los autores concluyen que la ausencia de tratamiento preventivo preoperatorio no empeora la recuperación tras la cirugía de cataratas en pacientes diabéticos ni aumenta el riesgo de desarrollar EMS [103].

## 7.2 Esteroides tópicos y/o esteroides perioculares

Se han publicado trabajos en los que se administraban corticoides previos a la cirugía de catarata mediante diferentes rutas: corticoides tópicos, subconjuntivales, intravítreos o subtenonianos. La combinación de corticoides perioculares y corticoides tópicos fue mejor en prevenir el EMS que la administración de corticoides tópicos con o sin AINES tópicos en pacientes con DM RR: 0.09 (IC 95% 0.02-0.48 p=0.005) [104].

A su vez se han comparado las diferentes vías de administración de los corticoides. En un estudio se usaron inyecciones intravítreas de Triamcinolona depot, presentando un RR de desarrollar EMS de 0.12 (IC 95% 0.01-2.03 p=0.14) [104]. En otro estudio se administró triamcinolona subtenoniana, presentando un RR de 0.11 (IC 95% 0.01-1.95 p=0.13) [105]. A su vez se ha estudiado la administración subconjuntival de dexametasona presentando un RR de 0.09 (IC 95% 0.00-1.06 p=0.05) [101]. Por lo tanto debemos concluir que la administración de corticoides perioculares, tanto inyecciones intravítreas, como inyección subtenonianas o subconjuntivales son efectivas en la prevención del EMS.

## 7.3 AntiVEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) asociados a esteroides tópicos:

Se han estudiado en diferentes estudios el uso de fármacos antiVEGF intravítreos como tratamiento preventivo para el desarrollo de EMS tras la cirugía de catarata. En estudio sobre 152 pacientes intervenidos de facoemulsificación no se encontraron diferencias en la incidencia de EM entre los tratados previamente con antiVEGF intravítreo (11 casos 7.2%) que el grupo control que no fue tratado con antiVEGF (18 casos 11.5%) RR: 0.65 (IC 95% 0.29-1.48 p= 0.31) [106].

También se ha estudiado los cambios en el grosor macular y el aumento del EMC tras la cirugía de catarata en pacientes que fueron tratado con fármacos antiVEGF antes de la cirugía. Se compararon dos grupos; el primero se trató con fármacos antiVEGF en combinación con corticoides tópicos y con/sin asociación con AINES tópicos, y en el segundo grupo se trató con corticoides tópicos con/sin AINES tópicos. No se encontraron diferencias significativas entre

ambos grupos  $p= 0.53$ , por lo que se concluye que el tratamiento antiangiogénico previo a la cirugía de cataratas no es efectivo en la prevención del EMS [107].

#### 7.4 Fármacos sistémicos vasoactivos.

En un estudio retrospectivo se valoró el papel de la medicación sistémica en el riesgo de desarrollar EMS. Se estudió el tratamiento previo en pacientes diabéticos y no diabéticos que se sometieron a cirugía de cataratas y en los que se pautó una dosis profiláctica de corticoides. Se estudiaron los diferentes tratamientos sistémicos que eran administrados a los pacientes antes de la cirugía de cataratas. El estudio concluye que en pacientes diabéticos los fármacos calcio-antagonistas pueden tener un efecto protector 0.23 ( 95% CI 0.43 -0.0  $p: 0.021$ ) frente al EMS junto a betabloqueantes y estatinas que presentan una discreta mejoría en el EMC [108].

Por lo tanto, y a modo de conclusión cabe destacar que hasta la fecha no se han encontrado evidencias para determinar cuál es el esquema terapéutico más adecuado para prevenir el EMS tras cirugía de catarata. La recomendación puede ser el uso de AINES tópicos en combinación con esteroides tópicos en la prevención del EMS en pacientes diabéticos, y en pacientes con un mayor riesgo de EMS y pacientes con retinopatía diabética severa, considerar la posibilidad de asociar corticoides de liberación prolongada [48].

## 8. Tratamiento:

En la actualidad no existe un consenso en el tratamiento del EMS y tampoco se han establecido hasta la fecha protocolos estandarizados ni guías terapéuticas consensuadas para el tratamiento de esta enfermedad. Esto es debido a la heterogeneidad de los estudios publicados, a la ausencia de un consenso en el establecimiento del diagnóstico del EMS tanto en su método diagnóstico como en sus criterios, y a la resolución espontánea del edema en algunos casos, haciendo difícil interpretar el auténtico efecto terapéutico de los diferentes tratamientos [79].

Cuando valoramos las diferentes opciones terapéuticas hay que tener en cuenta que en muchos casos el EMS tiende a resolverse de manera espontánea, y que tras la cirugía de catarata sin complicaciones de manera rutinaria se pauta un tratamiento profiláctico con corticoides, y en algunos casos con AINES. El enfoque terapéutico más extendido para el tratamiento del EMS suele ser pauta terapéutica escalonada: en una fase inicial se tratan con corticoides tópicos asociados a AINES tópicos, acompañados si fuera necesario de una inyección subtenoniana o retrobulbar de corticoides en EMS moderado y acompañado de corticoides intravítreos en EMS recalcitrante. En pacientes que no respondan al tratamiento corticoideo previamente descrito o presenta elevada presión intraocular o con enfermedad macular asociada se indicará inyección intravítrea de fármacos anti factor de crecimiento endotelial (antiVEGF). [79].

### 8.1 Antiinflamatorio no esteroideos (AINES)

Se han publicado múltiples estudios en los que se comunica efectos positivos en el uso de AINES tópicos asociados o no a corticoides tópicos tras la cirugía de cataratas. Se ha demostrado que la aplicación tópica de AINES consigue una concentración vítrea del fármaco mayor que la administración oral, y que las moléculas activas del fármaco alcanzan la retina por difusión vítrea desde el humor acuoso [109].

Los AINES han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la inflamación tras la cirugía de catarata, aunque alerta de que el uso de AINES durante más de 14 días puede aumentar el riesgo de anomalías corneales. A su vez en Europa los AINES

tópicos están aprobados en la actualidad para disminuir el riesgo de EMS en pacientes diabéticos [12].

#### 8.1.1. Ketorolaco y Diclofenaco:

Ketorolaco y Diclofenaco han demostrado su efectividad en el tratamiento del EMS. Ketorolaco trometamina 0.5% solución oftálmica se comparó frente a placebo en 120 pacientes diagnosticados de EMS de más de 6 meses de evolución demostrando una mejoría estadísticamente significativa en la agudeza visual (2 líneas o más) después de 30 días de tratamiento, manteniéndose la agudeza visual 1 mes tras suspender el medicamento [110]. También se ha comunicado que el tratamiento con Ketorolaco es efectivo en EMS de más de 24 meses, pero es necesario mantener el tratamiento durante más de 3 meses para evitar las recurrencias [111].

A su vez se ha demostrado que Diclofenaco sódico 0,1% colirio y Ketorolaco trometamina 0,5% solución (1 gota 4 veces al día) son igual de efectivos en la reducción de la severidad y duración del EMS tras cirugía de catarata complicada con implante de lente intraocular en cámara posterior [112].

#### 8.1.2. Nepafenaco:

Nepafenaco es un pro fármaco con alta penetración corneal que se desamina a su forma activa, Amfenaco. Es un potente inhibidor de la enzima ciclooxigenasa (isoforma COX 1 y COX 2) y produce una disminución mantenida de la síntesis de prostaglandinas. Su gran absorción, potencia y durabilidad le confiere una importante eficacia en polo posterior. Nepafenaco 0.1% suspensión es ampliamente utilizado en todo el mundo tras su aprobación para el manejo del dolor, inflamación y edema macular tras la cirugía de cataratas. En Europa también está aprobado su uso como prevención del EMS en pacientes diabéticos [113].

Se ha comunicado la eficacia de Nepafenaco 0.1% en colirio, 3 gotas al día durante 3-4 semanas asociado a corticoides tópicos, con reducción del EMC (con una disminución media de 282 micras) y mejorías en la agudeza visual (2.5 líneas de media) tras el diagnóstico del EMS [114].



Se estudiaron 536 ojos tras cirugía de catarata, de los que 19 desarrollaron EMS. Todos los pacientes fueron tratados con Nepafenaco 0.1% en colirio como único tratamiento y tras 2 meses de seguimiento en sólo 1 paciente no se resolvió completamente el edema, por lo que no fue necesario añadir otros tratamientos tópicos, perioculares o intravítreos [115].

A su vez se han realizado estudios para comparar la eficacia de Nepafenaco 0.1% vs corticoides. En la mayoría de los estudios el EMS se desarrolla a pesar del tratamiento habitual con corticoides tópicos en pauta descendente, debido a la escasa penetración ocular de los corticoides tópicos [116]. Se ha comunicado que el EMS es 6-7 veces más prevalente en los pacientes que reciben tratamiento tópico con corticoides, que los que reciben tratamiento tópico con AINES tras 4-5 semanas tras la cirugía de cataratas (81). En un estudio prospectivo sobre 24 ojos se comparó la eficacia y seguridad de Nepafenaco 0.1% respecto a la inyección subtenoniana de Triamcinolona comunicando que ambos tratamientos son efectivos y seguros, aunque con Nepafenaco se conseguía mejor agudeza visual y mayor disminución del espesor macular [114].

En cambio, se han encontrado resultados diferentes cuando se compara Nepafenaco 0.1% con un implante de Dexametasona intravítreo. En el grupo del implante de Dexametasona se consiguen mejores agudezas visuales finales y una mayor reducción del EMC a 3 y 6 meses, sin que se produzcan un aumento significativo de la presión intraocular [117].

### 8.1.3. Bromfenaco:

Bromfenaco es el único AINE brominado de uso oftalmológico. La halogenización de la molécula con la adición del átomo de bromina le confiere una elevada potencia en la inhibición de COX-1 y COX-2. Bromfenaco 0.09% se ha aprobado para uso oftálmico, y tiene la indicación del tratamiento postoperatorio de la inflamación y el dolor tras la extracción de la catarata y la posterior inserción de lente intraocular [118].

Se ha demostrado su uso en EMD de reciente diagnóstico donde presenta una reducción del EMC, sin demostrar mejoría en la disminución del volumen macular ni mejoría en la agudeza visual final [119].

Se ha estudiado la eficacia en la prevención del EMS en 144 pacientes en un estudio prospectivo randomizado en pacientes que reciben corticoides tópicos asociados a Bromfenaco o Nepafenaco previo a la cirugía de catarata, concluyendo que la adición de ambos tratamientos al tratamiento corticoideo tópico reduce la incidencia de EMS comparada con el tratamiento aislado de corticoides tópicos [120].

En un estudio randomizado se investigó la eficacia de la asociación de diferentes AINES tópicos en 39 pacientes diagnosticados de EMS, que fueron tratados con corticoides intravítreos y fármacos antiVEGF intravítreos. El estudio encontró que Nepafenaco es más efectivo en el tratamiento el EMS crónico que Diclofenaco, Ketorolaco o Bromfenaco [121].

## 8.2 Corticoides:

### 8.2.1 Corticoides tópicos:

Los corticoides inhiben la síntesis de ácido araquidónico mediante el bloqueo de la fosfolipasa A2, y reduce la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. A su vez los corticoides regulan otros procesos relacionados con la inflamación, como la quimiotaxis, la fagocitosis, la adhesión epitelial y la migración celular. Los corticoides tienen un efecto antiinflamatorio más potente que los AINES. Múltiples estudios han comunicado que el uso concomitante de AINES y corticoides presenta un efecto sinérgico, por lo que aumentan su acción antiinflamatoria [122].

Los corticoides tópicos más utilizados son los esteroides lipofílicos, como Prednisonola 1% o Dexametasona al 0,1%. La asociación de AINES tópicos potencian la mejoría producida por los corticoides, especialmente Nepafenaco 0.1% y Bromfenaco 0.09% que han demostrado una disminución significativa del EM. Se estima que el 45% de los casos de EMS se resuelven completamente con el tratamiento tópico a las 6 semanas, y que el 80% de los casos presenta alguna mejoría después de completar el tratamiento [116].

En un reciente artículo se ha estudiado la seguridad y eficacia de una nueva formulación liposómica de acetónido de triamcinolona de uso tópico. En 12 pacientes con EMS refractario se administró una pauta de 1 gota 6 veces al día durante 12 semanas, mostrando una significativa mejoría de la agudeza visual junto a un importante descenso del EMS, sin presentar cambios en la presión intraocular [123].

#### 8.2.2. Corticoides subtenonianos

La inyección subtenoniana de Triamcinolona se ha demostrado como un tratamiento seguro y eficaz para el EM diabético, en trombosis venosas y uveítis, sin embargo pocos estudios han demostrado su eficacia y seguridad en el EMS. Se comparó la eficacia de la inyección subtenoniana de Triamcinolona en 24 pacientes diagnosticados de EMS comparado con 24 pacientes con EMS tratados con Nepafenaco. Se comunicó una disminución en el EMC en ambos grupos (513 micras vs 318 micras en el grupo de la inyección subtenoniana, y de 483 micras vs 278 micras en el grupo de Nepafenaco). A su vez se comunicó una ganancia visual significativa en ambos grupos, siendo más importante en el grupo tratado con Nepafenaco [124].

También se ha demostrado que el espesor de los vasos retinianos en la diabetes es mayor en los pacientes con elevados niveles de glucosa en sangre. Se piensa que la inflamación y la disfunción endotelial están relacionadas con el grosor de los vasos retinianos en diabéticos. Se ha estudiado la relación entre la inyección subtenoniana de Triamcinolona y la inyección intravítrea de triamcinolona y el calibre vascular retiniano, comunicándose que la inyección del medicamento por ambas vías disminuye el calibre de las venas y arterias retinianas en EMD, disminuyendo a su vez el EMC en estos pacientes. Estos hallazgos podrían explicar la disminución del grosor macular en pacientes que presentan EMS y que son tratados con inyecciones subtenonianas de triamcinolona y la mejoría en la AV de los pacientes tras ser sometidos a dicho tratamiento [125].

### 8.2.3. Corticoides intravítreos

#### 8.2.3.1. Triamcinolona intravítrea

La Triamcinolona intravítrea es un corticoide sintético de alta potencia que se viene usando desde hace años con tratamiento el EMS recalcitrante, y se han publicado diferentes series de casos en los que se produce una mejoría de la agudeza visual y del EMS de varios meses de duración (20 meses de media) con una única inyección intravítrea [126].

En otra serie de casos de EMS crónico en cirugía de catarata complicada o asociada a vitrectomía se comunica una mejoría del edema macular medido mediante OCT y una ganancia de agudeza visual (0.33 vs 0.53) mantenida en el tiempo en el 86% de los casos tratados [127].

El uso de Triamcinolona intravítrea no está exento de complicaciones siendo el aumento severo y mantenido de la presión intraocular la complicación más frecuente. La incidencia es de 3.6 a 9.5/1000 inyecciones siendo los pacientes con glaucoma previo y los pacientes respondedores a corticoides (pacientes que presentan altos valores de presión intraocular tras el uso de corticoides) los que presentan esta complicación de manera más frecuente y grave [128].

#### 8.2.3.2. Implante de Dexametasona

El implante de dexametasona es implante intravítreo biodegradable que libera 700 µg del corticoide de alta potencia dexametasona a la cavidad vítrea de manera sostenida, estando aprobado su uso en Europa para el edema macular secundario a la retinopatía diabética, al edema macular secundario a la oclusión vascular de rama, al edema macular secundario a la oclusión venosa central y al edema secundario a la uveítis posterior no infecciosa. El implante está formulado como un copolímero biodegradable que libera dexametasona de manera activa en la cavidad vítrea durante 6 meses tras la inyección, consiguiendo un prolongado intervalo de tratamiento entre inyecciones con un buen perfil de seguridad.

Además de las indicaciones para las que se ha aprobado su uso, se han tratado con este fármaco diferentes patologías en las que se desarrolle un EM con un importante componente inflamatorio. Entre las patologías en las que se ha comunicado el uso del implante de dexametasona se incluyen: la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), en el EMS (o síndrome de Irvine-Gass), en los tumores vasoproliferativos retinianos, en las telangiectasias retinianas, en la Enfermedad de Coats, en la maculopatía por radiación, en el edema macular secundario a retinosis pigmentaria y en el EM secundario tras desprendimiento de retina intervenido mediante vitrectomía pars plana o mediante cirugía escleral [129].

Se han comunicado estudios retrospectivos tras cirugía de catarata no complicada de EMS resistentes al tratamiento convencional y de varios meses de duración (de 2 a 8 meses) donde tras un implante intravítreo de dexametasona se consiguen mejorías en la agudeza visual (de 30.2 letras a 50.4 letras) con importante reducción en el espesor macular (de 520 micras a 232 micras) sin comunicarse importantes efectos adversos [130].

En el estudio retrospectivo con mayor número de casos, se administraron 172 inyecciones en 100 pacientes con EM tras cirugía oftalmológica (58% tras cirugía de catarata), y que tras 4.8 meses de tratamiento convencional persistía el EM. Se inyectó el implante intravítreo de dexametasona presentando una mejoría en la agudeza visual (de 57.1 letras a 67.4 letras a los 12 meses). A su vez se comunicó una importante reducción en el EMC medido mediante OCT (de 522.9 micras a 362.0 a los 12 meses). Hay que destacar que el 68 % de los pacientes que desarrollaron EMS presentaban por lo menos un factor de riesgo previo a la cirugía de catarata, y que a su vez no se comunicaron complicaciones mayores tras el implante intravítreo ya que el 21% de los pacientes requirió tratamiento hipotensor aunque ningún paciente necesitó cirugía filtrante, lo que confirma la seguridad del dispositivo. Por todo esto los autores concluyen que el implante de dexametasona intravítreo puede ser un eficaz y seguro en el tratamiento el EMS [131].

En un estudio con 19 casos se evaluó la combinación de Implante de Dexametasona y Bevacizumab en el tratamiento el EMS, sin encontrar mejores resultados en AV y EMC que el tratamiento aislado de implante de dexametasona. También se evaluó la diabetes y la hipertensión arterial como posibles factores

predictivos en el uso del implante de dexametasona, comunicándose mejores respuestas al tratamiento en pacientes no hipertensos, sin encontrar diferencias significativas en los pacientes diabéticos [132].

En un reciente estudio sobre 144 pacientes que fueron tratados con un implante de dexametasona en EM secundario a DM, ORV, uveítis y EMS, se estudió la eficacia del tratamiento. En los 18 pacientes con EMS se encontró a los 6 meses una mejoría en la AV 20/125 Snellen sin encontrar diferencias significativas  $p=0.40$ . El EMC previo al tratamiento fue de  $494 \pm 167$  micras, que mejoró a  $438 \pm 197$  micras a los 3 meses ( $p=0.26$ ) [133].

La inyección del implante de dexametasona es una técnica segura aunque no exenta de complicaciones. Entre las complicaciones más frecuentes en la técnica de inyección destaca la migración del implante a la cámara anterior, que se produce en enfermos con roturas capsulares posteriores o con iridectomías postraumáticas o posquirúrgicas previas. Entre las complicaciones relacionadas con el fármaco las más frecuentes son el aumento de la PIO, la formación de catarata y la hemorragia subconjuntival [134].

#### 8.2.3.3. Implante de Acetónido de Fluocinolona 0.19 mg

El implante de Acetónido de Fluocinolona intravítreo se ha aprobado recientemente para el tratamiento del deterioro visual asociado al EMD crónico, cuando la respuesta a las terapias disponibles se considera insuficiente. Es un dispositivo que libera  $0.2 \mu\text{g}$  al día durante 3 años.

Se ha publicado un estudio donde se ha ensayado el tratamiento con el implante de Acetónido de Fluocinolona 0.19 mg en 5 ojos de 3 pacientes con EMS crónico  $67.8 \pm 25.9$  meses de duración que habían recibido previamente dos o más tratamientos corticoideos intraviteos (triamcinolona y/o implante de dexametasona). La AV corregida previa era de 0.3 con un EMC de  $492 \pm 38$  micras. Al completar el tratamiento al mes 36 se observó una AV corregida de 0.4, con un EMC de  $369 \pm 324$  micras, con mejoría en 3 ojos y empeoramiento en 2. 4 de los 5 ojos presentaron elevaciones de la PIO bien controladas con tratamiento tópico.

Con todo lo anteriormente expuesto los autores concluyen que implante de Acetónido de Fluocinolona 0.19 mg puede ser una alternativa terapéutica en EMS crónico con respuesta subóptima a la terapia intravítrea [135].



*Figura 22: Material para administrar el implante de Dexametasona*

### 8.3 Antiangiogénicos:

#### 8.3.1 Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo completo que se une a todas las isoformas del factor de crecimiento endotelial (VEGF), con uso aprobado para tumores sólidos pero ampliamente utilizado, fuera de indicación, para el tratamiento del EMD y la DMAE. Se ha estudiado la utilidad de una inyección intravítrea de Bevacizumab 1.25 mg en el tratamiento del EMS refractario al tratamiento. En 10 casos todos los ojos mejoraron en agudeza visual (más de 2 líneas en escala ETDRS) y presentaron una disminución en el EM medido mediante OCT (de 546 micras de media a 228.7 micras) sin presentar efectos adversos [136].

Estos resultados, sin embargo, no se han confirmado en estudios posteriores en los que se comunica que tras la inyección de Bevacizumab 1.25 mg se encuentra una discreta mejoría en el espesor macular medido por OCT sin presentar mejoría significativa en la agudeza visual medida mediante la escala ETDRS [137].

#### 8.3.2 Ranibizumab

Ranibizumab es un fragmento recombinante de anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe todas las isoformas del VEGF. Se han comunicado estudios, con escasos número de casos (2 casos en un estudio y 7 casos en el otro), de inyección intravítrea de Ranibizumab (0.5 mg/0.05 ml) para el tratamiento del EMS. En ambos estudios se comunican mejorías significativas en la agudeza visual con disminución significativa del EMC (de 419 micras a 243 micras), concluyendo los autores que la inyección intravítrea de Ranibizumab parece ser segura y efectiva en el tratamiento del EMS [138].

La reducción del EMC tras la inyección de Bevacizumab o Ranibizumab en pacientes con EMS puede estar relacionada con la vasoconstricción que se ha observado en la arteria central de la retina y en la vena central de la retina tras la inyección intravítrea de estos fármacos [132].



### 8.3.3 Aflibercept

Aflibercept es una proteína de fusión que se une a todas las isoformas de VEGF-A y que también se une al VEGF-B y al factor de crecimiento placentario. Como con los otros fármacos antiVEGF también se ha comunicado su uso en el tratamiento del EMS crónico. Se inyectó Aflibercept 2 mg intravítreo en un caso de EMS refractario con mejoría en la agudeza visual y disminución del EMC, aunque los autores comunicaron una recurrencia del edema [139].

### 8.3.4. Comparativa entre antiVEGF

Se ha comparado la eficacia de los diferentes antiVEGF existentes en la actualidad en el tratamiento del EMS. Se estudiaron 59 ojos tratados con antiVEGF tras EMS, y se realizó un seguimiento del EMC a los 6 meses. De los pacientes incluidos en el estudio 22 fueron tratados con Bevacizumab, 19 ojos fueron tratados con Ranibizumab y 18 pacientes con Aflibercept. Se estudió el cambio en el EMC a los 6 meses tras el tratamiento. En el grupo de Bevacizumab el EMC pasó de  $555.5 \pm 238.5$  micras a  $213.5 \pm 21.1$  micras tras 6 meses de tratamiento. En el grupo de Ranibizumab el EMC pasó de  $553.5 \pm 125.5$  micras a  $226.6 \pm 18.1$  micras tras 6 meses de tratamiento, y en el grupo de Aflibercept el EMC pasó de  $540.0 \pm 64.5$  micras a  $227.7 \pm 39.5$  micras tras 6 meses de tratamiento. Los tres medicamentos presentaron eficacia y seguridad similares en los pacientes tratados tras desarrollar EMS, aunque los autores concluyen que el Bevacizumab presentaría un mejor coste efectividad que los demás tratamientos intravítreos [140].



*Figura 23: Técnica de inyección intravítrea.*



*Figura 24: Material para inyección de fármacos intravítreos.*

#### 8.4 Fármacos anti factor de necrosis tumoral alpha (anti TNF $\alpha$ )

El factor de necrosis tumoral alpha (TNF  $\alpha$ , caquexina) es una citoquina sintetizada por las células inmunes cuya acción es clave en el proceso inflamatorio. Los fagocitos como los macrófagos liberan TNF  $\alpha$  cuando son activados por la isquemia. El TNF  $\alpha$  activa la quimiotaxis y la adherencia leucocitaria en los tejidos dañados, incrementa la producción de otras citoquinas inflamatorias con el VEGF e influye en la remodelación tisular. En la actualidad se han sintetizado fármacos con acción anti TNF  $\alpha$ , que están indicados para diferentes patologías inflamatorias [141].

##### 8.4.1. Infliximab

El Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 que está aprobado en el tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis. Tiene un efecto inhibitor del factor de necrosis tumoral, que está implicado en la respuesta inflamatoria del EMS. Se ha publicado el uso de Infliximab vía intravítrea en el EMS refractario en 7 pacientes, con mejorías en la agudeza visual y disminución del EMC medido mediante OCT (de 548 micras a 327 micras) a los 6 meses de seguimiento. Como efectos secundarios se comunicó un caso de uveítis. Los autores concluyen que el Infliximab intravítreo puede ser beneficioso en el tratamiento del EMS crónico [142].

En cambio se han publicado severas complicaciones tras el uso de Infliximab intravítreo. En un estudio de 4 casos en los que se usó el fármaco en pacientes con EMD y DMAE se presentaron 3 casos de uveítis, y signos de retinotoxicidad en la angiografía y en el estudio eletrofisiológico, por lo que los autores concluyen que el Infliximab intravítreo es inmunogénico y retinotóxico por lo que se debe limitar su uso [143].

##### 8.4.2. Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante con acción anti TNF. Está aprobado su uso para artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y uveítis intermedia y posterior. Se ha publicado su uso en el tratamiento el EMS con una dosis única de Adalimumab (1 mg/ 0.04 ml) en 5 pacientes realizándose un seguimiento durante 4 semanas. No se encontraron diferencias significativas en la agudeza visual ( $p= 0.667$ ) ni mejorías en el EMC ( $p=0.653$ ) medido mediante OCT,

presentando un caso de uveítis complicada a los 2 semanas de iniciar el tratamiento. Por tanto los autores concluyen que el tratamiento con Adalimumab intravítreo en pacientes con EMS crónico no presenta beneficios en la mejoría de AV ni en la reducción del EMC, presentando además dudas sobre la seguridad del fármaco al ser usado vía intravítrea por la presencia de uveítis como complicación más importante [144].

Con lo expuesto anteriormente podemos concluir que el uso de los fármacos anti TNF  $\alpha$  intravítreos para el tratamiento del EMS crónicos pueden ser útiles al presentar una mejoría en la AV y en el EMC ; en cambio hay evidentes dudas sobre la seguridad de estos fármacos al ser usados en la cámara vítrea ya que se han comunicado casos de uveítis y signos de retinotoxicidad tras el uso de los mismos [143].

### 8.5 Interferón alfa2b

El interferón  $\alpha$ 2b actúa contra varios factores biológicos, como el factor de crecimiento endotelial (VEGF), Interleukina 8, Interleukina 10, factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ) y factor necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) teniendo un efecto antiinflamatorio, antiproliferativo y antiangiogénico. En oftalmología se ha generalizado su uso tópico en el tratamiento de tumores conjuntivales.

Se ha comunicado su uso en EMS refractario a múltiples tratamientos. Se ha publicado un caso de EMS refractario al tratamiento con AINES y corticoides tópicos, múltiples inyecciones de Bevacizumab y Triamcinolona subtenoniana y acetazolamida. Se inició tratamiento con una pauta de Interferón  $\alpha$ 2b tópico (1 MIU/ml) 4 veces al día durante 9 meses. En el paciente tratado se encontró una mejoría en el EMS a las 4 semanas y se resolvió completamente en 12 semanas. Además se encontró una evidente mejoría en la AV (de 20/100 antes de iniciar el tratamiento a 20/25 tras 12 semanas de tratamiento). La AV y la estructura macular se mantuvieron estables tras el periodo de seguimiento de 36 semanas [145].

Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo de 24 casos de EMS tratados con interferón  $\alpha$ 2b tópico donde se demuestra una reducción en el espesor macular (de 513 micras de media a 190 micras) con reducción de más de 100 micras en 22 pacientes (92% de los casos). Además se encontraron mejorías en la agudeza visual (de 0.5 logMAR antes de iniciar el tratamiento a 0.3 logMAR al concluir el

tratamiento). La AV mejoró en 18 ojos (75% de los casos) y se mantuvieron estables en el 21% de los enfermos tratados. No se comunicaron efectos adversos severos, por lo que los autores concluyen que el Interferón  $\alpha 2b$  tópico es muy efectivo en el tratamiento del EMS refractario [146].

### 8.6 Anti-interleukina 6

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se administra vía intravenosa o subcutánea y que está indicado en el tratamiento de diferentes enfermedades autoinmunes, especialmente artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil. El fármaco se une a una citokina proinflamatoria denominada interleukina 6 (IL-6), cuyos elevados niveles en humor acuoso se han relacionado con el EMS. Se ha demostrado su uso en el edema macular de etiología uveítica. Así en el estudio STOP-UVEITIS se administró una infusión de Tocilizumab 4 a 8 mg/Kg cada 4 semanas durante 6 meses para tratar la uveítis activa, comunicándose una mejoría en la agudeza visual y una reducción de EMC [147].

Se ha publicado un caso de EMS refractario. El EMS fue inicialmente tratado con prednisolona tópica y acetazolamida oral, aunque el edema recurrió al tener que ser suspendida la acetazolamida por intolerables efectos adversos. Se intentaron diferentes abordajes terapéuticos incluido los corticoides sistémicos (orales e intravenosos) y tratamiento tópico con Interferón  $\alpha 2b$  durante un año. La agudeza visual del paciente continuó empeorando con empeoramiento del líquido intra y subretiniano macular en la OCT por lo que se inició una pauta de infusiones mensuales de Tocilizumab 8 mg/Kg junto a infusión durante 3 días de Metilprednisolona (500 mg/día) . Después de 9 ciclos de tratamiento en la OCT se encontró una restauración del contorno foveal normal con una completa resolución del EMS. La agudeza visual se mantuvo sin cambios 20/400. Los autores concluyen que la inhibición de la IL-6 con Tocilizumab puede ser seguro y efectivo en el tratamiento del EMS refractario [148].

## 8.7 Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que favorece la liberación de fluido desde el espacio subretiniano a través de las células del epitelio pigmentario de la retina. El mecanismo de acción del medicamento es por el momento desconocido. La acetazolamida oral se ha utilizado para el tratamiento del EM inflamatorio, sobre todo el EM secundario a uveítis, aunque se usa de manera habitual como tratamiento del EMS [149].

En un reciente estudio retrospectivo no controlado se trataron con Acetazolamida (500 mg 2 veces al día durante 30 días) y pauta de corticoides tópicos a pacientes con EMS de más de 2 meses de evolución y edema uveítico, comunicando una reducción significativa del EMC y mejorías en la agudeza visual a los 3 meses. Sin embargo se comunicaron importantes efectos secundarios en un gran número de pacientes entre los que destaca : parestesia, disgeusia, fatiga, diarrea y un caso de deshidratación severa. Los autores concluyen que la acetazolamida puede producir una mejoría anatómica y funcional en pacientes con EMS, aunque se deben vigilar de manera estrecha los posibles efectos adversos al usar el medicamento [150].

## 8.8 Láser micropulsado subumbral

El láser amarillo micropulsado subumbral es un láser de 577 nm cuyo impacto es dividido en repetitivos impactos cortos (medidos en microsegundos). Provoca un efecto térmico sobre el epitelio pigmentario de la retina que no lo destruye sino que provoca una elevación térmica controlada del tejido. Se ha comunicado sus beneficios en la coroidopatía serosa central, edema macular diabético y edema secundario a oclusión venosa [151].

Se ha comunicado su utilidad en un caso de EMS refractario al tratamiento convencional, con reducción del EMC (de 532  $\mu$  iniciales a las 265  $\mu$  finales) y mejoría de la agudeza visual (de 20/80 Snellen inicial a 20/30 Snellen). Se produjeron dos recidivas del edema tratadas con nuevos ciclos de láser y Bromfenaco 0.09% (2 gotas/día) con resolución del edema a los 6 meses del inicio de la enfermedad [152].

## 8.9 Vitrectomía

En algunos casos en que la terapia farmacológica no es efectiva puede ser necesaria la cirugía mediante vitrectomía vía pars plana (VPP). En cataratas complicadas con rotura capsular se puede producir la incarceration de vítreo en la herida corneal, produciendo una tracción vítrea que desencadena un edema macular. Se ha estudiado en 29 pacientes con EMS tras catarata complicada con incarceration de vítreo la vitreolisis anterior con laser YAG. 55% de los pacientes tratados mejoraron 2 o más líneas de visión mantenido durante 3.5 meses tras el tratamiento, y un 17 % presentó mejorías no mantenidas de agudeza visual y edema macular [153].

En un estudio retrospectivo de 23 pacientes con EMS persistente sin incarceration vítrea se realizó una vitrectomía. La agudeza visual mejoró de media de 20/200 a 20/60 después de un seguimiento medio de 30 meses, con resolución del EMS en 3,3 meses, por lo que se concluye que la vitrectomía puede ser útil en EMS persistente con tracción vítrea [154].

## 9. Repercusiones económicas:

Se ha estudiado el coste en calidad de vida y el coste económico del EMS. Se realizó un estudio casos control en el Reino Unido de 52 casos de EMS comparado con 90 casos de cirugía de cataratas sin complicaciones. Se valoró la discapacidad visual tras la cirugía mediante el test Cat-PROM5, presentando los pacientes con EMS menores puntuaciones que los operados sin complicaciones aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. A su vez en los pacientes con EMS se constató un exceso de 266 consultas externas, 388 semanas de tratamiento tópico, 18 inyecciones orbitarias, 6 inyecciones de esteroides, 5 intravitreas de antiVEGF y 1 implante de dexametasona, con un exceso de gasto de 4345,00 libras por enfermo. Con una incidencia de EMS calculada en 1.15% de los casos, el exceso de coste del EMS en Reino Unido se estima en 1.038.538,56 libras al año [155].



## **JUSTIFICACIÓN**

La catarata es una de las causas más frecuentes de ceguera en el mundo, y la cirugía de catarata mediante facoemulsificación con implante de lente intraocular dentro del saco capsular es una de las más realizadas. El edema macular pseudofáquico (EMS) puede ocurrir como complicación en el postoperatorio de cualquier cirugía de cataratas, incluso en las no complicadas siendo la causa más importante de disminución de agudeza visual no esperada tras la cirugía. En la patogénesis de la enfermedad se ha implicado la liberación de mediadores inflamatorios, leucotrienos y prostaglandinas endógenas, liberadas tras la manipulación secundaria a la cirugía en la cámara anterior. Estos mediadores inflamatorios se diseminan por el vítreo originando una ruptura en la barrera hematorretiniana que origina el acúmulo de fluido en las capas retinianas y el consiguiente edema retiniano. Mediante diferentes técnicas diagnósticas, angiografía fluoresceínica y OCT, se consigue evidenciar el fluido en la retina y se pueden determinar sus características.

Se han identificado múltiples factores que aumentan el riesgo de que se produzca EM tras la cirugía de cataratas, entre los que destacan las complicaciones quirúrgicas y la presencia de diferentes patologías que originan un engrosamiento del espesor macular. En pacientes sin factores de riesgo conocidos que se someten a una cirugía de cataratas y que no presentan complicaciones quirúrgicas también se produce edema retiniano. Se ha observado en estudios previos que los pacientes que desarrollaban EM tras la cirugía de catarata no complicada presentaban espesores maculares prequirúrgicos mayores que los pacientes sometidos a cirugía de cataratas sin complicada y no desarrollaban EMS. El aumento del espesor macular por encima de un valor por determinar, medido mediante OCT, se ha postulado como un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de EMS. La caracterización de este valor de espesor macular medido mediante OCT es una aproximación novedosa en el estudio de los factores de riesgo del EMS y puede determinar de manera más precisa en que pacientes será necesario el iniciar tratamiento médico preventivo previo a la cirugía de catarata.

**HIPÓTESIS**

El espesor macular central preoperatorio , es un factor de riesgo para el desarrollo de EMS en pacientes sometidos a cirugía de catarata no complicada.

## **OBJETIVOS**

**Objetivo principal:**

El objetivo de nuestro estudio es demostrar que en pacientes sin factores de riesgo conocidos, que no desarrollen complicaciones mayores tras la cirugía de cataratas, el espesor macular prequirúrgico, es un factor de riesgo para el desarrollo postquirúrgico de EMS.

**Objetivos secundarios:**

1. Analizar los factores demográficos, clínicos y oftalmológicos (funcionales y estructurales) en pacientes con EM tras cirugía de cataratas no complicada.
2. Analizar el antecedente de Diabetes mellitus como factor de riesgo en el desarrollo de EM tras cirugía de cataratas no complicada,
3. Analizar otros factores, como el tabaquismo el tipo y dureza de la catarata que pueden determinar el aumento de EM tras cirugía de cataratas no complicada.
4. Determinar un modelo pronóstico del riesgo de EMS
5. Evaluar el EMC a partir del cual se produzca un aumento en el riesgo de desarrollar EMS.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

## **1. DISEÑO**

Estudio prospectivo de series de casos realizado en el servicio de Oftalmología del Hospital de Poniente, desde Noviembre de 2017 a Diciembre de 2018. Se analizaron los factores demográficos, clínicos y oftalmológicos (funcionales y estructurales) en pacientes con EM secundario la cirugía de catarata no complicada sin factores de riesgo conocidos.

## **2. PACIENTES**

Para la realización del estudio se estudiaron a los pacientes del Hospital de Poniente que se incluyeron en la lista de espera para la cirugía de catarata desde Noviembre de 2017 a Diciembre de 2018. Los pacientes fueron valorados en consulta de Oftalmología del hospital y se incluyeron aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio, previo consentimiento informado. En estos pacientes se indicó y realizó cirugía de catarata en el periodo aprobado para el estudio.

## **3. ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio con referencia E.C 21/2017 ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Centro-Almería (CEIC-AL). Se implementó desarrollando los preceptos de ética e investigación marcados por la Declaración de Helsinki así como los establecidos en el convenio del consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la Biomedicina y los establecidos en la legislación española en el campo de la Bioética. Además, los datos personales obtenidos han sido tratados de manera confidencial y se han tratado conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 3/2018. Los pacientes que se incluyeron en la lista de espera para la cirugía de catarata desde Noviembre de 2017 a Diciembre de 2018 fueron incluidos en el estudio tras haber sido informados del estudio y firmar el consentimiento informado.



## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL**

Se ha utilizado la calculadora Granmo para el cálculo de la estimación poblacional del edema macular quístico postcirugía de catarata. Una muestra aleatoria de **161** individuos es suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de +/- 0.2 unidades, la media poblacional de unos valores que es previsto que tengan una desviación estándar de alrededor de 1 unidad. El porcentaje de reposiciones necesaria se ha previsto que será del 40%. Si la reposición (individuos perdidos en el seguimiento) se estima en un 25% entonces será suficiente una muestra de 129 individuos.

### **4.2 EXAMENES OFTALMOLÓGICOS**

A todos los pacientes que participaron en el estudio se les realizó una serie de exámenes oftalmológicos, que incluyeron la exploración oftalmológica reglada junto a la realización de pruebas de imagen para valorar la estructura de la retina previa a la intervención quirúrgico . Estos exámenes se repitieron en las diferentes revisiones en función del esquema de trabajo posteriormente expuesto:

- Anamnesis completa incluyendo alergias medicamentosas, patologías y cirugía previas, medicamentos en activo especialmente uso de AINES orales, y hábito tabáquico.

- Valoración de agudeza visual y mejor agudeza visual corregida, mediante el test de Snellen medido en escala decimal a una distancia de 6 metros. Previa a la valoración de la agudeza visual se realizó refractometría.

- Exploración en lámpara de hendidura de polo anterior, valorando especialmente la transparencia corneal descartando la presencia de distrofias corneales, valorando la presencia de signos inflamatorios de cámara anterior como flare o tyndall y descartando la presenta de anomalías iridianas como sinequias o atrofia de iris.

- Categorización del grado de catarata según el Lens Opacity Classification System III (LOCS). En los pacientes que presentaban catarata nuclear (CN) se

clasificó de 1-5 en función de la dureza de la catarata. A su vez fueron divididos en catarata grado 1 (CN1-CN2), catarata grado 2 (CN3) y catarata grado 3 (CN4-CN5).

- Presión intraocular, medida con tonometría de aire.

- Fondo de ojo valorado mediante lámpara de hendidura, descartando lesiones maculares y lesiones retinianas periféricas. Se valoró la anatomía del nervio óptico.

- Exploración macular con OCT Zeiss-Cirrus HD (programa macular cube 512 x 512). La evaluación de imágenes fue realizada por el investigador principal, excluyendo todas las imágenes con baja calidad (7 sobre 10) y excluyendo aquellas en las que presentaban algún grado de edema macular o imágenes sugestivas de presencia de fluido macular. A su vez no se incluyeron en el estudio a los pacientes cuyas OCT presentaban alteraciones en la interfase vitreomacular y otras patología maculares definidas en los criterios de exclusión del estudio.

### **4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **Criterios de inclusión:**

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que cumplieran todos los siguientes criterios:

- Pacientes que desde Noviembre de 2017 a Diciembre de 2018 acudieran al servicio de Oftalmología del Hospital de Poniente, que fueran diagnosticados de cataratas con criterio quirúrgico y que aceptaran ser sometidos a cirugía de cataratas mediante facoemulsificación.
- Pacientes cuya mejor agudeza visual corregida, mediante el test de Snellen medido en escala decimal a una distancia de 6 metros, fuera menor de 0.4 en el momento del diagnóstico, y que esta disminución de agudeza visual estuviera originada por la presencia de una catarata.
- Pacientes que fueron sometidos en el momento de la consulta a una exploración estructural macular mediante OCT Zeiss-Cirrus HD (programa macular cube 512 x 512), con una calidad en la toma de imágenes  $\geq 7$  sobre 10, y en los que, tras valorar las imágenes estructurales en consulta, no se encontraran patologías maculares que excluyeran al paciente del estudio.

### **Criterios de exclusión:**

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que presentaran cualquiera de los siguientes criterios:

- Pacientes con antecedentes de edema macular diabético.
- Pacientes con antecedentes de trombosis venosa de rama.
- Pacientes con antecedentes de trombosis de vena central.
- Pacientes en tratamiento actual con AINES orales.
- Pacientes con antecedentes de uveítis de cualquier tipo con o sin edema macular uveítico previo.
- Pacientes diagnosticados de glaucoma en tratamiento con prostaglandinas.
- Pacientes con antecedentes de membrana epirretiniana.
- Pacientes con antecedentes de tracción vitreomacular o adhesión vitreomacular.
- Pacientes con antecedentes de agujero macular de cualquier grado.
- Pacientes con antecedentes de desprendimiento de retina.
- Pacientes con antecedentes membrana neo vascular de cualquier origen, incluyendo la degeneración macular exudativa asociada a la edad.
- Pacientes con antecedente de distrofia retiniana con o sin edema macular secundario.
- Pacientes con antecedentes de edema macular de causa no conocida.
- Pacientes en los que tras realización de valoración macular estructural mediante OCT Zeiss-Cirrus HD (programa macular cube 512 x 512) se obtuvieran imágenes con baja calidad (potencia menor de 7 sobre 10), que impidieran una correcta valoración de la mácula.

## 4.4 RECOGIDA DE DATOS

### 4.4.1. Datos de la historia clínica:

Los datos tomados de cada paciente de la historia clínica e incluidos en la base de datos del estudio fueron los siguientes:

Datos recogidos en base de datos al incorporar a los pacientes en el estudio:

- Número de historia clínica
- Edad
- Sexo
- Antecedentes de diabetes
- Antecedentes de glaucoma
- Presión intraocular, medida con tonometría de aire.
- Niveles de glucemia en analítica prequirúrgica
- Último nivel de hemoglobina glicosilada conocida
- Fumador activo
- Tipo de catarata : nuclear, cortical, subcapsular
- Dureza de catarata según escala LOCS III
- Mejor agudeza visual corregida, mediante el test de Snellen medido en escala decimal a una distancia de 6 metros.
- EMC medido mediante OCT Zeiss-Cirrus HD (programa macular cube 512 x 512)

Datos recogidos en la base de datos en la revisión al primer día, al primer mes y a los tres meses:

- Agudeza visual, mediante el test de Snellen medido en escala decimal a una distancia de 6 metros.
- Presión intraocular, medida con tonometría de aire.
- EMC medido mediante OCT Zeiss-Cirrus HD (programa macular cube 512 x 512)
- Presencia de quistes intraretinianos o subretinianos valorados por el investigador principal.
- Valor de CDE (cumulative dissipated energy) tras la facoemulsificación.

Como el objetivo principal del estudio era demostrar que en pacientes sin factores de riesgo conocidos, que no desarrollen complicaciones mayores tras la cirugía de cataratas, el espesor macular prequirúrgico, medido mediante OCT en micras, es un factor de riesgo para el desarrollo postquirúrgico de EMS, no se realizó seguimiento a los pacientes que presentaron alguna complicación mayor en la facoemulsificación.

Tras comprobar el protocolo quirúrgico de todos los pacientes al día siguiente de realizar la cirugía se excluyeron los pacientes que presentaron alguna complicación mayor: rotura capsular posterior, vitreorragia, incarceration vítreo en incisiones, prolapso de iris o cualquier otro evento quirúrgico que originada una manipulación no rutinaria en la cámara anterior, a criterio del investigador principal. A estos pacientes no se les realizó seguimiento en este estudio, y fueron revisados y tratados a criterio de su oftalmólogo.

#### **4.4.2. Datos de la OCT Zeiss-Cirrus HD:**

La OCT Zeiss-Cirrus HD está constituida por la combinación de una OCT de dominio espectral con un sistema de funduscopia de láser confocal. El sistema de tomografía óptica del Cirrus HD permite una resolución espacial axial de 5 micras y transversal de 15 micras, y puede obtener 27000 escáneres por segundo. La fuente de luz está formada por un diodo que emite una longitud de onda de 840 nm. A su vez el sistema obtiene imágenes en tiempo real del fondo de ojo mediante el sistema de láser confocal, utilizando una longitud de onda de 750 nm, alcanzando un campo de visión de 36° x 30°. Este aparato de OCT permite obtener varios patrones de exploración macular: cubo macular 200 x 200, cubo macular 512 x 128 y 5 líneas de rastreo. En nuestro caso se ha elegido el programa de exploración de cubo macular 512 x 128, en el que se realizan 128 líneas de escáner formados por 512 escáneres tipo A. Este aparato de tomografía posee un sistema de fijación interno y/o externo, y además mediante una cámara infrarroja permite visualizar en tiempo real el iris, controlando la obtención de la imagen a través del eje visual. En la captura de pantalla el operador puede modificar el campo de exploración sin necesidad de ajustar la fijación del paciente.

Una característica destacada de este modelo de OCT es que permite la modificación manual de la segmentación, por lo que pueden ser corregidos los errores de segmentación y artefactos inducidos por la mala fijación del sujeto.



*Figura 25; OCT Zeiss-Cirrus HD*

#### **4.4.3. Datos del aparato de facoemulsificación. Centurión:**

El Centurion®Vision System de Alcon es un instrumento quirúrgico oftálmico diseñado para la extracción del cristalino con cataratas utilizando la pieza de mano Centurion® Ozil® con amplitud torsional ultrasónica que se puede utilizar de modo exclusivo. El Centurion®Vision system está diseñado para la extracción del cristalino con cataratas a través de pequeñas incisiones, incisión de 1 mm en paracentesis y 2.2 mm en incisión principal y procedimientos quirúrgicos de inyección de lentes intraoculares. Entre las mejoras que presenta el dispositivo respecto a los modelos previos es que presenta una fluídica avanzada con un control rápido y sencillo de la aspiración (Active Fluidics™) que permite un fácil y rápido control del flujo de irrigación a través del pedal [156]. Esto permite un control simultáneo por parte del cirujano del vacío, del flujo de aspiración y del movimiento torsional de la pieza de mano que hace que la extracción de los cuadrantes sea más eficiente y seguro [157].

Todas estas innovaciones técnicas hacen que el aparato de facoemulsificación Centurion sea más seguro y potente que sus antecesores. Se ha realizado un estudio comparando Centurión vs Infinity, aparato de facoemulsificación de Alcon más antiguo, obteniéndose una disminución en CDE, energía necesaria para facoemulsificar la catarata de 28.87%, y mejorías significativas en la AV en cataratas nucleares densas [158].



*Figura 26: Dispositivo de facoemulsificación Centurión*

#### **4.5 ESQUEMA DE TRABAJO:**

Todos los pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión y que no cumplieran ningún criterio de exclusión fueron incluidos en el estudio, tras ser informados de las características del estudio y firmar el consentimiento informado. Tras completar los exámenes oftalmológicos y tras la valoración por el Servicio de Anestesia fueron intervenidos de cirugía de cataratas mediante facoemulsificación.

##### **A) Técnica Quirúrgica:**

Las cirugías de cataratas fueron realizadas en el Hospital de Poniente y en el Hospital del Toyo por cuatro oftalmólogos expertos. Previo al inicio de la cirugía, y con el objetivo de conseguir una midriasis óptima para realizar la operación de manera segura, la pupila fue dilatada con colirio de Tropicamida 10 mg/ml y Fenilefrina 100 mg/ml (2 gotas a la llegada a hospital de día quirúrgico y 2 gotas previo al inicio de la intervención). El procedimiento de la cirugía de catarata incluía anestesia tópica, instilación de Povidona yodada al 5% en los fondos de saco conjuntivales, limpieza de piel periocular con Povidona yodada al 10% y aislamiento del borde palpebral con apósito estéril. En todos los pacientes se realizó una Facoemulsificación estándar con aparato de facoemulsificación Centurión. En la cirugía se realizó una incisión corneal en córnea clara de 2.2 mm y una paracentesis de servicio de 1mm, implantándose en todos los pacientes una lente en saco capsular tras facoemulsificación estándar. Tras hidratar las incisiones quirúrgicas se instiló Cefuroxima intracamerular 1 mg/0.1 ml para evitar la endoftalmitis postquirúrgica. Finalmente, tras la hidratación y sellado de las incisiones se volvió a instilar Povidona yodada al 5% en los fondos de saco conjuntivales junto a 1 gota de Ciprofloxacino tópico 3 mg/ml.

Como se realiza de manera rutinaria se reflejó en el proceso quirúrgico cualquier complicación surgida en la cirugía. A su vez se anotó el valor de CDE (cumulative dissipated energy) tras la intervención.



## **B) Revisión al día siguiente de la intervención:**

Los pacientes fueron revisados al día siguiente de la facoemulsificación donde se valoró la agudeza visual (mediante el test de Snellen medido en escala decimal a una distancia de 6 metros), se realizó exploración de polo anterior en lámpara de hendidura, se valoró la presión intraocular (medida con tonometría de aire) y se realizó OCT Zeiss-Cirrus (programa macular cube 512 x 512) de mácula valorando el espesor macular central y la presencia de quistes maculares. Todos estos datos fueron registrados en la base de datos del estudio donde se incluyó el valor de CDE (cumulative dissipated energy) tras la intervención. Se excluyeron a los pacientes que presentaron durante la cirugía de cataratas alguna complicación mayor, entre las que se encuentra la rotura capsular posterior, la implantación de la lente intraocular en sulcus y otras complicaciones mayores como la herniación del iris, el sangrado de iris u otra complicación reflejada en la hoja quirúrgica. La facoemulsificación fue realizada por cuatro cirujanos de cataratas expertos, con más de cinco años de experiencia en este tipo de cirugías.

Si alguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba edema corneal que impidiera la realización de OCT Zeiss-Cirrus (programa macular cube 512 x 512) con una baja calidad en la imagen obtenida (potencia menor de 7 sobre 10), quedaba excluido del estudio.

En todos los pacientes incluidos en el estudio se inició tratamiento postoperatorio según protocolo del Hospital de Poniente, que incluye la administración de colirios de Ciprofloxacino 3 mg/ml 1 gota 6 horas 2 semanas y colirios de Dexametasona 1 mg/ml 1 gota 6 horas en pauta descendente (retirando una gota cada semana) durante 4 semanas. En ningún paciente incluido en el estudio se asoció AINES tópicos y/o orales, ni se administraron corticoides orales o perioculares.

## **C) Revisión al mes de la cirugía de cataratas:**

Se realizó una segunda revisión en un mes tras la cirugía de cataratas sin complicaciones. En esta segunda revisión se valoró la agudeza visual (mediante el test de Snellen medido en escala decimal a una distancia de 6 metros, se realizó exploración

de polo anterior en lámpara de hendidura, se valoró la presión intraocular (medida con tonometría de aire) y se realizó OCT Zeiss-Cirrus (programa macular cube 512 x 512) de mácula valorando el espesor macular central y la presencia o ausencia de quistes maculares.

Si alguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba quistes intraretinianos o líquido subretiniano medido mediante OCT Zeiss-Cirrus, valorado por el investigador principal, se iniciaba tratamiento y seguimiento a criterio del Oftalmólogo. Se valoró como quistes intraretinianos cualquier lesión quística, espacios hiporreflectivos pequeños, principalmente situados en capa plexiforme externa y nuclear externa. También se valoró como EMS el engrosamiento macular difuso.

Si alguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba edema corneal que impidiera la realización de OCT Zeiss-Cirrus (programa macular cube 512 x 512) con una baja calidad en la imagen obtenida (potencia menor de 7 sobre 10), quedaba excluido del estudio.

Si alguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba inflamación de cámara anterior en la exploración con lámpara de hendidura, se iniciaba tratamiento con corticoides tópicos y/o perioculares y quedaba excluido del estudio.

Si alguno de los pacientes incluidos en el estudio no acudía a la revisión o no consentía con la realización de OCT Zeiss-Cirrus, quedaba excluido del estudio.

A todos los pacientes se les informaba que al estar incluidos en el estudio debían comunicar cualquier tipo de tratamiento oral que hubiera sido prescrito en el mes de seguimiento, especialmente AINES orales o corticoides. Si por alguna otra patología se prescribían AINES o corticoides orales el paciente quedaba excluido del estudio.

#### **D) Revisión a los tres meses de la cirugía de cataratas:**

Se realizó una tercera revisión a los 3 meses tras la cirugía de cataratas sin complicaciones. En esta revisión se valoró la agudeza visual (mediante el test de Snellen medido en escala decimal a una distancia de 6 metros, se realizó exploración de polo anterior en lámpara de hendidura, se valoró la presión intraocular (medida con tonometría de aire) y se realizó OCT Zeiss-Cirrus (programa macular cube 512 x 512)

de mácula valorando el espesor macular central y la presencia o ausencia de quistes maculares.

Si alguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba quistes intrarretinianos o líquido subretiniano medido mediante OCT Zeiss-Cirrus, valorado por el investigador principal, se iniciaba tratamiento y seguimiento a criterio del Oftalmólogo.

Si alguno de los pacientes incluidos en el estudio no acudía a la revisión o no consentía con la realización de OCT Zeiss-Cirrus, quedaba excluido del estudio.

#### **4.6 TRATAMIENTO DEL EMS**

En todos los pacientes incluidos en el estudio se inició tratamiento postoperatorio según protocolo del hospital de Poniente, que incluye la administración de colirios de Ciprofloxacino 3 mg/ml 1 gota 6 horas 2 semanas y colirios de Dexametasona 1 mg/ml 1 gota 6 horas en pauta descendente (retirando una gota cada semana) durante 4 semanas. En ningún paciente incluido en el estudio se asoció AINES tópicos y orales, ni se administraron corticoides orales o perioculares.

Cuando alguno de los pacientes presentaba quistes intrarretinianos valorados mediante OCT Zeiss-Cirrus se iniciaba tratamiento y seguimiento a criterio del Oftalmólogo. No existe en la actualidad un protocolo consensuado que establezca el tratamiento del EMS, por lo que los pacientes fueron tratados con diferentes esquemas terapéuticos. Tampoco disponemos en nuestro Hospital en la actualidad de ningún protocolo de tratamiento y seguimiento del EMS.

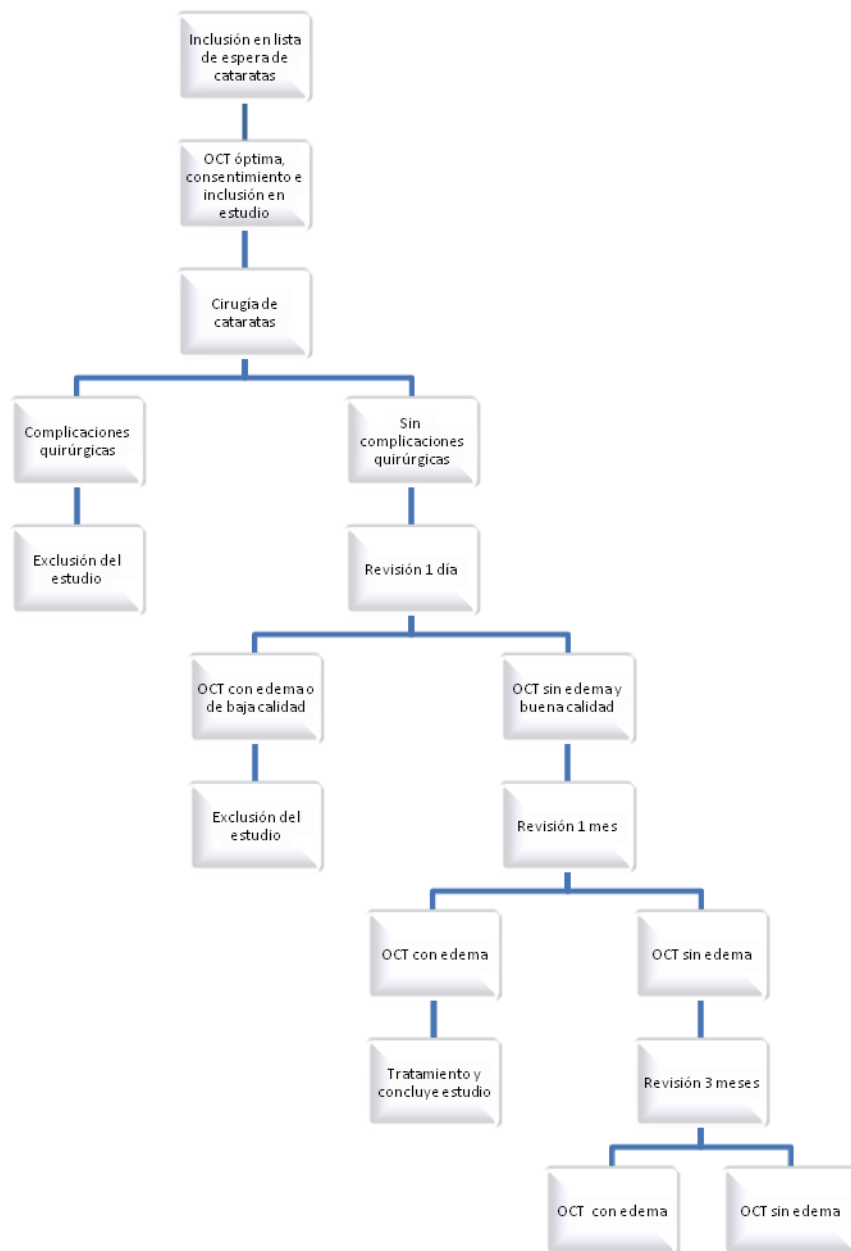
De los 18 casos que desarrollaron quistes intrarretinianos, que fue el 10.345% de los pacientes incluidos en el estudio, 15 casos (el 8.62 % de la muestra), presentaron quistes intrarretinianos en el control del primer mes, y 3 casos (el 1,72% de la muestra) presentaron quistes al tercer mes de la cirugía.

En 6 pacientes no se inició tratamiento tópico ni sistémico, ya que se incluyeron como caso de EMS cualquier paciente que presentaran algún quiste intrarretiniano, presentando una resolución espontánea de los mismos. En 7 pacientes se inició tratamiento con Ketorolaco 5 mg/ml en colirio 1 gota cada 12 horas durante 1 a 5 meses, 5 pacientes fueron tratados con Nepafenaco 1 mg/ml colirio 1 gota cada 12 horas

durante 1 a 3 meses. Uno de los pacientes tratados con Ketorolaco 5 mg/ml en colirio fue también tratado con Acetazolamida 250 mg 1 comprimido cada 12 horas durante 1 mes.

En todos los casos analizados en nuestro estudio el EMS y los quistes intrarretinianos se resolvieron con el tratamiento prescrito, y ningún paciente desarrolló EMS crónico. En 6 pacientes no se inició tratamiento tópico ni sistémico, con resolución espontánea de los quistes. En ningún paciente fue necesario el tratamiento con corticoides perioculares o intravítreos y ningún paciente fue tratado con antiangiogénicos intravítreos.

## Organigrama de revisiones y seguimiento:



## 4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha utilizado el programa SPSS versión 25.0 (IBM. SPSS inc) y programa R versión 3.5.1. Para realizar el análisis bivalente se realiza previamente el test de Kolmogorov-Smirnov de normalidad, en caso de distribución no normal se aplican los tests no paramétricos Test de Wilcoxon y Kruskal-Wallis según el número de categorías del factor. Las variables cuantitativas se contrastaron con el coeficiente no paramétrico de correlación de Spearman. En todos los test el nivel de significación ha sido  $p < 0.05$ . Se han propuesto dos modelos: un modelo de regresión lineal. Se evalúan las condiciones para establecer un modelo de regresión lineal de normalidad (Test de Shapiro-Wilk) y homocedasticidad (Test de Breusch-Pagan) de los residuos. El segundo modelo propuesto es un modelo de regresión logística binaria calculado para la variable resultado categorizada dicotómicamente. La validación del modelo se realiza calculando la curva ROC y hallando el AUC (área bajo la curva), test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y evaluando la precisión, sensibilidad y especificidad del modelo .

## **RESULTADOS**

## RESULTADOS

### 1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA:

La muestra estudiada está compuesta por 173 pacientes sin factores de riesgo conocidos para EMS que fueron sometidos a facoemulsificación con implante de lente intraocular sin complicaciones por cuatro cirujanos expertos en cirugía de cataratas , que fueron revisados al día siguiente de la intervención, al mes y a los tres meses, y en los que se realizó OCT Zeiss-Cirrus con una calidad de imagen  $\geq 7$  sobre 10. La edad media fue 69.6 años ( $\pm 9.25$ ) con un rango de edad de 45 a 89 años, de los que el 56.9% eran mujeres (99 enfermos), y 42.5 % fueron hombres (74 pacientes). A continuación se exponen todas las variables numéricas recogidas en nuestro estudio.

*Tabla 3: Estadística descriptiva de todas las variables numéricas*

	min	max	media	ds
<b>Edad(años)</b>	45	89	69.6	9.26
<b>Glucosa(mg/dl)</b>	73	166	99.81	16.74
<b>Hb A1c %</b>	5	11	6.61	1.23
<b>AVsc preQ(decimal)</b>	0.05	2	0.32	0.16
<b>Dureza Cat</b>	1.1	5.5	3.27	0.7
<b>PIO preQ(mmHg)</b>	7	22	13.75	3.17
<b>EMC preQ(<math>\mu\text{m}</math>)</b>	187	321	257.75	20.61
<b>AVsc 1d(decimal)</b>	0.05	1	0.54	0.27
<b>PIO 1d (mm Hg)</b>	8	35	17.18	4.36
<b>EMC 1d(<math>\mu\text{m}</math>)</b>	194	307	255.62	19.56
<b>AVsc 1m(decimal)</b>	0.2	1	0.78	0.21
<b>PIO 1m(mmHg)</b>	7	20	11.72	2.99
<b>EMC 1m(<math>\mu\text{m}</math>)</b>	215	567	277.86	45.29
<b>Avsc 3m(decimal)</b>	0.2	1	0.77	0.18
<b>PIO 3m (mm Hg)</b>	8	19	13.17	2.56
<b>EMC 3m(<math>\mu\text{m}</math>)</b>	221	317	267.86	20.17

ds=desviación standart



## 1.1 Estudio descriptivo de las variables prequirúrgicas:

La agudeza visual previa a la cirugía fue de 0.32 ( $\pm 0.16$ ), valorada mediante el test de Snellen medido en escala decimal a una distancia de 6 metros. El tipo de catarata más frecuente fue la catarata nuclear (71.3%) con una dureza media de 3.26 ( $\pm 0.7$ ) y predominio de ojo derecho 52.87%.(Tabla 4)

Al estudiar la presión intraocular previa medida con tonometría de aire, los valores encontrados fueron de 13.75 mmHg ( $\pm 3.17$ ). El 3.45 % de los pacientes (6 enfermos) estaban diagnosticados de glaucoma y no estaban en tratamiento, en el momento de la inclusión en el estudio, con prostaglandinas.

En todos los pacientes se valoró la glucemia prequirúrgica con un valor medio de 99.8 ( $\pm 16.7$ ) mg/dl y en los diabéticos, que en la muestra estudiada representaban el 16.67% de los pacientes, se midió la Hemoglobina glicosilada (Hb A1c) que presentó unos valores medios de 6.6 ( $\pm 1.23$ )%.

A su vez se valoró el EMC en todos los pacientes medido mediante OCT Zeiss-Cirrus previo a la cirugía con un valor medio de 257.75 ( $\pm 20.60$ ) micras.

**Tabla 4:** *Estudio descriptivo de las variables prequirúrgicas*

	min	max	media	ds
<b>Glucemia(mg/dl)</b>	73	166	99.81	16.74
<b>Hb A1c %</b>	5	11	6.61	1.23
<b>AVc preop(decimal)</b>	0.05	2	0.32	0.16
<b>Dureza cat</b>	1.1	5.5	3.27	0.7
<b>PIO preop (mm Hg)</b>	7	22	13.75	3.17
<b>EMC preop(<math>\mu</math>m)</b>	187	321	257.75	20.61

ds=desviación standart

## 1.2. Estudio descriptivo de la muestra al día siguiente de la intervención:

En la muestra recogida al día siguiente de la cirugía de cataratas la AV corregida de los 101 estudiados fue de 0.54 ( $\pm 0.27$ ) valorada mediante el test de Snellen medido en escala decimal a una distancia de 6 metros. En 156 pacientes se valoraron los niveles de presión intraocular medios medidos con tonometría de aire, siendo el valor medio de 17.18 ( $\pm 4.36$ ) mmHg. En los 120 pacientes en los que fue medido el EMC mediante OCT Zeiss-Cirrus, la media fue de 255.61 ( $\pm 19.56$ ) micras. Como se ha comprobado

en algún estudio previo, al día siguiente de la intervención quirúrgico se produce un discreto descenso en el espesor macular central.

**Tabla 5.** Estudio descriptivo de la muestra al día siguiente de la intervención:

	min	max	media	sd
<b>AVsc (decimal)</b>	0.05	1	0.54	0.27
<b>PIO 1 d(mm Hg)</b>	8	35	17.18	4.36
<b>EMC 1 d(<math>\mu</math>m)</b>	194	307	255.62	19.56

### 1.3 Estudio descriptivo de la muestra al mes de la intervención:

En la muestra recogida al mes siguiente de la cirugía de cataratas la AV corregida de los 171 sujetos estudiados fue de 0.78 ( $\pm$ 0.21) valorada mediante el test de Snellen medido en escala decimal a una distancia de 6 metros. En los 169 pacientes donde se valoraron los niveles de presión intraocular, medidos con tonometría de aire, la PIO media fue de 11.12 ( $\pm$ 2.99) mmHg. En los 154 pacientes en los que fue medido el EMC mediante OCT Zeiss-Cirrus, la media fue de 277.86 ( $\pm$  45.29) micras.

**Tabla 6.** Estudio descriptivo de la muestra al mes de la intervención:

	min	max	media	sd
AVsc (decimal)	0.2	1	0.78	0.21
PIO 1m (mm Hg)	7	20	11.72	2.99
EMC1m( $\mu$ m)	215	567	277.86	45.29

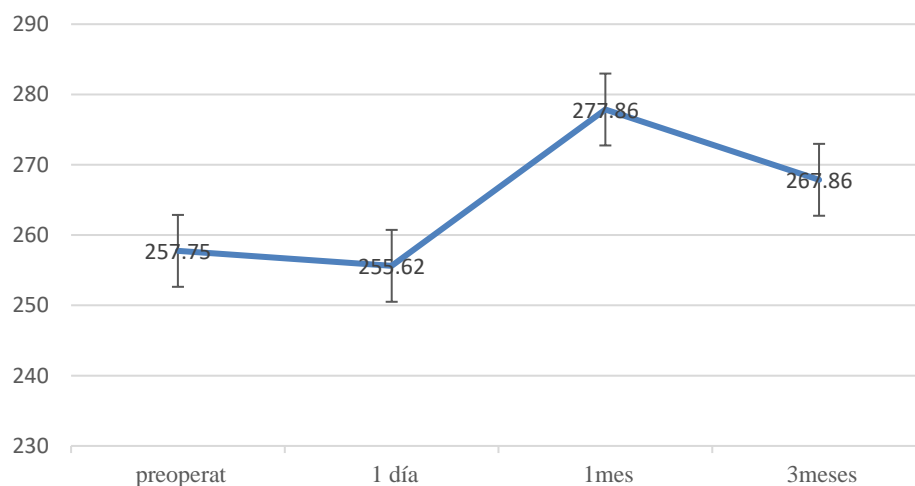
#### 1.4. Estudio descriptivo de la muestra a los tres meses de la intervención:

En la muestra recogida a los tres meses de la cirugía de cataratas la AV corregida de los 158 sujetos estudiados fue de 0.77 ( $\pm 0.18$ ) valorada mediante el test de Snellen medido en escala decimal a una distancia de 6 metros. En los 156 pacientes donde se valoraron los niveles de presión intraocular, medida con tonometría de aire, con un valor medio de 13.17 ( $\pm 2.56$ ) mmHg. En los 158 pacientes en los que fue medido el EMC mediante OCT Zeiss-Cirrus, la media fue de 267.86 ( $\pm 20.17$ ) micras.

**Tabla 7:** Estudio descriptivo de la muestra a los tres meses de la intervención:

	min	max	media	ds
<b>AVsc 3m(decimal)</b>	0.2	1	0.77	0.18
<b>PIO 3m(mm Hg)</b>	8	19	13.17	2.56
<b>EMC 3m(<math>\mu\text{m}</math>)</b>	221	317	267.86	20.17

ds=desviación standart



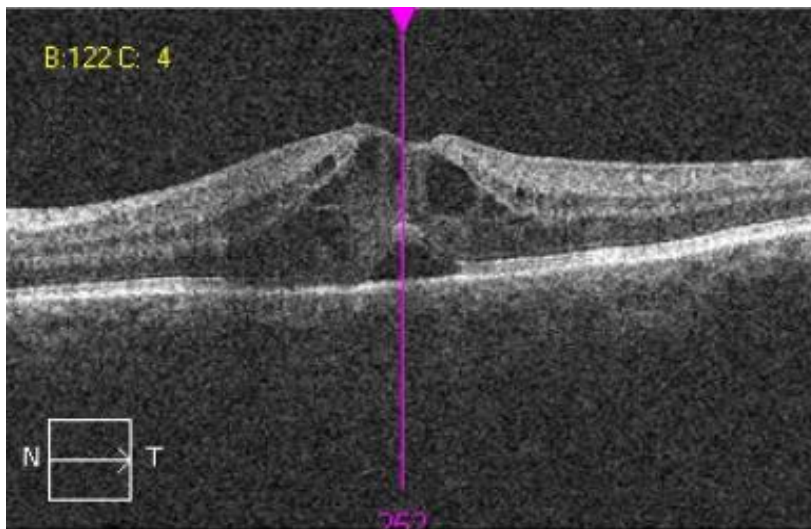
**Figura 27:** Evolución del Espesor Macular Central según tiempo postquirúrgico

## 2. ANÁLISIS MORFOLÓGICO DEL EMS

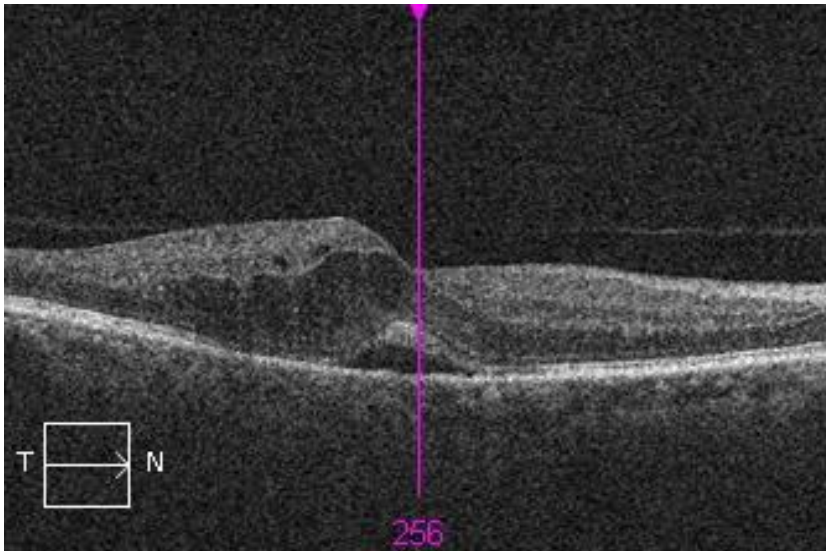
Hemos realizado un análisis morfológico de los casos que desarrollaron edema y/o quistes, agrupándolos en función de los tres patrones establecidos para el diagnóstico de EMS mediante OCT:

1) EMS caracterizado por la presencia de cambios cistoides en la capa nuclear externa con o sin afectación de plexiforme externa y con o sin fluido subretiniano con la consiguiente distorsión del contorno foveal:

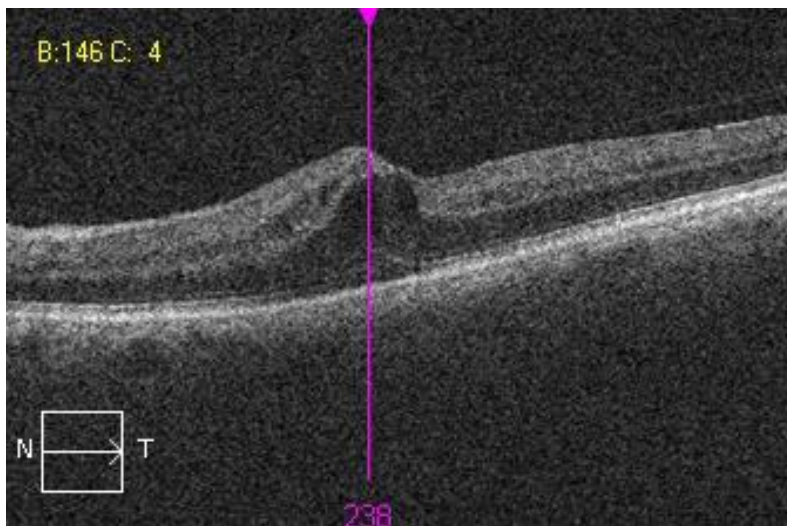
De los 18 casos diagnosticados de EMS, en nuestra muestra encontramos 7 casos (38.8%) que presentaban este patrón con cambios cistoides y engrosamiento macular, acompañados en 4 casos de desprendimiento neurosensorial.



*Figura 28: Paciente con de EMS con múltiples quistes en capa nuclear externa , fluido subretiniano con desprendimiento neurosensorial, distorsión del perfil foveal y engrosamiento macular .*



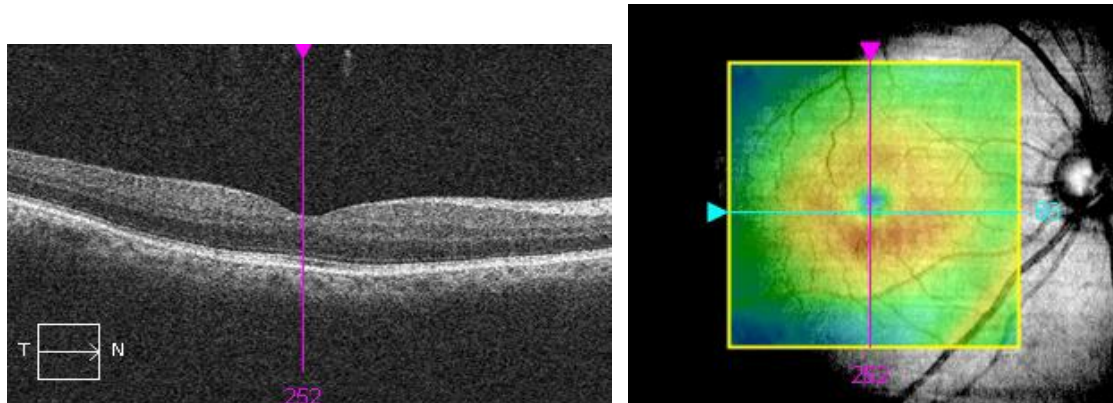
**Figura 29:** Paciente con EMS con múltiples quistes en capa nuclear externa de predominio temporal, fluido subretiniano con desprendimiento neurosensorial, distorsión del perfil foveal y engrosamiento macular.



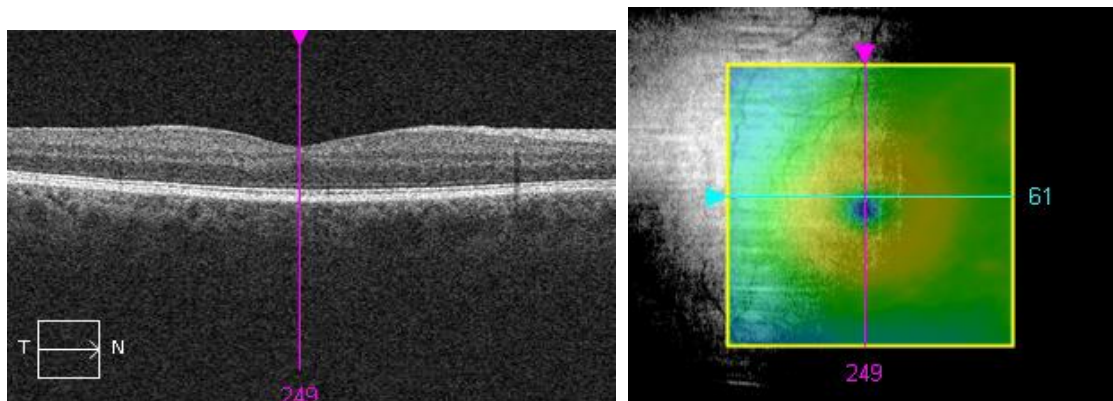
**Figura 30:** Paciente con EMS con extenso quiste en capa nuclear externa y algunos microquistes en capa nuclear interna, distorsión del perfil foveal y engrosamiento macular.

2) EMS caracterizado por el engrosamiento difuso de la retina con alteración en el contorno foveal sin la presencia de quistes intraretinianos:

De los 18 casos de EMS estudiados sólo 2 pacientes (11,1%) presentaban este patrón de engrosamiento difuso sin la presencia de quistes intraretinianos ni fluido subretiniano, con engrosamiento difuso del contorno foveal:



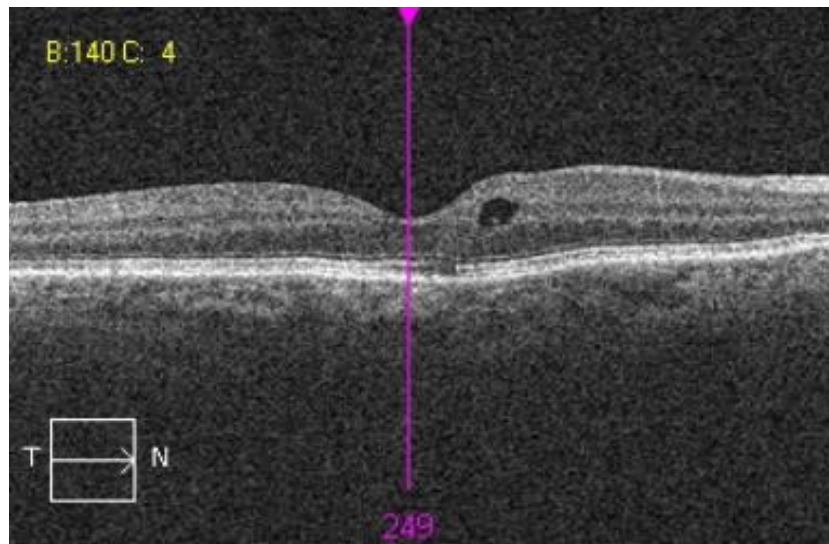
**Figura 31:** Paciente con EMS con engrosamiento difuso macular sin la presencia de quistes intraretinianos ni fluido subretiniano.



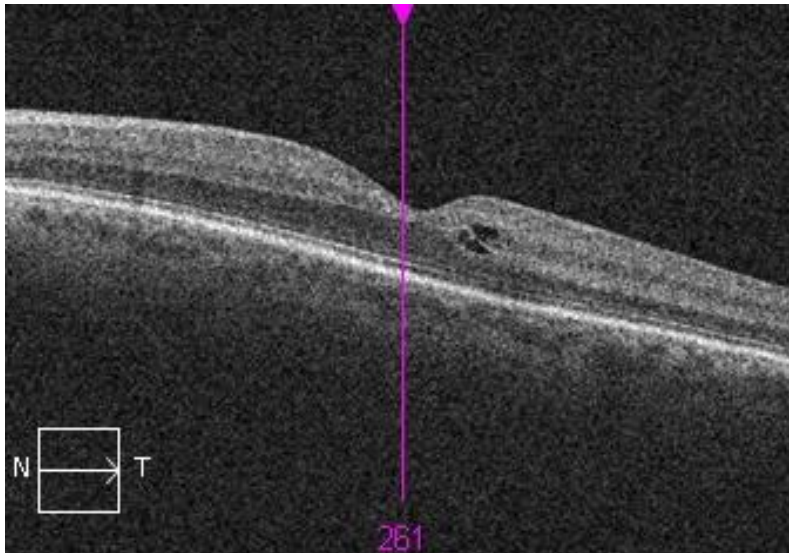
**Figura 32:** Paciente con EMS con engrosamiento difuso macular sin la presencia de quistes intraretinianos ni fluido subretiniano.

3) EMS caracterizado por la presencia de anomalías cistoides intrarretinianas sin la presencia de engrosamiento retiniano ni pérdida del contorno foveolar:

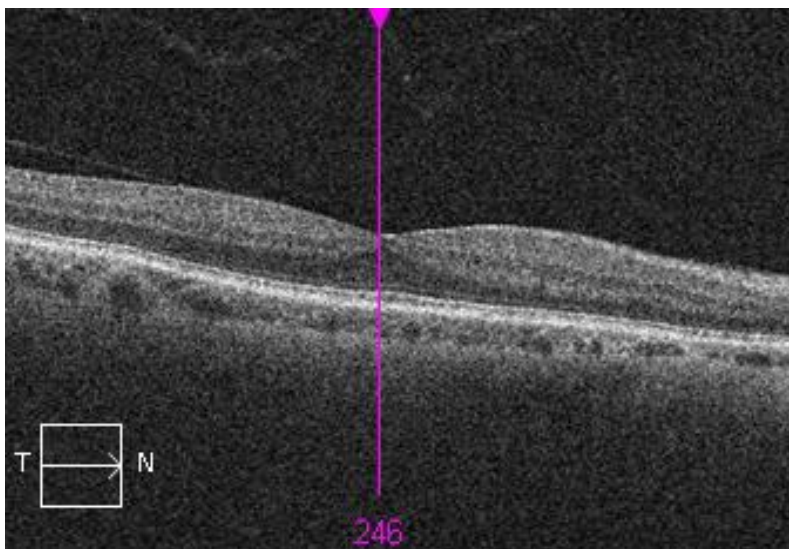
De los 18 casos diagnosticados de EMS, en nuestra muestra encontramos 9 casos (50.0%) que presentaban este patrón



*Figura 33: Paciente con EMS y la presencia de anomalías cistoides intrarretinianas en la capa nuclear externa y/o plexiforme externa sin la presencia de engrosamiento retiniano ni pérdida del contorno foveolar.*



**Figura 34:** Paciente con EMS y la presencia de anomalías cistoides intrarretinianas en la capa nuclear externa y/o plexiforme externa sin la presencia de engrosamiento retiniano ni pérdida del contorno foveolar.



**Figura 35:** Paciente con EMS y la presencia microquistes intrarretinianos en la capa nuclear externa y/o plexiforme externa sin la presencia de engrosamiento retiniano ni pérdida del contorno foveolar.



### 3. ANÁLISIS BIVARIANTE:

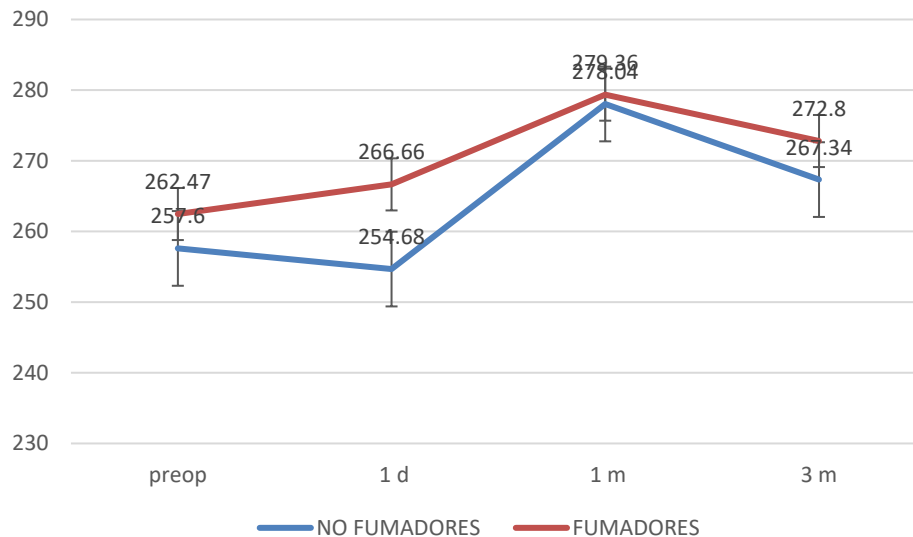
#### 3.1 Tabaquismo

En la análisis bivalente se estudió la posibilidad de encontrar una relación entre el desarrollo de EMS en pacientes con antecedentes conocidos de tabaquismo activo y en pacientes que no tenían hábito tabáquico. Se encontraron 15 pacientes con hábito tabáquico activo (8.62 %) y 150 no fumadores (86.21%). El EMC prequirúrgico en pacientes no fumadores fue de 257.6 ( $\pm$  20.77) micras y el EMC prequirúrgico de los pacientes fumadores fue de 262.47 ( $\pm$ 16.96) micras. Tras realizar un Test de Wilcoxon en la muestra estudiada, se demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre fumadores y no fumadores en la evolución del EMC ni en el desarrollo posterior de EMS excepto al día siguiente de la cirugía.

**Tabla 8:** Evolución del EMC en pacientes con hábito tabáquico activo y pacientes sin antecedentes de tabaquismo.

	NO FUMADORES		FUMADORES		
	media	ds	media	ds	p valor
EMC preQ	257.6	20.77	262.47	16.96	0.32
EMC 1 d	254.68	19.89	266.66	12.00	0.03*
EMC 1 m	278.04	47.80	279.36	21.11	0.19
EMC3 m	267.34	20.47	272.80	16.78	0.21

\*p<0.05      EMC=  $\mu$ m



**Figura 36:** Comparativa en el EMC entre fumadores y No fumadores en el tiempo posquirúrgico.

### 3.2 Diabetes

En el análisis bivalente se comparó la relación entre pacientes diabéticos sin antecedentes de EMD, excluyéndose a aquellos pacientes que presentaban quistes o aumento de EMC macular previo a la cirugía de cataratas o un grado de retinopatía diabética que provocara EMD, con los pacientes no diabéticos que no presentaran alteraciones maculares. Se encontraron 29 pacientes con DM conocida (16.67 %) y 142 pacientes sin antecedentes de diabetes (81.61%). El EMC prequirúrgico en pacientes no diabéticos fue de 258.00 ( $\pm 20.29$ ) micras, y el EMC prequirúrgico en los pacientes diabéticos fue de 258.75 ( $\pm 21.78$ ) micras.

Se valoró el EMC al día siguiente de la intervención de cataratas sin complicaciones, encontrando que el EMC al día siguiente de la cirugía en pacientes no diabéticos fue de 254.76 ( $\pm 19.66$ ) micras, y el EMC al día siguiente de la cirugía en los pacientes diabéticos fue de 260.44 ( $\pm 18.76$ ) micras, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas,  $p=0.32$ .

Se valoró el EMC al mes de la cirugía de cataratas sin complicaciones, encontrando que el EMC al mes siguiente de la cirugía en pacientes no diabéticos fue de 275.94 ( $\pm 38.46$ ) micras, y el EMC al mes de la cirugía en los pacientes diabéticos

fue de 287.76 ( $\pm 71.18$ ) micras, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas,  $p = 0.85$ .

Por último se valoró el EMC a los tres meses de la cirugía de cataratas sin complicaciones, encontrando que el EMC a los tres meses de la cirugía en pacientes no diabéticos fue de 267.09 ( $\pm 20.02$ ) micras, y el EMC a los tres meses de la cirugía en los pacientes diabéticos fue de 271.92 ( $\pm 20.93$ ) micras, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas,  $p = 0.29$ .

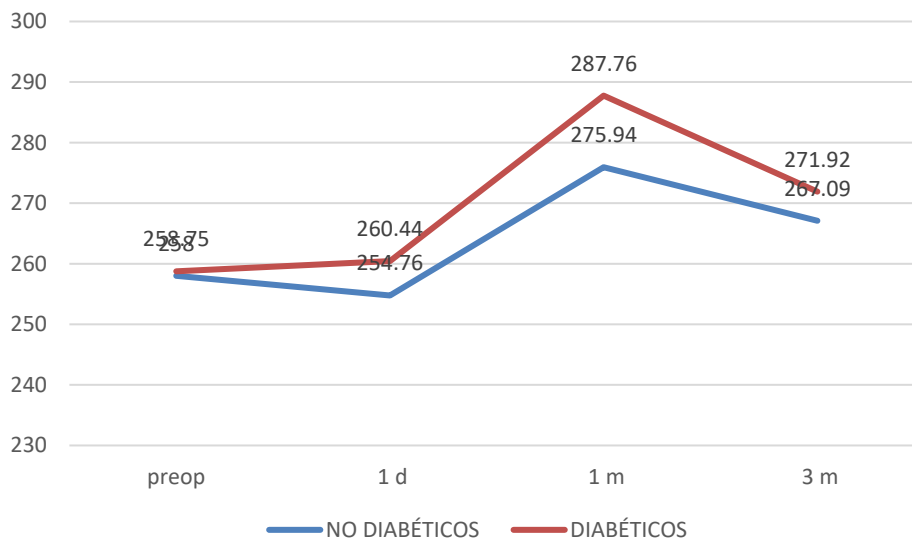
Tras realizar un Test de Wilcoxon en la muestra estudiada no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de desarrollo de EMS entre ambos grupos de estudio ( $p > 0.05$ ) al día siguiente, al mes y a los tres meses de la cirugía de cataratas sin complicaciones.

**Tabla 9:** Evolución del EMC entre pacientes diabéticos y pacientes no diabéticos.

	NO DIABÉTICOS		DIABÉTICOS		p valor
	media	ds	media	ds	
EMC preop	258.00	20.29	258.75	21.72	0.92
EMC 1 d	254.76	19.66	260.44	18.76	0.32
EMC 1 m	275.94	38.46	287.76	71.18	0.85
EMC 3 m	267.09	20.02	271.92	20.93	0.29

\* $p < 0.05$

EMC =  $\mu\text{m}$



**Figura 37:** Comparación en el EMC entre Diabéticos-No diabéticos según tiempo postquirúrgico

### 3.3 Grados de dureza de la catarata

En el análisis bivalente también estudiamos la posible relación entre la dureza del núcleo de la catarata y el desarrollo de EMS. Para categorizar el grado de dureza de la catarata se utilizó el Lens Opacity Classification System III (LOCS). En los pacientes que presentaban catarata nuclear (CN) se clasificó de 1-5 en función de la dureza de la catarata. A su vez fueron divididos en catarata grado 1 (CN1-CN2), catarata grado 2 (CN3) y catarata grado 3 (CN4-CN5).

Tras evaluar la muestra mediante el Test de Kruskal-Wallis se encontró que los grados de dureza de la catarata no producen diferencias estadísticamente significativas en el EMC medido mediante OCT, a pesar de que los grados de mayor dureza presentan un mayor grosor foveal a los tres meses de la intervención. Así encontramos que el EMC a los 3 meses de la intervención en cataratas grado 1 (CN1-CN2), fue de  $262,80 \pm 21,45$  micras, que el EMC a los 3 meses de la intervención en cataratas grado 2 (CN3) fue de  $267,58 \pm 19,64$  micras, y que EMC a los 3 meses de la intervención en cataratas grado 3 (CN4-CN5) fue de  $275,37 \pm 19,41$  micras, con una  $p = 0,13$

**Tabla 10:** Evolución del EMC en los diferentes grados de dureza del núcleo de la catarata:

	GRADO 1 (1-2)		GRADO 2 (3)		GRADO 3 (4-5)		p valor
	media	ds	media	ds	media	ds	
<b>EMC pre</b>	258,21	19,04	256,89	20,78	261,21	22,59	0,76
<b>EMC 1 d</b>	256,92	19,89	254,66	19,40	258,64	20,86	0,89
<b>EMC 1 m</b>	268,27	25,56	280,72	52,73	277,42	24,66	0,44
<b>EMC 3 m</b>	262,80	21,45	267,58	19,64	275,37	19,41	0,13

p<0.05    EMC=μm

### 3.4 Tipos de catarata:

En el análisis bivalente también estudiamos la posible relación entre el tipo de catarata y el desarrollo de EMS. El tipo de catarata más frecuente fue la nuclear que se encontró en 124 pacientes (71.26%), seguido de la catarata cortical que se encontró en 27 pacientes (15.52%) y la catarata subcapsular, encontrada en 22 pacientes (12.64 %).

Tras evaluar la muestra mediante el Test de Kruskal-Wallis se encontró que el tipo de catarata afecta significativamente al EMC encontrado al día siguiente de la cirugía. Así encontramos que el EMC medido en micras mediante OCT al día siguiente de la intervención fue en cataratas corticales de  $249,89 \pm 13,03$  micras, en catarata nucleares el EMC al día siguiente de la intervención fue de  $254,82 \pm 19,36$  micras, y en cataratas subcapsulares posteriores fue de  $268,28 \pm 23,71$  micras, con una  $p = 0.05$ .

En cambio estos resultados no se confirman en la valoración del espesor macular al mes y a los tres meses de la intervención, que no encontramos significación estadística (EMC al mes de la intervención ( $p=0.48$ ) y a los tres meses de la cirugía ( $p=0.82$ ), respectivamente.

Con todo lo anterior podemos exponer que en el análisis bivalente de la muestra estudiada no podemos concluir que el tipo de catarata, sea cortical, nuclear o subcapsular posterior tenga relación con el aumento del EMC tras cirugía de catarata no complicada.

**Tabla 11:** Evolución del EMC en los diferentes tipos de cataratas.

	<b>CORTICAL</b>		<b>NUCLEAR</b>		<b>SUBCAPSULAR</b>		p valor
	media	ds	media	ds	media	ds	
<b>EMC pre</b>	258,59	19,70	255,94	20,73	266,77	19,83	0,10
<b>EMC 1 d</b>	249,89	13,03	254,82	19,36	268,28	23,71	*0,05
<b>EMC 1 m</b>	273,09	19,18	275,20	39,51	299,10	81,75	0,48
<b>EMC 3 m</b>	267,53	15,96	267,26	20,26	271,84	24,91	0,82

\*p<0.05                      EMC=μm

### 3.5 Otros factores implicados en el desarrollo de quistes intrarretinianos :

Se compararon diferentes factores que pudieran estar implicados en el desarrollo de EMS entre los pacientes que no presentaron quistes y los pacientes que sí presentaron quistes tras la cirugía de cataratas sin complicaciones. Entre estos factores se encontraba la presión intraocular previa a la cirugía, la edad, la glucemia basal, la agudeza visual prequirúrgica, la dureza de la catarata, la energía y tiempo de ultrasonido y el antecedente de glaucoma.(Tabla 12)

**Tabla 12:** Factores implicados en el desarrollo de quistes intrarretinianos

	<b>No quistes</b>	<b>Sí quistes</b>	<b>P valor</b>
<b>PIO previa</b>	14 (5)	14.5 (5)	0.15
<b>Edad</b>	70 (12.5)	69.5 (11)	0.97
<b>Glucemia</b>	97 (20)	93 (14)	0.32
<b>AV previa</b>	0.30 (0.15)	0.40 (0.10)	0.23
<b>EMC previo</b>	<b>256.81±20.08</b>	<b>267.17±20.79</b>	<b>&lt;0.05*</b>
<b>Dureza</b>	3.26±0.71	3.3±0.75	0.83

### 3.5.1 Presión intraocular (PIO):

Entre los factores implicados en el desarrollo de EMS se ha estudiado la presión intraocular prequirúrgica como un posible factor de riesgo. Para ello se ha valorado la PIO medida mediante tonometría de aire en los pacientes incluidos en el estudio.

En los pacientes que no han desarrollado quistes intrarretinianos se encontraron una cifras de PIO de  $14 \pm 5$  mmHg similar a las cifras encontradas en los pacientes que han desarrollado quistes intrarretinianos, que ha sido de  $14.5 \pm 5$  mmHg, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas  $p= 0.15$ , entre los dos grupos.

*Tabla 12a: Relación entre la presión intraocular y la presencia de quiste intrarretinianos.*

	No quistes	Sí quistes	P valor
PIO Preop (mmHg)	$14 \pm 5$	$14.5 \pm 5$	$p= 0.15$

Además se ha estudiado las diferencias en los valores presión intraocular en los pacientes a lo largo del estudio, medido mediante tonometría de aire. Se han encontrado cifras de PIO previa a la intervención quirúrgica de  $13.75 \pm 3.17$  mmHg, que al día siguiente de la intervención ascendieron a  $17.18 \pm 4.36$  mmHg. Al mes de la intervención la cifras de PIO media fueron de  $11.72 \pm 2.99$  mmHg, y las cifras de PIO a los tres meses de la intervención fueron de  $13.17 \pm 2.56$  mmHg.

### 3.5.2 Edad:

Otro de los factores analizados en el estudio fue la edad de los sujetos que conformaban el estudio y su relación con el desarrollo de quistes intrarretinianos valorados mediante OCT estructural. Se ha encontrado que la edad en los pacientes que no han desarrollado quistes intrarretinianos fue de  $70 \pm 12.5$  años, comparado con los pacientes que han desarrollado quistes intrarretinianos que fue de  $69.5 \pm 11$  años, sin haber encontrado diferencias estadísticamente significativas  $p= 0.97$ , con lo que se demuestra que la edad previa a la cirugía de catarata no es un factor que se relacione con el EMS.

**Tabla 12b:** Relación entre la edad y la presencia de quiste intrarretinianos.

	No quistes	Sí quistes	P valor
<b>Edad (años)</b>	70 ± 12.5	69.5 ± 11	p= 0.97

### 3.5.3 Glucemia:

Se ha evaluado en los pacientes que conformaban el estudio la posible relación entre los niveles de glucemia medida en mg/dl en la analítica prequirúrgica y el desarrollo posterior de quistes intrarretinianos tras la cirugía de cataratas. En los pacientes que no han desarrollado quistes intrarretinianos se han encontrado una glucemia media de 97 ±20 mg/dl, comparado con la cifras encontradas en los pacientes que han desarrollado quistes intrarretinianos, que fue de 93 ±14 mg/dl, sin haberse encontrado diferencias estadísticamente significativas p= 0.32.

**Tabla 12c:** Relación entre la glucemia y la presencia de quiste intrarretinianos.

	No quistes	Sí quistes	P valor
<b>Glucemia preop (mg/dl)</b>	97 ± 20	93 ± 14	p= 0.32

### 3.5.4 Agudeza visual prequirúrgica:

A su vez se ha estudiado las diferencias en la agudeza visual (AV) prequirúrgica, valorada mediante el test de Snellen medido en escala decimal a una distancia de 6 metros, y su relación con el desarrollo de quistes intrarretinianos valorada mediante OCT. En los sujetos estudiados se ha encontrado que en los pacientes que no han desarrollado quistes intrarretinianos la AV prequirúrgica fue de 0.30 (±0.15) comparado con los pacientes que han desarrollado quistes intrarretinianos, donde la AV prequirúrgica fue de 0.40± 0.10. Este factor tampoco ha presentado diferencias estadísticamente significativas p= 0.23.



**Tabla 12d:** Relación entre la agudeza visual prequirúrgica y la presencia de quiste intrarretinianos

	No quistes	Sí quistes	P valor
AV preop	0.30 ±0.15	0.40± 0.10	p= 0.23

### 3.5.5 Dureza de la catarata:

Entre los factores implicados en el desarrollo de EMS además se ha estudiado el grado de dureza de la catarata, medida según escala LOCS III, y su relación con el desarrollo de quistes intrarretinianos. Como se ha comentado anteriormente tras evaluar la muestra mediante el Test de Kruskal-Wallis se encontró que los grados de dureza de la catarata no producen diferencias estadísticamente significativas en el EMC medido mediante OCT, a pesar de que los grados de mayor dureza presentan un mayor grosor foveal a los tres meses de la intervención.

Así se ha encontrado que en los pacientes que no han desarrollado quistes intrarretinianos la dureza de la catarata según escala LOCS III fue de 3.26 ( $\pm 0.71$ ) comparado con los pacientes que han desarrollado quistes, en los que la dureza de la catarata según escala LOCS III fue de 3.3 ( $\pm 0.75$ ). Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas  $p= 0.83$ .

Con los datos anteriormente expuestos podemos concluir que en nuestro estudio la dureza de la catarata previa a la cirugía de, medida según escala LOCS III, no se relaciona con el aumento del EMC ni con el desarrollo de quistes intrarretinianos tras la facoemulsificación no complicada.

**Tabla 12e:** Relación entre la dureza de la catarata y la presencia de quiste intrarretinianos

	No quistes	Sí quistes	P valor
<b>Dureza catarata*</b>	3.26 ( $\pm 0.71$ )	3.3 ( $\pm 0.75$ )	p= 0.83

\* escala LOCS III

### 3.5.6 EMC prequirúrgico:

Como datos más relevantes en el análisis bivalente, cabe destacar que se valoró la presencia de quistes intrarretinianos medidos por OCT cirrus en el primer día, primer mes y tres meses después de la cirugía, encontrado un 10.34% de pacientes, 18 casos, con quistes en alguno de los controles.

De estos 18 casos en los que se demostraron quistes, el 8.62 % de los casos, presentaron quistes intrarretinianos en el control del primer mes, y 3 casos, el 1,72% presentaron quistes al tercer mes de la cirugía.

En nuestro estudio el EMC prequirúrgico, medido mediante OCT Zeiss-Cirrus, en los pacientes que no han desarrollado quistes intrarretinianos fue de 256.81 ( $\pm 20.08$ ) micras comparado con los pacientes que han desarrollado quistes que fue de 267.17 ( $\pm 20.79$ ) micras con una diferencia estadísticamente significativas  $p < 0.05$ .

Entre los pacientes que presentaron quistes intrarretinianos en el estudio y los que no presentaron quistes se encontró una diferencia estadísticamente significativa  $p \leq 0.05$  en el EMC previo a la cirugía (EMC 256.81 $\pm 20.08$  en pacientes que no desarrollaron quistes intrarretinianos frente a EMC previo de 267.17  $\pm 20.79$  en los pacientes que desarrollaron quistes intrarretinianos tras la cirugía). Este fue la única variable estudiada en el análisis bivalente que presentó una diferencia estadísticamente significativa,  $p \leq 0.05$ .

La hipótesis de nuestra investigación era que el EMC preoperatorio, medido mediante OCT en micras, por encima de un valor por determinar es un factor de riesgo para el desarrollo de EMS en pacientes sometidos a cirugía de catarata no complicada. Tras realizar nuestro estudio hemos confirmado que los sujetos que

presentaron quistes a los largo del estudio presentaban valores de EMC previos a la cirugía mayores que los pacientes que no desarrollaron quistes ( $267.17 \pm 20.79$  micras los que presentaban quistes vs.  $256.81 \pm 20.08$  micras los que no desarrollaron quistes).

### 3.5.7 Energía y tiempo de ultrasonido:

Otro de los factores que se han estudiado en este trabajo ha sido la relación entre la energía utilizada en la facoemulsificación, que se mide en el dispositivo Centurión mediante la CDE (cumulative dissipated energy), y el desarrollo de quistes intrarretinianos.

La CDE es un valor que el dispositivo de facoemulsificación comunica automáticamente, y que está basado en el tipo de facoemulsificación realizada, torsional o longitudinal, en el tiempo total de facoemulsificación, en el tiempo total de US, en el volumen de fluido utilizado y el tiempo de aspiración.

En nuestra muestra encontramos la CDE media no ajustada al tipo de catarata fue de  $6.76 \pm 6.31$ . Siendo de  $4.50 \pm 0.67$  en cataratas grado 2 (CN3), y de  $27.7 \pm 7.10$  en cataratas grado 3 (CN4-CN5), respectivamente. Además no se encontró diferencias significativas en la energía de ultrasonido utilizada entre la cirugía de los pacientes, presentaran o no quistes intrarretinianos.

**Tabla 13:** Relación entre la CDE y los cambios en el espesor macular central

<b>Espesor macular (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Coef de correlac*</b>	<b>P valor</b>
<b>EMC central</b>	0.3	0.14
<b>EMC paracentral</b>		
Superior	0.2	0.42
Inferior	0.42	0.7
Temporal	0.1	0.58
Nasal	0.17	0.38
<b>EMC periférico</b>		
Superior	0.2	0.36
Inferior	0.1	0.94
Temporal	0.02	0.71
Nasal	0.2	0.38
<b>Volumen (<math>\mu\text{m}^3</math>)</b>	0.2	0.41

\*Coef de Spearman

#### 4. MODELO REGRESIÓN LINEAL PREDICTOR DE LA AGUDEZA VISUAL CORREGIDA AL MES DE CIRUGÍA NO COMPLICADA DE CATARATA

Se ha propuesto un modelo de regresión lineal que relaciona la agudeza visual no corregida al mes de la cirugía con el EMC y la edad del paciente. Como variable dependiente se ha tomado la agudeza visual corregida al mes de la cirugía de cataratas sin complicaciones.

**Tabla 14:** Modelo de regresión lineal. Coeficientes y validación del modelo

Variable dependiente: Agudeza visual corregida al mes de cirugía de cataratas .

Coeficientes	$\beta$	Error.Std.	t valor	Pr(> t )
<b>Constante</b>	1.37	0.11	12.67	< 2e-16 ***
<b>EMC 1mes</b>	-0.01	0.00	-5.14	0.000000102 ***
<b>Edad</b>	-0.002	0.00	-5.39	0.000000412 ***

Signif. marcas: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

F-statistic: 27.91 p-valor: 4.945e-11

R<sup>2</sup>: 0.2712 R<sup>2</sup>ajustada=0.26

Explica el 26% de la variabilidad de la AV corregida postcirugía

Se cumplen los criterios de validación del modelo lineal de homocedasticidad ( test de Breusch-Pagan p=0.3376 y test de normalidad Shapiro-Wilk de los residuos p=0.07)

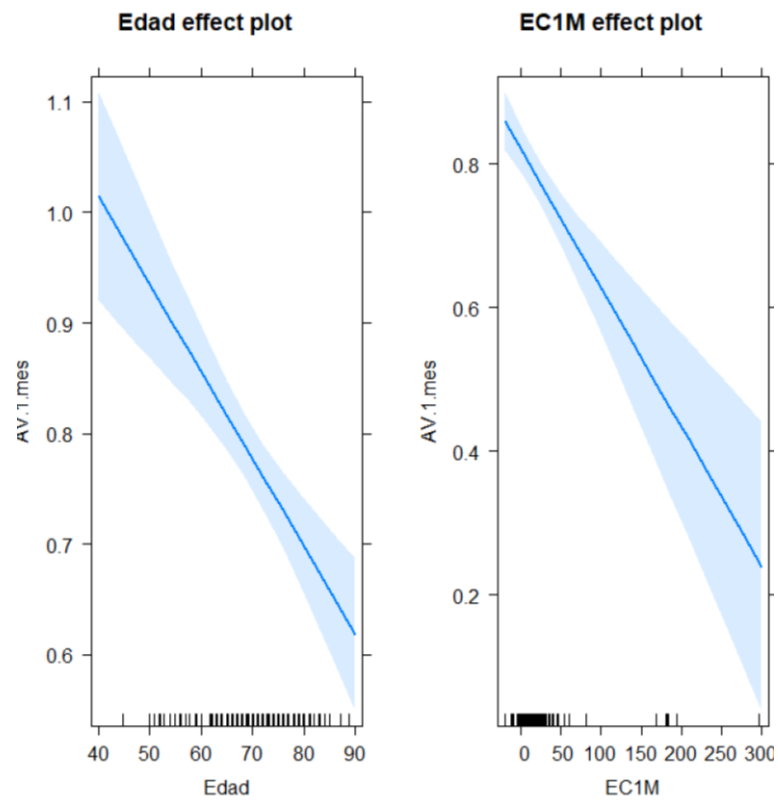
El modelo se expresaría:

$$AV \text{ 1 m postop} = 1.37 - 0.01EMC1m \text{ postop} - 0.002Edad$$

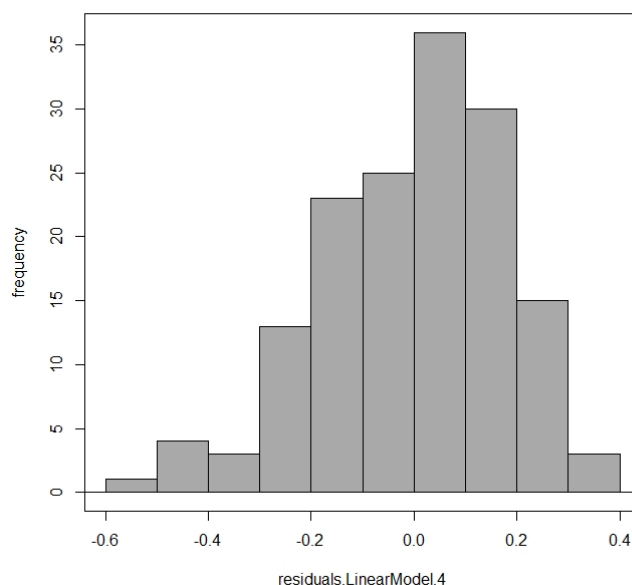
Con este modelo podemos concluir que la AV al mes del postoperatorio de cirugía de catarata decrecerá un 1% con cada micra de aumento del EMC en relación al EMC preoperatorio y 0,2% por año de edad.

A continuación se muestran las gráficas de histogramas de residuos y análisis gráfico de linealidad de cada variable del modelo.

**Figura 38:** *Relación lineal de la variable dependiente con las variables independientes del modelo.*



**Figura 39:** Histograma de los residuos del modelo lineal



## 5. MODELO LOGÍSTICO BINARIO DE LA PRESENCIA DE EDEMA MACULAR QUÍSTICO TRAS UN MES DE CIRUGÍA NO COMPLICADA DE CATARATA

El modelo logístico binario se ha propuesto para predecir la presencia de quistes intrarretinianos tras la facoemulsificación en pacientes sin factores de riesgo conocidos. La variable dependiente fue la presencia de quistes intrarretinianos después de un mes de la cirugía de cataratas sin complicaciones valorado mediante OCT Zeiss-Cirrus por el investigador principal.

**Tabla 15:** Modelo logístico binario de la presencia de quistes intrarretinianos después de 1 mes de la cirugía de cataratas.

	$\beta$	Odd ratio	Std. Error	Z valor	Pr(> z )
<b>Constante</b>	-13.60		3.93	-3464.00	0.00
<b>EMC preop</b>	0.04	1.04	0.01	2969.00	0.00

P<0.05 Hosmer-Lemeshow test p=0.35

La correlación entre el EMC preoperatorio y la presencia de quistes intrarretinianos después de 1 mes de la facoemulsificación sin complicaciones fue estadísticamente significativa, y la odd ratio fue de 1.04, significando que el riesgo de desarrollar quistes intrarretinianos al mes de la cirugía de cataratas sin complicaciones aumentaba un 4% por cada micra de incremento del EMC prequirúrgico.

La curva ROC encontró una buena calibración (AUC 0.76). Fueron correctamente diagnosticados el 90.91% de los quistes intrarretinianos postquirúrgicos. El test de Hosmer-Lemeshow fue estadísticamente no significativo ( $p = 0.35$ ), lo que indica una buena calibración del modelo. El punto de corte calculado de la curva ROC fue de 260.50 micras, con una sensibilidad del 86.7% y una especificidad de 58.9%. El EMC fue categorizado en función de este punto de corte. (Tabla 16)

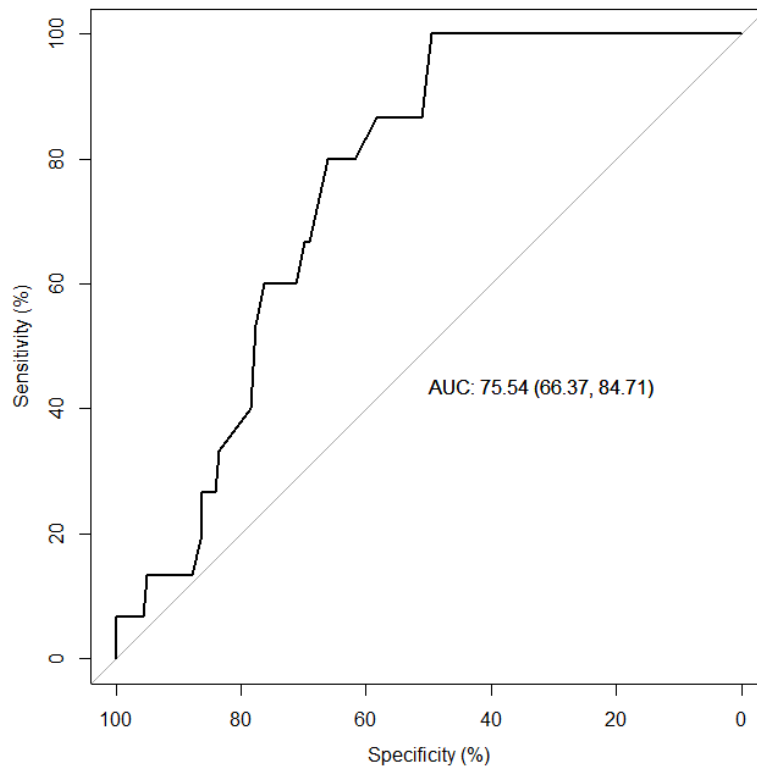
**Tabla 16:** Modelo logístico binario de la presencia de quistes intrarretinianos tras un mes de la cirugía de catarata con categorización del EMC preoperatorio.

	$\beta$	Exp( $\beta$ )(OR)	Error Std.	z valor	Pr(> z )
<b>Constante</b>	-3,70	0,03	0,72	-5,17	0,00*
<b>EMC preop &gt;260.5<math>\mu</math>m</b>	2,21	9,08	0,78	2,83	0,00*

\* $p < 0.05$  Exp  $\beta$  = odd ratio Hosmer-Lemeshow Test  $p = 1$

Categorizada la variable en relación a este valor EMC preoperatorio > 260.5 micras, la odd ratio fue de 9.08. Esto quiere decir que la probabilidad de desarrollar quistes intrarretinianos al mes de la cirugía de cataratas sin complicaciones fue 9.08 veces mayor en los pacientes que presentaban en EMC prequirúrgico mayor de 260.5 micras.

**Figura 40:** Curva ROC del modelo de regresión logística binaria.





## **DISCUSIÓN**

De acuerdo con las estimaciones de la OMS en el años 2010 285 millones de personas del mundo sufrían discapacidad visual y 39 millones de ellas eran ciegas, presentando el 80% de los casos causas evitables de discapacidad visual. Las dos principales causas de discapacidad visual en el mundo son los errores de refracción no corregidos (42%) y las cataratas (33%). Para reducir estos niveles de discapacidad visual evitable la OMS propuso un plan de acción mundial 2014-2019 con el objetivo de reducir la prevalencia de la discapacidad visual evitable en un 25% para 2019 con respecto al valor de referencia de 2010. Para alcanzar este objetivo, entre otros aspectos es necesario aumentar tanto la tasa como la cobertura de la cirugía de cataratas a nivel mundial [159].

La técnica actual y globalmente extendida para la cirugía de cataratas se denomina facoemulsificación, que fue introducida por Kelman en 1967, y que consiste en la fragmentación del núcleo de la catarata a través de pequeñas incisiones y emulsificación de los fragmentos a través de un sonda ultrasónica que aspira y extrae el material. Posteriormente se introduce una lente intraocular en el saco capsular. Al realizarse la cirugía a través de incisiones pequeñas, 2.2 mm en los dispositivos actuales, la incidencia de complicaciones como en edema de la retina secundario a la cirugía es cada vez menor.

El edema macular pseudofáquico es la causa más frecuente de disminución de agudeza visual tras la cirugía de cataratas y es conocido de manera clásica como Síndrome de Irvine-Gass. Se caracteriza por un engrosamiento retiniano a nivel de la mácula, asociado a cambios quísticos que suelen aparecer en las capas plexiforme externa y nuclear externa de la retina.

Estos cambios quísticos se producen porque manipulación quirúrgica en el proceso de facoemulsificar y aspirar el cristalino en la cirugía de catarata origina un aumento en la liberación de mediadores inflamatorios en la cámara anterior que provoca una daño en la barrera hematoacuosa que a su vez libera diferentes mediadores inflamatorios a la cámara vítrea. Los mediadores inflamatorios en cámara vítrea originan un daño en la barrera hemoretiniana que originan una aumento de fluido en las capas externas de la retina, acompañado de una disminución de la densidad vascular en el plexo capilar superficial y sobre todo en el plexo capilar profundo , que provoca una disminución en la capacidad de reabsorción de la retina.

El EMS se diagnostica por la disminución no esperada de la AV tras la cirugía de cataratas y por la presencia de cavidades quísticas en la mácula, diagnosticadas a través de la angiografía fluoresceínica en la que se objetiva una fuga de colorante a nivel macular con el característico patrón petaloide. En la actualidad, el diagnóstico mediante angiografía fluoresceínica ha sido sustituido por la OCT, que es una técnica diagnóstica que presenta una sensibilidad y especificidad similar a la angiografía pero que tiene la ventaja que permite realizar el diagnóstico de manera no invasiva. El EMS se diagnostica al objetivarse la presencia de quistes en las capas externas de la mácula a través de la OCT.

Mediante OCT se pueden determinar tres patrones clásicos en el diagnóstico de EMS, un primer patrón que se caracteriza por presentar cambios cistoides en la capa nuclear externa con o sin afectación de plexiforme externa y con o sin fluido subretiniano con la consiguiente distorsión del contorno foveal, un segundo patrón caracterizado por la presencia de engrosamiento difuso de la retina con alteración en el contorno foveal sin la presencia de quistes intraretinianos, y un tercer patrón caracterizado por la presencia de anomalías cistoides intrarretinianas sin la presencia de engrosamiento retiniano ni pérdida del contorno foveolar .

Se han identificado algunos factores que aumentan el riesgo de desarrollar EMS y entre ellos destacan la diabetes mellitus, uveítis, oclusión venosa retiniana previa, membrana epiretiniana, vitrectomía, uso de fármacos antiglaucomatosos y rotura capsular posterior. Todos estos factores por si mismos aumentan el riesgo de desarrollar edema tras la facoemulsificación, siendo la presencia previa a la cirugía de MER el factor de mayor riesgo.

Se ha especulado con la posibilidad de que el aumento del EMC, objetivado mediante OCT, por encima de un valor por determinar podría ser un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de EMS en pacientes sin otros factores de riesgo conocidos que no presenten complicaciones en la cirugía de cataratas.

Para demostrar esta hipótesis hemos querido realizar un estudio en el que hemos incluido a pacientes que acudieron al servicio de Oftalmología del Hospital de Poniente, desde Noviembre de 2017 a Diciembre de 2018, y que fueron incluidos en lista de espera para cirugía de cataratas y en los que se pudiera objetivar el EMC prequirúrgico mediante OCT. Fueron excluidos los pacientes con factores de riesgo para

el desarrollo de EMS previamente conocidos y aquellos pacientes que presentaron complicaciones intraoperatorias.

Se recogieron múltiples variables de la historia clínica, entre los que destacaban los antecedentes personales, el tipo y dureza de la catarata y los niveles de glucemia en sangre. El análisis tomográfico se realizó mediante Zeiss-Cirrus HD (programa macular cube 512 x 128) en el que se valoró el EMC y la presencia o ausencia de quistes intrarretinianos o subretinianos en todos sus cortes. El análisis tomográfico de este estudio se ha realizado mediante la OCT Zeiss-Cirrus HD, que está constituida por la combinación de una OCT de dominio espectral con un sistema de funduscopia de láser confocal. En nuestro caso se ha elegido el programa de exploración de cubo macular 512 x 128, en el que se realizan 128 líneas de escáner formados por 512 escáneres tipo A. En todos los pacientes incluidos se obtuvieron imágenes con una calidad mayor de 7 sobre 10.

Se realizó un seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio al día siguiente de la intervención, al mes y a los tres meses de la cirugía, donde se recogieron los valores de EMC medido mediante OCT, la presencia o ausencia de quistes, la agudeza visual y la presión intraocular. El objetivo principal del estudio era demostrar que en pacientes sin factores de riesgo conocidos, que no desarrollen complicaciones mayores tras la cirugía de cataratas, el espesor macular prequirúrgico, medido mediante OCT en micras, es un factor de riesgo para el desarrollo postquirúrgico de EMS.

Entre los objetivos secundarios de nuestro estudio se encontraba el análisis de los factores demográficos, clínicos y oftalmológicos (funcionales y estructurales) en pacientes con EM tras cirugía de cataratas no complicada. En el análisis de los datos encontramos que en nuestro trabajo 173 pacientes concluyeron el estudio. La edad media fue 69.6 años  $\pm 9.25$  y el 56.9% eran mujeres. La agudeza visual previa a la cirugía fue de 0.32 ( $\pm 0.16$ ) y el tipo de catarata más frecuente fue la catarata nuclear (71.3%) con una dureza media de 3.26 ( $\pm 0.7$ ) y predominio de ojo derecho 52.87%. Al estudiar la presión intraocular previa los valores encontrados fueron de 13.74  $\pm 3.16$  mmHg. El 3.45 % de los pacientes presentaba antecedentes de glaucoma y no estaban en tratamiento con prostaglandinas en el momento del estudio.

En todos los pacientes se valoró la glucemia prequirúrgica con un valor medio de 99.8 ( $\pm 16.7$ ) mg/dl y en los diabéticos, que en la muestra estudiada representaban

el 16.67% de los pacientes, se midió la Hemoglobina glicosilada (Hb A1c) que presentó unos valores medios de 6.6 ( $\pm 1.23$ ) %.

Respecto a la prevalencia de EMS en este estudio se ha valorado la presencia de quistes intraretinianos medidos por OCT cirrus en el primer día, primer mes y tres meses después de la cirugía, encontrando un 10.34% de pacientes, 18 casos, con quistes en alguno de los controles. Esta prevalencia es sensiblemente mayor que la publicada por Grzybowski A [79] en la que, basado en estudios con una gran cohorte de casos, comunica unas cifras de 0.22 a 3.3 %, en pacientes sin complicaciones quirúrgicas ni factores de riesgo conocidos.

Estas diferencias están originadas, en nuestra opinión, por el diferente criterio diagnóstico de EMS en cada tipo de estudio. Como es sabido hasta la fecha no existe un criterio universalmente aceptado para el diagnóstico de EMS aunque la mayoría de los estudios actuales se basan en el diagnóstico clínico y en el diagnóstico mediante OCT. Muchos estudios han definido EMS como el aumento del EMC por encima de un punto de corte establecido, un 10 ó un 20% de aumento de EMC, por lo que los estudios son difícilmente comparables.

Con el objetivo de establecer un criterio diagnóstico estandarizado y reproducible, tras realizar un estudio de 1002 pacientes diabéticos sometidos a cirugía de cataratas, Yang establece el diagnóstico de EMS como el aumento del 40% del EMC junto a la disminución del 20% de la sensibilidad macular medida mediante microperimetría, encontrando una prevalencia de 3.2% en diabéticos [10]. En 2016 Yoon realizó un estudio retrospectivo de 316 casos, en los que se incluían pacientes con MER previo y DM, y en los que la 197 fueron tratados con AINES tópicos y 147 no fueron tratados con AINES. En el artículo se diferenciaba entre lesiones maculares quísticas y edema macula microquístico diagnosticados mediante OCT Heidelberg, encontrando una prevalencia de 6,39% de pacientes con quistes.

En nuestro trabajo la prevalencia presenta unos niveles similares aunque discretamente superiores a los comunicados previamente, debido a los estrictos criterios que hemos utilizado en el diagnóstico de EMS. En nuestro estudio se ha valorado la presencia de quistes con el patrón típico de cambios cistoides en la capa nuclear externa con o sin afectación de la capa plexiforme externa y con o sin fluido subretiniano como el factor más determinante en la práctica clínica en la disminución

de agudeza visual postoperatoria. Como el objetivo principal del estudio era determinar si el aumento del EMC prequirúrgico a partir de un valor determinado era un factor de riesgo para el desarrollo de EMS, no se ha establecido el diagnóstico de EMS por el aumento del EMC respecto al valor prequirúrgico a partir de un porcentaje arbitrario. Además en nuestro trabajo tampoco se administraron AINES en el preoperatorio como profilaxis, lo que sí se realizó en diferentes trabajos. Por todos estos motivos en nuestra serie la prevalencia de EMS fue de 10.34%.

Se han comunicado múltiples estudios que demuestran que el EMC, tras la cirugía cataratas sin complicaciones, aumenta en la mayoría de los pacientes. Nicholas en 2006 realizó un estudio prospectivo para valorar el efecto de los AINES orales en el EMS encontrando que 6 de 62 ojos (9,67%) presentaron un aumento del EMC del 20 % al día siguiente de la cirugía, a la semana y/o a las 6 semanas [160]. Observaciones similares encuentra Perente que en 2007 realizó un estudio prospectivo en 102 ojos en los que encontró un aumento del EMC a la semana al mes y/o a los 3 meses de la cirugía. El EMC disminuyó en el primer día tras la cirugía ( $202.4 \pm 25.9$  preoperatorio,  $200.4 \pm 26.1$  postoperatorio) [161].

Se han realizado estudios más modernos en lo que se confirman los datos de estudios previos. Kusbeci en 2012 realizó un estudio prospectivo de 88 ojos en los que midió OCT y AFG con un EMC previo a la cirugía de 255.58 micras, encontrando un 5.5 % de casos con EMS diagnosticado mediante OCT, y un aumento del EMC a la semana, 4 semanas, 12 semanas y 24 semanas (24). Chaudhary en 2015 realizó un estudio prospectivo con 200 ojos, 100 utilizando microincisión y 100 usando incisión esclerocorneal, encontrando un aumento del EMC desde el día 1 hasta los 3 meses, con una incidencia de EM de 1.5% [162].

En nuestro estudio se confirman los datos previamente publicados ya que encontramos que operados de cataratas sin complicaciones tenían un EMC previo de 257.75 ( $\pm 20.60$ ) micras medido mediante OCT cirrus, que en el primer día tras la cirugía se producía un descenso en el EMC medio 255.61 ( $\pm 19.56$ ) micras. Es interesante señalar que en la mayoría de los estudios publicados se comunica un aumento del EMC al día siguiente de la cirugía de cataratas, aunque en el estudio de Perente [161] al igual en el nuestro se objetiva un descenso no significativo en el EMC. En las siguientes revisiones también se confirma el aumento del EMC. Así observamos

que al mes de la cirugía de catarata sin complicaciones se producía un aumento de EMC medio de 277.86 ( $\pm$  45.29) micras y este aumento de espesor disminuía a los 3 meses llegando a un valor medio de EMC de 267.86 ( $\pm$ 20.17).

Con lo anteriormente expuesto podemos concluir que respecto al aumento del espesor macular tras la cirugía de catarata no complicada en nuestro trabajo encontramos resultados similares a los anteriormente publicados. Así encontramos que en la revisión realizada al día siguiente de la intervención, se produce una disminución en el en la mayor parte de los pacientes intervenidos. En cambio, observamos un importante aumento en los siguientes controles, siendo la revisión después de un mes de la cirugía la que presenta valores más elevados de EMC medido mediante OCT. En la revisión de los 3 meses los valores de EMC continúan siendo más elevados que los valores encontrados en la tomografía prequirúrgica, aunque en un menor nivel que en la revisión al mes de la cirugía, lo que confirma los datos previamente comunicados en diferentes artículos.

Respecto a la diabetes mellitus como factor de riesgo para el desarrollo de EMS Degenring realizó un estudio prospectivo de 108 ojos en los que comunica un aumento de EMC mayor de un 10 % medido con Stratus en un 22.2 % de pacientes no diabéticos y en un 33.3% de pacientes diabéticos [163]. A su vez Danni realizó un estudio post hoc usando un estudio clínico randomizado doble ciego donde se estudiaba el efecto de nuevos AINES tópicos sobre la presencia de EMS en diabéticos y no diabéticos. Se estudiaron 276 ojos en los que se valoró el EMC previo a la cirugía, y como resultados se comunicó que en pacientes no DM el EMC previo a la cirugía de cataratas fue de 271 ( $\pm$ 27.6) micras y el EMC previo a la cirugía en pacientes diagnosticados de DM fue 270.3 ( $\pm$ 24.2) micras medido mediante OCT Spectralis. En los resultados de su estudio comunican una prevalencia de EMS, diagnosticado como el aumento de un 10% del EMC tras la cirugía de cataratas junto a la disminución de la agudeza visual, de un 3.2 % en pacientes no DM y un 1.8% en pacientes con antecedentes de DM. Los autores concluyen que la diabetes por si misma sin complicaciones de polo posterior y con un óptimo control glucémico no empeora los resultados de una cirugía de cataratas sin complicaciones [49].

Entre los objetivos secundarios de nuestro trabajo se encontraba el analizar los factores clínicos de los pacientes tras someterse a cirugía de cataratas sin

complicaciones. Entre los factores clínicos más destacados se encontraba la presencia de DM. En nuestro estudio hemos sido estrictos en los criterios de inclusión ya que los pacientes con EMD y/o membrana epirretiniana estaban excluidos del trabajo. Los pacientes diagnosticados de retinopatía diabética que hubieran sido sometidos a laserterapia argón no estaban excluidos del estudio, aunque al ser un criterio de exclusión la presencia de cualquier tipo de edema macular y/o la presencia de membrana epirretiniana, en la inclusión de los pacientes no encontramos ningún caso con un nivel de retinopatía diabética moderada, o severa. Tampoco se incluyó ningún paciente diagnosticado de retinopatía diabética proliferativa. El número de pacientes diabéticos que cumplían los criterios de inclusión en el estudio representaban el 16.67% de los operados de cataratas sin complicaciones quirúrgicas.

En nuestro trabajo se confirman los datos previamente publicados respecto al riesgo de desarrollo de EMS pacientes diabéticos, ya que no encontramos una diferencia estadísticamente significativa en las variaciones del EMC prequirúrgico ni en la presencia de quistes intrarretinianos medido mediante OCT Zeiss- Cirrus en el seguimiento postoperatorio entre diabéticos y no diabéticos.

El EMC prequirúrgico fue de 258.0 ( $\pm 20.29$ ) micras en pacientes no DM vs 258.75 ( $\pm 21.72$ ) en pacientes diagnosticados de DM, sin diferencias significativas, con una  $p= 0.92$ . En la revisión que se realizó al día siguiente de la facoemulsificación sin complicaciones se encontró un EMC medido mediante OCT de 254.76 ( $\pm 19.66$ ) micras en pacientes no DM vs 260.44 ( $\pm 18.76$ ) en pacientes con DM, con una  $p=0.32$ . En la revisión realizada al mes de la cirugía, se encuentra una EMC de 275.94 ( $\pm 38.46$ ) en pacientes sin antecedentes de DM vs 287.76 ( $\pm 71.18$ ) en pacientes con diagnóstico de DM, sin encontrar de nuevo diferencias estadísticamente significativas,  $P= 0.85$ . En la última revisión realizada a los 3 meses de la facoemulsificación en pacientes diabéticos encontramos unas cifras de EMC de 267.09 ( $\pm 20.02$ ) en pacientes no DM vs 271.92 ( $\pm 20.93$ ) en pacientes con antecedentes de DM, sin encontrar de nuevo diferencias significativamente estadísticas,  $p=0.29$ .

A su vez cabe destacar que los pacientes que fueron incluidos en nuestro trabajo presentaban un excelente control glucémico. En todos los pacientes se valoró la glucemia prequirúrgica con un valor medio de 99.8 ( $\pm 16.7$ ) mg/dl. Con estos datos en nuestro trabajo se comunica que los niveles de glucemia previos a la cirugía de cataratas



no se relacionan con el desarrollo de EMS. Así encontramos que los niveles de glucemia prequirúrgico fueron similares en los pacientes que desarrollaron quistes intrarretinianos ( $93 \pm 14$  mg/dl) respecto a los que no desarrollaron quistes intrarretinianos ( $97 \pm 20$  mg/dl) con  $p= 0.32$ . Además, entre los pacientes con diagnóstico previo de DM que se incluyeron en el estudio, que en la muestra estudiada representaban el 16.67% de los pacientes, se objetivó un buen control de la enfermedad de base ya que en la analítica prequirúrgica se estudió la Hemoglobina glicosilada (Hb A1c) que presentó unos valores medios de  $6.6 (\pm 1.23)$  %.

Por todo lo anteriormente expuesto podemos comunicar a raíz de los resultados obtenidos en nuestro estudio que los niveles de glucemia, si se mantienen en unos rangos dentro de la normalidad, no aumentan el riesgo de desarrollar EMS tras facoemulsificación no complicada. A su vez, comunicamos que los pacientes diagnosticados de DM, que presenten en el momento de la cirugía un buen control metabólico y que no hayan sido previamente diagnosticados de EMD ni que presenten alteraciones estructurales maculares, no presentan un mayor riesgo de desarrollo de EMS tras cirugía de catarata no complicada. Estos hallazgos confirman los resultados previamente publicados y refuerzan las conclusiones expuestas en el artículo de Danni, donde se comunica que la diabetes por si misma sin complicaciones previas de polo posterior y con un óptimo control glucémico no empeora los resultados de una cirugía de cataratas sin complicaciones [49].

Entre los objetivos secundarios de nuestro estudio se encontraba el análisis de otros factores, como el tabaquismo y el tipo y dureza de la catarata, que no han sido previamente descritos como factores de riesgo y que puedan determinar el aumento de EM tras cirugía de catarata no complicada.

Se han publicado artículos en los que se estudia la relación entre la dureza de catarata y el desarrollo de EMS tras cirugía de catarata no complicada. Yang publicó un estudio prospectivo en el que analizaba los factores de riesgos para el desarrollo de EMS en pacientes diabéticos intervenidos de cataratas. En el artículo concluye que los pacientes con cataratas de mayor dureza presentaban un mayor riesgo de desarrollar EMS, debido a la mayor energía de US necesario para fracturar y facoemulsificar el núcleo de la catarata. La energía necesaria para emulsificar la catarata es medida de manera automática por el dispositivo de facoemulsificación, mediante una parámetro

denominado CDE (cumulative dissipated energy). En su estudio a su vez comunica que los pacientes cuyas cirugías reportaron un CDE mayor, presentaban una mayor prevalencia de EMS [10]. Estos resultados se confirman en otros estudios, como el de Anastasilakis en el que los pacientes con mayores niveles de CDE presentaban mayor riesgo de desarrollar EMS ( $P=0.05$ ) [59].

En nuestro estudio los pacientes se categorizaron en función del grado de la catarata según la clasificación Lens Opacity Classification System III (LOCS). En los pacientes que presentaban catarata nuclear (CN) se clasificó de 1-5 en función de la dureza de la catarata. A su vez fueron divididos en catarata leve (CN1), catarata moderada (CN2-CN4) y catarata dura (CN5). Respecto a la dureza de la catarata no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el EMC prequirúrgico entre los diferentes grupos, aunque los pacientes con catarata CN5, cataratas con un mayor nivel de dureza, presentaban unos niveles más elevados de espesor macular ( $p = 0,76$ ). En ninguna de las revisiones, al día siguiente de la intervención ( $p = 0,89$ ), al mes de la intervención ( $p = 0,44$ ) y a los tres meses de la cirugía ( $p = 0,13$ ), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el EMC en función de los diferentes grados de dureza de la catarata.

De la misma manera, en nuestro estudio analizamos los diferentes valores de CDE en función del grado de dureza de la catarata y su relación con el riesgo de desarrollo de EMS. Para realizar la facoemulsificación en todos nuestros casos utilizamos la plataforma Centurion que es un aparato de facoemulsificación más seguro y potente que sus antecesores. Centurión ha demostrado ser muy eficaz en cataratas con núcleo de mayor dureza, disminuyendo de manera importante el tiempo y la energía de ultrasonido necesarias para completar la cirugía. Se ha realizado un estudio comparando Centurión vs Infinity, aparato de facoemulsificación de Alcon más antiguo, obteniéndose una disminución en CDE, energía necesaria para facoemulsificar la catarata de 28.87%, y mejorías significativas en la AV en cataratas nucleares densas. La CDE media no ajustada al grado de catarata fue de  $6.76 \pm 6.31$  siendo en cataratas moderadas de  $4.50 \pm 0.67$  y en cataratas duras de  $27.7 \pm 7.10$  respectivamente. El coeficiente de correlación entre el valor de CDE operatorio y el grado de dureza de catarata fue de 0.30, sin encontrar significación estadística ( $p = 0.14$ ). Estos datos son similares a los estudios publicados previamente, ya que en cataratas de mayor dureza es necesario usar un mayor cantidad de energía para la emulsificación de la catarata, relacionándose el grado de dureza de la catarata con la energía utilizada. En nuestra

serie no se hemos objetivado que el grado de dureza de la catarata y el valor de CDE necesario para completar la facoemulsificación tengan relación estadística con el aumento del EMC ni con el desarrollo de EMS.

Además del grado de dureza de la catarata en nuestro trabajo estudiamos la relación entre el tipo de catarata y el desarrollo de EMS tras concluir la cirugía sin complicaciones. El tipo de catarata más frecuente encontrada en nuestra muestra fue la catarata nuclear, con 124 pacientes (71.26%), seguido de la catarata cortical con 27 pacientes (15.52%) y la catarata subcapsular posterior con 22 pacientes (12.64 %). En el análisis bivariante relacionando el EMC con el tipo de catarata se encontró que el tipo de catarata subcapsular posterior afecta significativamente al EMC encontrado al día siguiente de la cirugía ( $p=0.05$ ) aunque esta diferencia entre los diferentes tipos de catarata y el aumento del EMC no presentaba significación estadística al mes de la intervención ( $p=0.48$ ) ni a los tres meses de la cirugía ( $p=0.82$ ). Es interesante destacar que la energía necesaria para realizar la facoemulsificación en pacientes con catarata subcapsular posterior suele ser menor que en otro tipo de cataratas. Como es conocido la catarata subcapsular posterior suele presentar disminución de agudeza visual de manera más precoz que en otros tipos por lo que los pacientes suelen consultar antes y la opacificación del núcleo del cristalino suele ser menor. En cambio, al presentar una opacificación más cercana a la cápsula posterior la manipulación quirúrgica puede ser mayor en el proceso de extracción del cristalino, por lo que podría estar relacionado con el aumento del EMC al día siguiente de la intervención.

Con todo lo anteriormente expuesto podemos concluir que, con los datos encontrados en nuestra muestra, el grado de dureza de la catarata no aumenta el riesgo en el desarrollo de EMS tras cirugía de catarata no complicada, que el tipo de catarata tampoco influye en el desarrollo de EMS, aunque se han encontrado niveles de EMC al día siguiente de la intervención en pacientes con catarata subcapsular posterior, y que la energía utilizada para la emulsificación es mayor en cataratas con un núcleo con mayor dureza y que el parámetro para medir esta energía, CDE, tiene relación con el desarrollo de EMS aunque no encontramos una suficiente significación estadística.

Otro de los objetivos secundarios de nuestro estudio era el análisis de otros factores que pudieran determinar el aumento de EM tras cirugía de catarata no

complicada. Entre esos factores en nuestro trabajo estudiamos la correlación entre el hábito tabáquico y el riesgo de desarrollar EMS tras la facoemulsificación.

Se han publicado extensas series de casos en las que se estudiaba los resultados funcionales tras la cirugía de cataratas [18], los factores de riesgo implicados en el desarrollo de complicaciones quirúrgicas [17] y específicamente en el estudio de los factores de riesgo para el desarrollo de EMS. El hábito tabáquico es un antecedente no relacionado previamente con el desarrollo de edema tras la facoemulsificación y en ninguno de los artículos previamente publicados se estudia su relación con dicha enfermedad.

En nuestro trabajo hemos estudiado la relación entre el hábito tabáquico y el riesgo de presentar EMS. En nuestra muestra un 8.62 % de los pacientes referían ser fumadores activos en el momento de la inclusión en el estudio. Se realizó un análisis bivariante que relacionara el hábito tabáquico con el desarrollo de EMS tras cirugía de catarata no complicada, encontrando que el EMC prequirúrgico en pacientes no fumadores fue de 257.6 ( $\pm$  20.77) micras y el EMC prequirúrgico de los pacientes fumadores fue de 262.47 ( $\pm$ 16.96) micras sin encontrar significación estadística en el aumento del EMC en ninguna de las revisiones. Estos datos no se pueden relacionar con los previamente publicados ya que en las extensas series de casos donde se estudian los factores de riesgo para presentar EMS, no se ha incluido el consumo de tabaco. Por lo tanto en nuestro trabajo podemos comunicar que no encontramos relación entre el consumo de tabaco y el aumento del EMC tras la facoemulsificación.

Entre los objetivos secundarios del estudio se encontraba el análisis de los factores demográficos, clínicos y oftalmológicos (funcionales y estructurales) en pacientes con EM tras cirugía de cataratas no complicada, Se compararon otros factores que pudieran estar implicados en el desarrollo de quistes intrarretinianos, entre los que destaca la edad y la presión intraocular previa a la cirugía.

En los estudios previamente publicados en los que se han comunicado extensas series de casos en los que se valoraban los diferentes factores de riesgo para el desarrollo de EMS, se ha publicado que el grupo con EMS presentaba una mayor edad, con una diferencia estadísticamente significativa, que el grupo que no presentaba EMS (grupo sin EMS 74.42 ( $\pm$ 10.42) vs grupo con EMS 76.33 ( $\pm$ 9.53) años con  $p = 0.0002$ . [10]. Estos hallazgos son compatibles con los datos previamente publicados en los que

los pacientes que desarrollan EMS presentan una mayor edad que los que no desarrollan EMS tras cirugía de catarata no complicada.

En nuestro trabajo también analizamos la relación entre la edad y el riesgo de presentar quistes intrarretinianos tras la facoemulsificación. Así encontramos que la edad en los pacientes que no han desarrollado quistes intrarretinianos, 70 ( $\pm$  12.5) años comparado con los pacientes que han desarrollado quistes intrarretinianos, 69.5 ( $\pm$  11) años no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas  $p= 0.97$ . Por lo tanto, cabe destacar que en nuestra serie no encontramos que la edad sea un factor de riesgo para el desarrollo de EMS tras cirugía de catarata no complicada. Esta discrepancia con los datos previamente publicados puede ser debido a la diferencia de casos estudiados en nuestro trabajo comparado con los publicados previamente, ya que en el estudio más amplio publicado hasta la fecha, se estudiaron 81984 casos, y en el nuestro 173 pacientes concluyeron el estudio.

Otro de los factores analizados fue la diferencia de presión intraocular prequirúrgica en los pacientes que desarrollaban edema y los pacientes que no presentaban edema, así como la diferencia entre la presión intraocular prequirúrgica y la presión intraocular a los tres meses de la cirugía.

En estudios previamente publicados sobre factores de riesgo para el desarrollo de EMS tras cirugía de catarata no complicada no se han encontrado diferencias entre la presión ocular preoperatoria de los pacientes que no desarrollaron edema 16.15 ( $\pm$ 3.175) mmHg, comparado con los pacientes que desarrollaron edema 16.43 ( $\pm$ 3.285) mmHg  $p = 0.1048$ . En cambio se ha comunicado que se ha encontrado una disminución de la presión intraocular entre el preoperatorio y el postoperatorio; en pacientes que no desarrollaron edema 16.15 ( $\pm$ 3.175) mmHg prequirúrgico vs 14.90 ( $\pm$ 3.374) postquirúrgico, y en pacientes que desarrollaron edema 16.43 ( $\pm$ 3.285) mmHg prequirúrgico vs 15.31 ( $\pm$ 3.264) postquirúrgico.

En nuestro trabajo hemos encontrado datos similares a los estudios previamente publicados entre la relación de la presión intraocular y el riesgo para el desarrollo de EMS tras cirugía de catarata no complicada. En la muestra estudiada encontramos que la presión intraocular en los pacientes que no han desarrollado quistes intrarretinianos fue de 14 ( $\pm$  5) mmHg comparado con los pacientes que han desarrollado quistes intrarretinianos 14.5 ( $\pm$  5) mmHg, sin haberse encontrado diferencias estadísticamente

significativas  $p= 0.15$ . Respecto a la variación entre la presión intraocular previa a la cirugía y la medida a los tres meses de la intervención, en nuestro estudio encontramos que la presión intraocular prequirúrgica fue de  $13.75 (\pm 3.17)$  mmHg, mientras que la presión intraocular postoperatoria fue de  $13.17 (\pm 2.56)$  mmHg. Por lo tanto, con los datos previamente publicados podemos concluir que en nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas en la presión intraocular medida con tonometría de aire entre los pacientes que no desarrollaron EMS y los pacientes que desarrollaron EMS. A su vez en nuestro trabajo tampoco encontramos diferencias en la presión intraocular en los pacientes intervenidos de cataratas entre los valores medidos previos a la intervención y los valores a los tres meses de la cirugía.

Otro de los aspectos investigados en nuestro estudio fue el abordaje terapéutico realizado en los diferentes pacientes que desarrollaron EMS. En el esquema de trabajo propuesto al iniciar el estudio se reflejaba el método de actuación respecto al tratamiento y al seguimiento de los casos de EMS. Así el esquema de trabajo expone que si alguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba quistes intraretinianos o líquido subretiniano medido mediante OCT Zeiss-Cirrus, valorado por el investigador principal, se iniciaba tratamiento y seguimiento a criterio de su oftalmólogo y quedaba excluido de la siguiente revisión. Por lo tanto, el tratamiento del EMS fue individualizado en cada sujeto, en función de la evolución clínica y los hallazgos tomográficos en las diferentes revisiones.

Como es sabido, hasta la fecha no existe un protocolo de tratamiento consensuado y extendido en el EMS. En primer lugar hay que tener en cuenta que en muchos casos el EMS tiende a resolverse de manera espontánea, y que tras la cirugía de catarata sin complicaciones de manera rutinaria se pauta un tratamiento profiláctico con corticoides, y en algunos casos con AINES. Este tratamiento preventivo de la inflamación de cámara anterior y posterior desarrollo de EMS está plenamente aceptado y se realiza en la mayor parte de los centros de manera rutinaria. El enfoque terapéutico más extendido para el tratamiento del EMS suele incluir una pauta terapéutica escalonada: en una fase inicial se tratan con corticoides tópicos asociados a AINES tópicos, acompañados si fuera necesario de una inyección subtenon o retrobulbar de corticoides en EMS moderado y acompañado de corticoides intraviteos en EMS recalcitrante. En pacientes que no respondan al tratamiento corticoideo previamente descrito o presenta elevada presión intraocular o con enfermedad macular asociada se

indicará inyección intravítrea de fármacos anti factor de crecimiento endotelial (antiVEGF).

En nuestro estudio, como refleja el esquema de trabajo, se inició tratamiento postoperatorio según protocolo del hospital de Poniente, que incluye la administración de colirios de Ciprofloxacino 3 mg/ml 1 gota 6 horas 2 semanas y colirios de Dexametasona 1 mg/ml 1 gota 6 horas en pauta descendente (retirando una gota cada semana) durante 4 semanas sin asociar AINES tópicos y/o orales. Ante la ausencia de un esquema terapéutico consensuado, se inició tratamiento con AINES tópicos en función de la sintomatología y de los hallazgos tomográficos. En 6 pacientes no se inició tratamiento tópico ni sistémico. En 7 pacientes se inició tratamiento con Ketorolaco 5 mg/ml en colirio 1 gota cada 12 horas durante 1 a 5 meses, 5 pacientes fueron tratados con Nepafenaco 1 mg/ml colirio 1 gota cada 12 horas durante 1 a 3 meses. Uno de los pacientes tratados con Ketorolaco 5 mg/ml en colirio fue también tratado con Acetazolamida 250 mg 1 comprimido cada 12 horas durante 1 mes. En todos los casos analizados en nuestro estudio el EMS y los quistes intrarretinianos se resolvieron con el tratamiento prescrito, y ningún paciente desarrolló EMS crónico y en ningún paciente fue necesario el tratamiento con corticoides periorbitales o intravítreos y ningún pacientes fue tratado con antiangiogénicos intravítreos.

Por lo tanto cabe destacar que en nuestro estudio un tercio de los casos que desarrollaron quistes intrarretinianos no necesitaron tratamiento, ya que presentaron una resolución espontánea de los mismos. En los casos que fue necesario administrar algún medicamento para tratar el EMS se inició tratamiento con AINES tópicos , que se mantuvieron de uno a cinco meses, y se produjo una resolución del cuadro en la totalidad de los casos estudiados. Estos hallazgos, a pesar de que el objetivo de nuestro trabajo era estudiar los factores de riesgo para el desarrollo de EMS y no era estudiar la evolución del EMS ni su relación con el tratamiento prescrito, son compatibles con los trabajos previamente publicados. Como se ha expuesto previamente en nuestro trabajo se inició tratamiento con AINES tópicos que es el tratamiento del EMS más extendido en la actualidad, aunque hasta la fecha no se ha desarrollado protocolos terapéuticos consensuados en esta enfermedad.

El objetivo principal de este estudio era determinar si a partir de un determinado espesor macular prequirúrgico medido con OCT cirrus aumentaba el riesgo de desarrollar EMS tras cirugía de catarata no complicada en pacientes sin factores de riesgos previos. Vukicevic [164] realizó un estudio en 100 ojos para estudiar la prevalencia del EMS y medir el aumento EMC tras la facoemulsificación no complicada. En su trabajo concluye que el 7% de la pacientes intervenidos presentaron un aumento del EMC y que los pacientes que desarrollaban EMS presentaban un aumento del EMC de un 5% respecto a los que no desarrollaban edema. En trabajos posteriores que han tenido como objetivo el estudio de los diferentes factores de riesgo para desarrollar EMS no se ha valorado el valor del EMC prequirúrgico, incluso en la serie de casos más amplia publicada hasta la fecha no se ha valorado este aspecto.

En nuestro estudio, basándonos en las conclusiones previamente publicadas, nos hemos propuesto como objetivo principal demostrar que el EMC prequirúrgico por encima de un valor por determinar, es un factor riesgo para el desarrollo de EMS. Así en nuestro trabajo analizamos la presencia de quistes intraretinianos medidos por OCT cirrus en el primer día, primer mes y tres meses después de la cirugía, encontrando un 10.34% de pacientes, 18 casos, con quistes en alguno de los controles. A su vez analizamos en los pacientes que se incluyeron el estudio los valores de EMC prequirúrgico, medido mediante OCT Zeiss-Cirrus. En nuestra muestra encontramos que los pacientes que no desarrollaron quistes intrarretinianos presentaban un EMC previo a la cirugía de 256.81 ( $\pm 20.08$ ) micras comparado con los pacientes que desarrollaron quistes tras la intervención, que fue de 267.17 ( $\pm 20.79$ ) micras con una diferencia estadísticamente significativas  $p= 0.05$ .

Estos resultados confirman la hipótesis de nuestro trabajo que era demostrar que en pacientes sin otros factores de riesgo conocidos que son intervenidos de cirugía de catarata no complicada, mientras mayor sea el EMC prequirúrgico mayor será el riesgo para el desarrollo de EMS.

Además de demostrar la hipótesis del estudio, entre los objetivos secundarios se encontraba el de determinar un valor en micras de EMC a partir del cual se produzca un aumento en el riesgo de desarrollar EMS. En nuestro estudio hemos demostrado que los pacientes con EMS presentaban un EMC prequirúrgico mayor que los que no desarrollaban EMS (de 267.17 ( $\pm 20.79$ ) micras vs 256.81 ( $\pm 20.08$ ),  $p= 0.05$ ). Para



demostrarlo hemos realizado un modelo logístico binario para predecir la presencia de quistes intrarretinianos tras la facoemulsificación no complicada. En nuestro modelo encontramos que la correlación entre el EMC preoperatorio y la presencia de quistes intrarretinianos después de 1 mes de la cirugía de catarata sin complicaciones fue estadísticamente significativa, y la odds ratio fue de 1.04, significando que el riesgo de desarrollar quistes intrarretinianos al mes de la cirugía de cataratas sin complicaciones aumentaba un 4% por cada micra de incremento del EMC prequirúrgico. A su vez en este modelo se comparó el EMC preoperatorio < 260.5 micras vs EMC preoperatorio > 260.5 micras, y la odds ratio fue de 9.08. El punto de corte calculado de la curva ROC fue de 260.50 micras, con una sensibilidad del 86.7% y una especificidad de 58.9%. Esto quiere decir que la probabilidad de desarrollar quistes intrarretinianos al mes de la cirugía de cataratas sin complicaciones fue 9.08 veces mayor en los pacientes que presentaban en EMC prequirúrgico mayor de 260.5 micras.

Con lo anteriormente expuesto podemos afirmar que el EMC prequirúrgico es un factor de riesgo para el desarrollo de EMS en pacientes intervenidos de cataratas sin complicaciones y sin factores de riesgo previos, que el riesgo de desarrollar quistes intrarretinianos al mes de la cirugía de cataratas sin complicaciones aumentaba un 4% por cada micra de incremento del EMC prequirúrgico y que el EMC preoperatorio > 260.5 micras, medido mediante OCT zirrus, aumenta de 9.08 veces el riesgo de desarrollar quistes intrarretiniano, con una sensibilidad del 86.7% y una especificidad de 58.9%.

Otro de los aspectos que debemos considerar es la necesidad de realizar OCT en el preoperatorio de todos los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía de cataratas. En los últimos años se ha comunicado la necesidad de realizar un estudio tomográfico en todos los pacientes a los que se les va a realizar una facoemulsificación ya que la exploración de fondo de ojo no es capaz de detectar todas las patologías oftalmológicas, específicamente las patologías maculares, que puede presentar el enfermo en el preoperatorio y que pueden determinar el desarrollo de complicaciones como el EMS, patología que puede modificar la AV final del enfermo. Son varios los trabajos publicados en los que se comunica un aumento en el diagnóstico de patologías maculares que no se habían diagnosticado previamente en la exploración de fondo de ojo. En un estudio se encontró un 44.22% de anomalías retinianas, de las que 11.05% había pasado desapercibidas en la exploración oftalmológica, siendo la

membrana epirretiniana la más prevalente [30]. En otro trabajo en el que se pregunta si es necesario realizar OCT prequirúrgica en todos los pacientes que van a ser intervenidos de cataratas se encuentra un 9.21% de pacientes con patologías maculares que no habían sido diagnosticadas con la exploración de fondo de ojo [31].

Estos trabajos concluyen que la exploración minuciosa de fondo de ojo es una parte fundamental en la evaluación prequirúrgica de los pacientes que van a ser sometidos a una facoemulsificación, y que la realización de una OCT previa a la intervención es fundamental para la detección de patologías maculares que pueden pasar desapercibidas en la exploración oftalmológica rutinario.

En nuestro trabajo se ha realizado una OCT prequirúrgica a todos los pacientes, ya que la presencia de alguna patología macular no detectada con la exploración de fondo de ojo era un criterio de exclusión del estudio. Pero además en nuestro estudio ha quedado demostrado el riesgo de desarrollar quistes intrarretinianos al mes de la cirugía de cataratas sin complicaciones aumentaba un 4% por cada micra de incremento del EMC prequirúrgico. Por lo tanto realizar una OCT previa a la intervención quirúrgica es fundamental para valorar de manera adecuada el riesgo de desarrollar edema tras la facoemulsificación, además de para detectar patologías maculares previas que pudieran influir en la AV final tras la intervención y que pudieran determinar futuras actitudes terapéuticas.

Como conclusión final en este estudio debemos comunicar que la OCT preoperatoria es imprescindible para el diagnóstico de patologías maculares que pueden no ser diagnosticadas por la exploración de fondo de ojo, y que en pacientes sin factores de riesgo conocidos para el desarrollo de EMS tras cirugía de catarata no complicada se produce un aumento del EMC que tiende a normalizarse a los tres meses de la cirugía. A su vez hemos constatado que los pacientes con mayor edad presentan un mayor riesgo de desarrollar EMS sin diferencias significativamente estadísticas, que la presión intraocular no se modifica tras la cirugía, que ni el grado y tipo de catarata ni el hábito tabáquico aumentan el riesgo de desarrollar edema tras la facoemulsificación y que la DM si está bien controlada y no presenta patología macular previa tampoco aumenta el riesgo de desarrollar EMS.

El EMC previo a la cirugía de cataratas medido mediante OCT cirrus es un factor de riesgo para el desarrollo de EMS tras facoemulsificación no complicada, y que

los pacientes con un EMC prequirúrgico mayor de 260.5 micras presentan 9.08 veces más riesgo de desarrollar EMS tras la cirugía que los pacientes que presentan un EMC prequirúrgico menor de 260.5 micras, con una sensibilidad del 86.7% y una especificidad de 58.9%.

Como limitaciones del estudio podemos destacar que no hemos incluido un número elevado de pacientes diabéticos, 29 pacientes con DM conocida (16.67%), por lo que no podemos afirmar de manera concluyente que la DM por sí misma no es un factor de riesgo para el desarrollo de EMS. En nuestra opinión esto es debido a que hemos sido muy exigentes al excluir a los pacientes con algún tipo de alteración en las capas retinianas o en la interfase vitreoretiniana, y que los diabéticos sin patología retiniana suelen realizar el seguimiento en medio extra hospitalario.

Otra limitación importante del estudio es que no hemos sido capaces de medir el grado de inflamación de la cámara anterior tras la cirugía de cataratas. Al no disponer de dispositivos tipo Laser Flare and Cell Photometer (LFCP) y/o la OCT de cámara anterior no hemos podido objetivar ni cuantificar el grado de inflamación de la cámara anterior, que sin lugar a dudas se relaciona con la presencia de quistes retinianos y el engrosamiento macular tras la facoemulsificación. En nuestra opinión este tipo de dispositivos pueden ser muy interesantes para futuros estudios sobre el EMS y su relación con la inflamación postoperatoria.

Otro de las limitaciones de nuestro estudio es que no he podido estudiar la relación entre el espesor coroideo y el riesgo de desarrollar EMS. Como es sabido con técnicas de exploración como el EDI-OCT (Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography) se ha demostrado que en los pacientes sometidos a cirugía de catarata sin complicaciones presentan un engrosamiento en las capas coroideas. La posible relación entre el grosor coroideo y la presencia de quistes no se ha determinado en este estudio, pero puede abrir un interesante campo de investigación

Por último en nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia de EMS 10.34%, sensiblemente superior a lo comunicado en otros trabajos científicos. Como ya hemos expuesto en este trabajo hemos catalogado como EMS al paciente que presenta algún tipo de lesión quística en la OCT tras la facoemulsificación. Hemos planteado utilizar como criterio diagnóstico el estudio de Yang que establece el diagnóstico de EMS como el aumento del 40% del EMC junto a la disminución del 20% de la

sensibilidad macular medida mediante microperimetría, aunque no nos ha sido posible utilizar este criterio en el presente trabajo.

## **CONCLUSIONES**

1. Los pacientes que van a ser sometidos a una facoemulsificación y no presentan factores de riesgo para el desarrollo de EMS, con un EMC prequirúrgico mayor de 260.5 micras, presentan 9.08 veces más riesgo de desarrollar EMS tras la cirugía que los pacientes que presentan un EMC prequirúrgico menor de esta cifra

2. El EMC aumenta tras la cirugía de catarata no complicada en pacientes sin riesgo conocido de desarrollar EMS, y este aumento del espesor macular tiende a normalizarse a los tres meses de la intervención.

3. La DM con buen control metabólico y sin alteraciones estructurales maculares no es un factor de riesgo para el desarrollo de EMS tras cirugía de catarata no complicada. Tampoco son factores de riesgo, el tipo y dureza de la catarata, el hábito tabáquico,

4. Es recomendable la realización de una OCT en el preoperatorio de todos los pacientes que van a ser sometidos a cirugía de catarata para evaluar el riesgo de EMS en función del EMC

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Pascolini D, Mariotti SP.(2012). Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012 May;96(5):614-8.
2. Degenring RF, Vey S, Kampeter B, Budde WM, Jonas JB, Sauder G (2007) Effect of uncomplicated phacoemulsification on the central retina in diabetic and non-diabetic subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Jan;245(1):18-23.
3. Yow L, Basti S. Physical and mechanical principles of phacoemulsification and their clinical relevance. *Indian J Ophthalmol*. 1997 Dec;45(4):241-9. PMID: 9567023.
4. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1998;96:557-634.
5. Grzybowski A, Sikorski BL, Ascaso FJ, Huerva V. Pseudophakic cystoid macular edema: update 2016. *Clin Interv Aging*. 2016 Sep 9;11:1221-1229. doi: 10.2147/CIA.S111761. PMID: 27672316; PMCID: PMC5025006.
6. Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction: a fluorescein fundoscopic and angiographic study. 1966. *Retina*. 2003 Dec;23(6 Suppl):646-61.
7. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995 Feb;102(2):217-29.
8. Chaudhary C, Bahadur H, Gupta N. (2015). Study of cystoid macular edema by optical coherent tomography following uneventful cataract surgery. *Int Ophthalmol*. 2015 Oct;35(5):685-91.
9. Singh RP, Lehmann R, Martel J, Jong K, Pollack A, Tsorbatzoglou A, Staurengi G, Cervantes-Coste Cervantes G, Alpern L, Modi S, Svoboda L, Adewale A, Jaffe GJ. Nepafenac 0.3% after Cataract Surgery in Patients with Diabetic Retinopathy: Results of 2 Randomized Phase 3 Studies. *Ophthalmology*. 2017 Jun;124(6):776-785.
10. Yang J , Cai L , Sun Z , Ye H , Fan Q , Zhang K , Lu W , Lu Y. (2017). Risk factors for and diagnosis of pseudophakic cystoid macular edema after cataract surgery in diabetic patients. *J Cataract Refract Surg*. 2017 Feb;43(2):207-214.



11. Yoon DH, Kang DJ, Kim MJ, Kim HK. (2018). New observation of microcystic macular edema as a mild form of cystoid macular lesions after standard phacoemulsification: Prevalence and risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(15):e0355.
12. Holló G, Aung T, Cantor LB, Aihara M. Cystoid macular edema related to cataract surgery and topical prostaglandin analogs: Mechanism, diagnosis, and management *Surv Ophthalmol*. 2020 Sep-Oct;65(5):496-512.
13. Grzybowski A, Sikorski BL, Ascaso FJ, Huerva V (2016) Pseudophakic cystoid macular edema: update 2016. *Clin Interv Aging*. 2016 Sep 9;11:1221-122.
14. Zur D, Loewenstein A. Postsurgical Cystoid Macular Edema. *Dev Ophthalmol*. 2017;58:178-190.
15. Lobo CL, Faria PM, Soares MA, Bernardes RC, Cunha-Vaz JG. (2004) Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Apr;30(4):752-60.
16. Narendran N, Jaycock P, Johnston RL, Taylor H, Adams M, Tole DM, Asaria RH, Galloway P, Sparrow JM. The Cataract National Dataset electronic multicentre audit of 55,567 operations: risk stratification for posterior capsule rupture and vitreous loss. *Eye (Lond)*. 2009 Jan;23(1):31-7. doi: 10.1038/sj.eye.6703049. Epub 2008 Mar 7. PMID: 18327164.
17. Greenberg PB, Tseng VL, Wu WC, Liu J, Jiang L, Chen CK, Scott IU, Friedmann PD. Prevalence and predictors of ocular complications associated with cataract surgery in United States veterans. *Ophthalmology*. 2011 Mar;118(3):507-14. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.07.023. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21035868.
18. Syed ZA, Moayedi J, Mohamedi M, Tashter J, Anthony T, Celiker C, Khazen G, Melki SA. Cataract surgery outcomes at a UK independent sector treatment centre. *Br J Ophthalmol*. 2015 Nov;99(11):1460-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306586. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25926519.
19. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, Sallam AB, Mohamed Q, Yang YC; United Kingdom Pseudophakic Macular Edema Study Group. (2016) Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery: A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):316-323.
20. Tuuminen R, Haukka J, Loukovaara S. Poor glycemic control associates with high intravitreal angiopoietin-2 levels in patients with diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2015 Sep;93(6):e515-6. doi: 10.1111/aos.12401. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24697902.

21. Guo S, Patel S, Baumrind B, Johnson K, Levinsohn D, Marcus E, Tannen B, Roy M, Bhagat N, Zarbin M. Management of pseudophakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2015 Mar-Apr;60(2):123-37.
22. Peng XJ, Su LP. Characteristics of fundus autofluorescence in cystoid macular edema. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Jan;124(2):253-7.
23. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178-81
24. Ouyang Y, Keane PA, Sadda SR, Walsh AC. Detection of cystoid macular edema with three-dimensional optical coherence tomography versus fluorescein angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Oct;51(10):5213-8.
25. Fleissig E , Cohen S , Igllicki M , Goldstein M , Zur D (2018) Changes in choroidal thickness in clinically significant pseudophakic cystoid macular edema.*Retina*. 2018 Aug;38(8):1629-1635.
26. Jiang H, Li Z, Sun R, Liu D, Liu N. Subfoveal Choroidal and Macular Thickness Changes after Phacoemulsification Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Res*. 2018;60(4):243-249. doi: 10.1159/000480240. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29045946.
27. Kim SJ ,Bressler N. Optical coherence tomography and cataract surgery *Curr Opin Ophthalmol*. 2009 Jan;20(1):46-51.
28. Munk MR, Jampol LM, Simader C, Huf W, Mittermüller TJ, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U. Differentiation of Diabetic Macular Edema From Pseudophakic Cystoid Macular Edema by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Oct;56(11):6724-33.
29. Jo EB, Lee JH, Hwang YN, Kim SM. Comparison of evaluation parameters in the retinal layer between diabetic cystoid macular edema and postoperative cystoid macular edema after cataract surgery based on a hierarchical approach. *Technol Health Care*. 2015;24 Suppl 1:S59-68.

30. Huang X, Zhang Z, Wang J, Meng X, Chen T, Wu Z. Macular assessment of preoperative optical coherence tomography in ageing Chinese undergoing routine cataract surgery. *Sci Rep.* 2018 Mar 23;8(1):5103. doi: 10.1038/s41598-018-22807-7. PMID: 29572456; PMCID: PMC5865193.
  
31. Sudhalkar A, Vasavada V, Bhojwani D, Raju CVG, Vasudev P, Jain S, Praveen MR. Incorporating Optical Coherence Tomography in the Cataract Preoperative Armamentarium: Additional Need or Additional Burden? *Am J Ophthalmol.* 2019 Feb;198:209-214. doi: 10.1016/j.ajo.2018.10.025. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30389372.
  
32. Zafar S, Siddiqui MAR, Shahzad R, Shahzad MH. Swept-source optical coherence tomography to screen for macular pathology in eyes having routine cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2017 Mar;43(3):324-327.
  
33. Gao SS, Jia Y, Zhang M, Su JP, Liu G, Hwang TS, Bailey ST, Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Jul 1;57(9):OCT27-36.
  
34. Serra R, Sellam A, Coscas F, Bruyère E, Sieiro A, Coscas GJ, Souied EH. Evaluation of pseudophakic cystoid macular edema using optical coherence tomography angiography. *Eur J Ophthalmol.* 2018 Mar;28(2):234-240. doi: 10.5301/ejo.5001068. Epub 2017 Jan 11. PMID: 29108396.
  
35. Chetrit M, Bonnin S, Mané V, Erginay A, Tadayoni R, Gaudric A, Couturier A. ACUTE PSEUDOPHAKIC CYSTOID MACULAR EDEMA IMAGED BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina.* 2018 Oct;38(10):2073-2080. doi: 10.1097/IAE.0000000000001829. PMID: 28834951.
  
36. Sacconi R , Corbelli E , Carnevali A , Mercuri S , Rabiolo A , Querques L , Marchini G , Bandello F , Querques G . (2018) Optical coherence tomography angiography in pseudophakic cystoid macular oedema compared to diabetic macular oedema: qualitative and quantitative evaluation of retinal vasculature.*Br J Ophthalmol.* 2018. Dec;102(12):1684-169.
  
37. Biro Z, Balla Z, Kovacs B. (2008) Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye (Lond).* 2008 Jan;22(1):8-12.

38. Von Jagow B, Ohrloff C, Kohnen T. Macular thickness after uneventful cataract surgery determined by optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Dec;245(12):1765-71. doi: 10.1007/s00417-007-0605-6. Epub 2007 Jul 10. PMID: 17619896.
  
39. Dong N, Xu B, Wang B, Chu L, Tang X. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in patients with diabetes following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Biomed Res Int*. 2015;2015:126984. doi: 10.1155/2015/126984. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25811020; PMCID: PMC4355626.
  
40. Hanefeld M, Appelt D, Engelmann K, Sandner D, Bornstein SR, Ganz X, Henkel E, Haase R, Birkenfeld AL. Serum and Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factors in Relation to Quality of Glucose Control, Biomarkers of Inflammation, and Diabetic Nephropathy. *Horm Metab Res*. 2016 Aug;48(8):529-34. doi: 10.1055/s-0042-106295.
  
41. De Maria M, Iannetta D, Cimino L, Coassin M, Fontana L. Measuring Anterior Chamber Inflammation After Cataract Surgery: A Review of the Literature Focusing on the Correlation with Cystoid Macular Edema. *Clin Ophthalmol*. 2020 Jan 9;14:41-52.
  
42. Oh JH, Chuck RS, Do JR, Park CY. Vitreous hyper-reflective dots in optical coherence tomography and cystoid macular edema after uneventful phacoemulsification surgery. *PLoS One*. 2014 Apr 15;9(4):e95066. doi: 10.1371/journal.pone.0095066. PMID: 24736274; PMCID: PMC3988138.
  
43. Glatz W , Steinwender G , Tarmann L , Malle EM , Schörkhuber M , Wackernagel W , Petrovski G , Wedrich A , Ivastinovic D. (2017).Vitreous hyper-reflective dots in pseudophakic cystoid macular edema assessed with optical coherence tomography. *PLoS One*. 2017 Dec 15;12(12):e0189194.
  
44. De Maria M, Coassin M, Mastrofilippo V, Cimino L, Iannetta D, Fontana L. Persistence of Inflammation After Uncomplicated Cataract Surgery: A 6-Month Laser Flare Photometry Analysis. *Adv Ther*. 2020 Jul;37(7):3223-3233. doi: 10.1007/s12325-020-01383-1. Epub 2020 May 21. PMID: 32440977.
  
45. Grzybowski A, Kanclerz P, Huerva V, Ascaso FJ, Tuuminen R. Diabetes and Phacoemulsification Cataract Surgery: Difficulties, Risks and Potential Complications. *J Clin Med*. 2019 May 20;8(5):716

46. Liu J, Jones RE, Zhao J, Zhang J, Zhang F.(2015) Influence of uncomplicated phacoemulsification on central macular thickness in diabetic patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 May12;10(5):e0126343.
  
47. Ylinen P, Laine I, Lindholm JM, Tuuminen R. Poor glycemic control as a risk factor for pseudophakic cystoid macular edema in patients with diabetes. *J Cataract Refract Surg*. 2017 Nov;43(11):1376-1382. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.07.035. PMID: 29223225.
  
48. Laursen SB, Erichsen JH, Holm LM, Kessel L. Prevention of macular edema in patients with diabetes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2019 Jun;45(6):854-869.
  
49. Danni R, Taipale C, Ilveskoski L, Tuuminen R. (2019) Diabetes Alone Does Not Impair Recovery From Uneventful Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol*. 2019 Feb;198:37-44.
  
50. Bélair ML, Kim SJ, Thorne JE, Dunn JP, Kedhar SR, Brown DM, Jabs DA. Incidence of cystoid macular edema after cataract surgery in patients with and without uveitis using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):128-35.e2.7
  
51. Henderson BA, Kim JY, Ament CS, Ferrufino-Ponce ZK, Grabowska A, Cremers SL. (2007) Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Sep;33(9):1550-8.
  
52. Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, Caillaux V, Uzzan J, Lupidi M, Coscas G, Souied EH. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Superficial and Deep Capillary Plexa. *Am J Ophthalmol*. 2016 Jan;161:160-71.e1-2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.10.008. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26476211.
  
53. Androudi S, Brazitikos PD, Papadopoulos NT, Derekliis D, Symeon L, Stangos N. Posterior capsule rupture and vitreous loss during phacoemulsification with or without the use of an anterior chamber maintainer. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Feb;30(2):449-52. doi: 10.1016/S0886-3350(03)00584-4. PMID: 15030840.
  
54. Law SK, Kim E, Yu F, Caprioli J. Clinical cystoid macular edema after cataract surgery in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2010 Feb;19(2):100-4.

55. Cho HJ, Hwang HJ, Kim HS, Lee DW, Kim CG, Kim BY, Kim JW. Macular edema after cataract surgery in eyes with preoperative retinal vein occlusion. *Retina*. 2018 Jun;38(6):1180-1186.
56. Schaub F, Adler W, Enders P, Koenig MC, Koch KR, Cursiefen C, Kirchhof B, Heindl LM.(2018). Preexisting epiretinal membrane is associated with pseudophakic cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 May;256(5):909-917. 2018 May;256(5):909-917.
57. Ivastinovic D, Schwab C, Mossböck G, Weger M, Pössl SL, Petrovski G, Wedrich A, Velikay-Parel M. The configuration of the vitreomacular interface determines the pattern of pseudophakic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2017 Jun;95(4):e347-e348. doi: 10.1111/aos.13104. Epub 2016 May 26. PMID: 27226394.
58. Copete S, Martí-Rodrigo P, Muñoz-Vidal R, Pastor-Idoate S, Rigo J, Figueroa MS, García-Arumí J, Zapata MA. Preoperative vitreoretinal interface abnormalities on spectral domain optical coherence tomography as risk factor for pseudophakic cystoid macular edema after phacoemulsification. *Retina*. 2019 Nov;39(11):2225-2232.
59. Anastasilakis K<sup>1</sup>, Mourgela A, Symeonidis C, Dimitrakos SA, Ekonomidis P, Tsinopoulos I. Macular edema after uncomplicated cataract surgery: a role for phacoemulsification energy and vitreoretinal interface status? *Eur J Ophthalmol*. 2015 May-Jun;25(3):192-7.
60. Chen M, Anderson E, Hill G, Chen JJ, Patrianakos T. Comparison of cumulative dissipated energy between the Infiniti and Centurion phacoemulsification systems. *Clin Ophthalmol*. 2015. PMID: 26229430.
61. Lee KM, Lee EJ, Kim TW, Kim H. (2017).Pseudophakic Macular Edema in Primary Open-Angle Glaucoma: A Prospective Study Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2017 Jul;179:97-109.
62. Razeghinejad MR. (2019) The Effect of Latanaprost on Intraocular Inflammation and Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(2):181-188.
63. Wendel C , Zakrzewski H , Carleton B , Etmnan M , Mikelberg FS. (2018). Association of Postoperative Topical Prostaglandin Analog or Beta-Blocker Use and Incidence of Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *J Glaucoma*. 2018 May;27(5):402-406.

64. Walkden A, Porter LF, Morarji J, Kelly SP, Sioras E. Pseudophakic cystoid macular edema and spectral-domain optical coherence tomography-detectable central macular thickness changes with perioperative prostaglandin analogs J Cataract Refract Surg. 2017 Aug;43(8):1027-1030.
  
65. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, Sarda SR, Sebag J, Spaide RF, Stalmans P. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. Ophthalmology. 2013 Dec;120(12):2611-2619. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24053995.
  
66. McCafferty S, Harris A, Kew C, Kassam T, Lane L, Levine J, Raven M. Pseudophakic cystoid macular edema prevention and risk factors; prospective study with adjunctive once daily topical nepafenac 0.3% versus placebo. BMC Ophthalmol. 2017 Feb 20;17(1):16
  
67. Abell RG, Kerr NM, Vote BJ. Femtosecond laser-assisted cataract surgery compared with conventional cataract surgery. Clin Exp Ophthalmol. 2013 Jul;41(5):455-62. doi: 10.1111/ceo.12025. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23078347.
  
68. Conrad-Hengerer I, Hengerer FH, Al Juburi M, Schultz T, Dick HB. Femtosecond laser-induced macular changes and anterior segment inflammation in cataract surgery. J Refract Surg. 2014 Apr;30(4):222-6. doi: 10.3928/1081597X-20140321-01. PMID: 24702572.
  
69. Levitz L, Reich J, Roberts TV, Lawless M. Incidence of cystoid macular edema: femtosecond laser-assisted cataract surgery versus manual cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2015 Mar;41(3):683-6. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.11.039. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25724279.
  
70. Schultz T, Joachim SC, Stellbogen M, Dick HB. Prostaglandin release during femtosecond laser-assisted cataract surgery: main inducer. J Refract Surg. 2015 Feb;31(2):78-81. doi: 10.3928/1081597X-20150122-01. PMID: 25735039.
  
71. Van Nuffel S, Claeys MF, Claeys MH. Cystoid Macular Edema Following Cataract Surgery with Low-Energy Femtosecond Laser versus Conventional Phacoemulsification. Clin Ophthalmol. 2020 Sep 25;14:2873-2878. doi: 10.2147/OPTH.S261565. PMID: 33061272; PMCID: PMC7524180.
  
72. Heo MS, Kim HW, Lee JE, Lee SJ, Yun IH. The clinical features of macular pucker formation after pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment repair. Korean J

- Ophthalmol. 2012 Oct;26(5):355-61. doi: 10.3341/kjo.2012.26.5.355. Epub 2012 Sep 24. PMID: 23060722; PMCID: PMC3464319.
73. Schaub F, Adler W, Koenig MC, Enders P, Grajewski RS, Cursiefen C, Heindl LM. Impact of allergy and atopy on the risk of pseudophakic cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Dec;254(12):2417-2423.
  74. Adeli M, Mauger TF. Incidence of cystoid macular oedema with intracameral cephalosporin or vancomycin in cataract surgery *Cutan Ocul Toxicol* 2020 Jun;39(2):122-125.
  75. Vollman DE, Gonzalez-Gonzalez LA, Chomsky A, Daly MK, Baze E, Lawrence M. Intraoperative floppy iris and prevalence of intraoperative complications: results from ophthalmic surgery outcomes database. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jun;157(6):1130-1135.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.02.052. Epub 2014 Mar 1. PMID: 24593958.
  76. Malyugin B. Small pupil phaco surgery: a new technique. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2007 Fall;39(3):185-93. doi: 10.1007/s12009-007-0023-8. PMID: 18025623.
  77. Taipale C, Holmström EJ, Ilveskoski L, Tuuminen R. Incidence of pseudophakic cystoid macular edema in eyes with and without pupil expansion device. *Acta Ophthalmol*. 2019 Nov;97(7):688-694.
  78. Kim SJ, Schoenberger SD, Thorne JE, Ehlers JP, Yeh S, Bakri SJ. Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cataract Surgery: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2015 Nov;122(11):2159-68.
  79. Grzybowski A, Kanclerz P. The Role of Steroids and NSAIDs in Prevention and Treatment of Postsurgical Cystoid Macular Edema. *Curr Pharm Des*. 2018;24(41):4896-4902.
  80. Hadayer A, Schaal S. Delivery of steroids into the eye for the treatment of macular edema. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016;13(8):1083-1091.
  81. Chang DF, Tan JJ, Tripodis Y. Risk factors for steroid response among cataract patients. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(4):675-681.



82. Miyake K. Four decades of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs use: Current issues and controversies. *J Cataract Refract Surg*. 2018;44(4):421-423.
83. Flach AJ. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin*. 2002 Winter;42(1):1-11. doi: 10.1097/00004397-200201000-00003. PMID: 12189605.
84. Lim BX, Lim CH, 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 Syst Rev*. 2016 Nov 1;11(11):CD006683
85. Juthani VV, Clearfield E, Chuck RS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroids for controlling inflammation after uncomplicated cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 3;7(7):CD010516.
86. Katsev DA, Katsev CC, Pinnow J, Lockhart CM. Intracameral ketorolac concentration at the beginning and end of cataract surgery following preoperative topical ketorolac administration. *Clin Ophthalmol*. 2017 Oct 24;11:1897-1901.
87. Medić A, Jukić T, Matas A, Vukojević K, Sapunar A, Znaor L. Effect of preoperative topical diclofenac on intraocular interleukin-12 concentration and macular edema after cataract surgery in patients with diabetic retinopathy: a randomized controlled trial. *Croat Med J*. 2017 Feb 28;58(1):49-55. doi: 10.3325/cmj.2017.58.49. PMID: 28252875; PMCID: PMC5346901.
88. Donnenfeld ED, Whitaker JS, Jackson MA, Wittpenn J. Intracameral ketorolac and phenylephrine effect on intraoperative pupil diameter and postoperative pain in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2017 May;43(5):597-605.
89. Walter K, Kauffman L, Hess J. Rate of pseudophakic cystoid macular edema using intraoperative and topical nonsteroidal antiinflammatory drugs alone without steroids. *J Cataract Refract Surg*. 2020 Mar;46(3):350-354.
90. Lee TH, Choi W, Ji YS, Yoon KC. Comparison of ketorolac 0.45% versus diclofenac 0.1% for macular thickness and volume after uncomplicated cataract surgery. *Acta Ophthalmol*. 2016 May;94(3):e177-82.
91. Palacio C, Fernández De Ortega L, Bustos FR, Chávez E, Oregon-Miranda AA, Mercado-Sesma AR. Bromfenac 0.09% bioavailability in aqueous humor, prophylactic effect on cystoid macular

- edema, and clinical signs of ocular inflammation after phacoemulsification in a Mexican population. *Clin Ophthalmol*. 2016 Jan 27;10:233-7.
92. Stock RA, Galvan DK, Godoy R, Bonamigo EL. Comparison of macular thickness by optical coherence tomography measurements after uneventful phacoemulsification using ketorolac tromethamine, nepafenac, vs a control group, preoperatively and postoperatively. *Clin Ophthalmol*. 2018 Mar 29;12:607-611.
  93. Zhao X, Xia S, Wang E, Chen Y. Comparison of the efficacy and patients' tolerability of Nepafenac and Ketorolac in the treatment of ocular inflammation following cataract surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017 Mar 2;12(3):e0173254. doi: 10.1371/journal.pone.0173254. PMID: 28253334; PMCID: PMC5333896.
  94. Ylinen P, Taipale C, Lindholm JM, Laine I, Holmström E, Tuuminen R. Postoperative management in cataract surgery: nepafenac and preservative-free diclofenac compared. *Acta Ophthalmol*. 2018 Dec;96(8):853-859.
  95. Brandsdorfer A, Patel SH, Chuck RS. The role of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs use in cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019 Jan;30(1):44-49.
  96. Alnagdy AA, Abouelkheir HY, El-Khouly SE, Tarshouby SM. Impact of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in prevention of macular edema following cataract surgery in diabetic patients. *Int J Ophthalmol*. 2018 Apr 18;11(4):616-622. doi: 10.18240/ijo.2018.04.13. PMID: 29675380; PMCID: PMC5902366.
  97. Modjtahedi BS, Paschal JF, Batech M, Luong TQ, Fong DS. Perioperative Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Macular Edema Prophylaxis Following Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol*. 2017 Apr;176:174-182.
  98. Pollack A, Staurenghi G, Sager D, Mukesh B, Reiser H, Singh RP. Prospective randomised clinical trial to evaluate the safety and efficacy of nepafenac 0.1% treatment for the prevention of macular oedema associated with cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(4):423-427.

99. Ylinen P, Holmström E, Laine I, Lindholm JM, Tuuminen R. Anti-inflammatory medication following cataract surgery: a randomized trial between preservative-free dexamethasone, diclofenac and their combination. *Acta Ophthalmol.* 2018 Aug;96(5):486-493.
100. El Gharbawy SA, Darwish EA, Abu Eleinen KG, Osman MH. Efficacy of addition of nepafenac 0.1% to steroid eye drops in prevention of post-phaco macular edema in high-risk eyes. *Eur J Ophthalmol.* 2019 Jul;29(4):453-457.
101. Wielders LHP, Schouten JSAG, Winkens B, van den Biggelaar FJHM, Veldhuizen CA, Findl O, Murta JCN, Goslings WRO, Tassignon MJ, Joesse MV, Henry YP, Rulo AHF, Güell JL, Amon M, Kohnen T, Nuijts RMMA; ESCRS PREMEDI Study Group. European multicenter trial of the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetics: ESCRS PREMEDI study report 1. *J Cataract Refract Surg.* 2018 Apr;44(4):429-439.
102. Wielders LHP, Schouten JSAG, Winkens B, van den Biggelaar FJHM, Veldhuizen CA, Murta JCN, Goslings WRO, Kohnen T, Tassignon MJ, Joesse MV, Henry YP, Nagy ZZ, Rulo AHF, Findl O, Amon M, Nuijts RMMA; ESCRS PREMEDI study group. Randomized controlled European multicenter trial on the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in diabetics: ESCRS PREMEDI Study Report 2. *J Cataract Refract Surg.* 2018 Jul;44(7):836-847.
103. Danni R, Viljanen A, Aaronson A, Tuuminen R. Preoperative anti-inflammatory treatment of diabetic patients does not improve recovery from cataract surgery when postoperatively treated with a combination of prednisolone acetate and nepafenac. *Acta Ophthalmol.* 2019 Sep;97(6):589-595.
104. Ahmadabadi HF, Mohammadi M, Beheshtnejad H, Mirshahi A. Effect of intravitreal triamcinolone acetonide injection on central macular thickness in diabetic patients having phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Jun;36(6):917-22. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.12.030. PMID: 20494761.
105. Fukushima H, Kato S, Kaiya T, Yuguchi T, Ohara K, Noma H, Konno Y, Kameyama K, Oshika T. Effect of subconjunctival steroid injection on intraocular inflammation and blood glucose level after cataract surgery in diabetic patients. *J Cataract Refract Surg.* 2001 Sep;27(9):1386-91. doi: 10.1016/s0886-3350(01)00783-0. PMID: 11566520.
106. Chae JB, Joe SG, Yang SJ, Lee JY, Sung KR, Kim JY, Kim JG, Yoon YH. Effect of combined cataract surgery and ranibizumab injection in postoperative macular edema in nonproliferative

- diabetic retinopathy. *Retina*. 2014 Jan;34(1):149-56. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182979b9e. PMID: 23807186.
107. Takamura Y, Kubo E, Akagi Y. Analysis of the effect of intravitreal bevacizumab injection on diabetic macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology*. 2009 Jun;116(6):1151-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.01.014. Epub 2009 Apr 19. PMID: 19376589.
108. Danni R, Taipale C, Holmström EJ, Ilveskoski L, Tuuminen R. Systemic use of calcium channel blockers associated with less increase in central retinal thickness after uncomplicated cataract surgery. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(2):178-184.
109. Shelsta HN, Jampol LM. Pharmacologic therapy of pseudophakic cystoid macular edema: 2010 update. *Retina*. 2011;31(1):4-12
110. Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, et al. Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5% ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol*. 1991;112(5):514-519
111. 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(9):1656-1659.
112. Rho DS. Treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema: Diclofenac versus ketorolac. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(12):2378-2384.
113. Yüksel B, Kartı Ö, Kusbeci T. Topical nepafenac for prevention of post-cataract surgery macular edema in diabetic patients: patient selection and perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2017 Dec 11;11:2183-2190.
114. Hariprasad SM, Callanan D, Gainey S, He YG, Warren K. Cystoid and diabetic macular edema treated with nepafenac 0.1% *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007 Dec;23(6):585-90.
115. Aaronson A, Achiron A, Tuuminen R. Clinical Course of Pseudophakic Cystoid Macular Edema Treated with Nepafenac. *J Clin Med*. 2020 Sep 21;9(9):3034. doi: 10.3390/jcm9093034. PMID: 32967137; PMCID: PMC7563612.
116. Sengupta S, Vasavada D, Pan U, Sindal M. Factors predicting response of pseudophakic cystoid macular edema to topical steroids and nepafenac. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Jun;66(6):827-830.

117. Guclu H, Pelitli Gurlu V. Comparison of topical nepafenac 0.1% with intravitreal dexamethasone implant for the treatment of Irvine-Gass syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2019 Feb 18;12(2):258-267.
118. Schechter BA. Use of topical bromfenac for treating ocular pain and inflammation beyond cataract surgery: a review of published studies. *Clin Ophthalmol*. 2019 Aug 1;13:1439-1460.
119. Pinna A, Blasetti F, Ricci GD, Boscia F. Bromfenac eyedrops in the treatment of diabetic macular edema: a pilot study. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(3):326–330.
120. Campa C, Salsini G, Perri P. Comparison of the Efficacy of Dexamethasone, Nepafenac, and Bromfenac for Preventing Pseudophakic Cystoid Macular Edema: an Open-label, Prospective, Randomized Controlled Trial. *Curr Eye Res*. 2018 Mar;43(3):362-367.
121. Warren KA, Bahrani H, Fox JE. NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Retina*. 2010 ;30(2):260-266.
122. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2010 Mar-Apr;55(2):108-33. doi: 10.1016/j.survophthal.2009.07.005. PMID: 20159228.
123. Gonzalez-De la Rosa A, Navarro-Partida J, Altamirano-Vallejo JC, Hernandez-Gamez AG, Garcia-Bañuelos JJ, Armendariz-Borunda J, Santos A. Novel Triamcinolone Acetonide-Loaded Liposomes Topical Formulation for the Treatment of Cystoid Macular Edema After Cataract Surgery: A Pilot Study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019 Mar;35(2):106-115.
124. Yüksel B, Uzunel UD, Kerci SG, Sağban L, Küsbeci T, Örsel T. Comparison of Subtenon Triamcinolone Acetonide Injection with Topical Nepafenac for the Treatment of Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017 Aug;25(4):513-519.
125. Kurt MM, Çekiç O, Akpolat Ç, Aslankurt M, Elçioğlu M. Vessel diameter study: intravitreal vs posterior subtenon triamcinolone acetonide injection for diabetic macular edema. *Eye (Lond)*. 2017 Aug;31(8):1155-1162.

126. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, Peyman GA. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2003 Jan;29(1):27-33.
127. Konstantopoulos A, Williams CP, Luff AJ. Outcome of intravitreal triamcinolone acetonide in postoperative cystoid macular oedema. *Eye (Lond).* 2008 Feb;22(2):219-22.
128. Jain S, Thompson JR, Foot B, Tatham A, Eke T. Severe intraocular pressure rise following intravitreal triamcinolone: a national survey to estimate incidence and describe case profiles. *Eye (Lond).* 2014 Apr;28(4):399-401.
129. Bonfiglio V, Reibaldi M, Fallico M, Russo A, Pizzo A, Fichera S, Rapisarda C, Macchi I, Avitabile T, Longo A. Widening use of dexamethasone implant for the treatment of macular edema. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Aug 16;11:2359-2372. doi: 10.2147/DDDT.S138922. PMID: 28860707; PMCID: PMC5566324.
130. Mayer WJ, Kurz S, Wolf A, Kook D, Kreutzer T, Kampik A, Priglinger S, Haritoglou C. Dexamethasone implant as an effective treatment option for macular edema due to Irvine-Gass syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Sep;41(9):1954-61.
131. Bellocq D, Pierre-Kahn V, Matonti F, Burillon C, Voirin N, Dot C, Akesbi J, Milazzo S, Baillif S, Soler V, Wolff B, Scemama C, Malclès A, Weber M, Kodjikian L. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for postsurgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC-2 study. *Br J Ophthalmol.* 2017 Mar;101(3):333-341.
132. Kurt MM, Çekiç O, Akpolat Ç, Elçioglu M. Effects of intravitreal ranibizumab and bevacizumab on the retinal vessel size in diabetic macular edema. *Retina.* 2018 Jun;38(6):1120-1126.
133. Teja S, Sawatzky L, Wiens T, Maberley D, Ma P. Ozurdex for refractory macular edema secondary to diabetes, vein occlusion, uveitis and pseudophakia. *Can J Ophthalmol.* 2019 Oct;54(5):540-547. doi: 10.1016/j.jcjo.2018.12.005. Epub 2019 Jan 25. PMID: 31564342
134. Kaldırım H, Savur F, Kırgız A, Atalay K. Comparison of Anatomical and Functional Outcomes of Intravitreal Dexamethasone Implant between Phakic and Pseudophakic Eyes with Diabetic Macular Edema. *Korean J Ophthalmol.* 2020 Oct;34(5):383-391. doi: 10.3341/kjo.2019.0142. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33099560; PMCID: PMC7597610.

135. Syed YY. Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant 0.19 mg (ILUVIEN®): A Review in Diabetic Macular Edema. *Drugs*. 2017 Apr;77(5):575-583. doi: 10.1007/s40265-017-0722-4. PMID: 28283896.
136. Mitropoulos PG, Chatziralli IP, Peponis VG, Drakos E, Parikakis EA. Intravitreal Ranibizumab for the Treatment of Irvine-Gass Syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015 Jun;23(3):225-31.
137. Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, Petermeier K, Aisenbrey S, Szurman P. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jan;34(1):70-5.
138. Demirel S, Batioğlu F, Özmert E. Intravitreal ranibizumab for the treatment of cystoid macular edema in Irvine-Gass syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Dec;28(6):636-9.
139. Lin CJ, Tsai YY. Use of aflibercept for the management of refractory pseudophakic macular edema in irvine-gass syndrome and literature review. *Retin Cases Brief Rep*. 2018 Winter;12(1):59-62.7.
140. Akay F, Işık MU, Akmaz B, Güven YZ. Comparison of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents and treatment results in Irvine-Gass syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2020 Oct 18;13(10):1586-1591. doi: 10.18240/ijo.2020.10.12. PMID: 33078109; PMCID: PMC7511387.
141. Wu L, Hernandez-Bogantes E, Roca JA, Arevalo JF, Barraza K, Lasave AF. intravitreal tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of refractory diabetic macular edema: a pilot study from the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Retina*. 2011 Feb;31(2):298-303. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181eac7a6. PMID: 21099452.
142. Wu L, Arevalo JF, Hernandez-Bogantes E, Roca JA. Intravitreal infliximab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Int Ophthalmol*. 2012 Jun;32(3):235-43.
143. Giganti M, Beer PM, Lemanski N, Hartman C, Schartman J, Falk N. Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade). *Retina*. 2010 Jan;30(1):71-80.
144. Farvardin M, Namvar E, Sanie-Jahromi F, Johari MK. The effects of intravitreal adalimumab injection on pseudophakic macular edema. *BMC Res Notes*. 2020 Jul 25;13(1):354.

145. Maleki A, Aghaei H, Lee S. Topical interferon alpha 2b in the treatment of refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2018 Mar 7;10:203-205.
146. Dimopoulos S, Deuter CME, Blumenstock G, Zierhut M, Dimopoulou A, Voykov B, Bartz-Schmidt KU, Doycheva D. Interferon Alpha for Refractory Pseudophakic Cystoid Macular Edema (Irvine-Gass Syndrome). *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):315-321.
147. Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, et al. Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Noninfectious Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2017;183:71-80.
148. Pham BH, Hien DL, Matsumiya W, et al. Anti-interleukin-6 receptor therapy with tocilizumab for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;20:100881.
149. Shelsta HN, Jampol LM. Pharmacologic therapy of pseudophakic cystoid macular edema: 2010 update. *Retina.* 2011;31(1):4-12.
150. Pepple KL, Nguyen MH, Pakzad-Vaezi K, et al. Response of inflammatory cystoid macular edema to treatment using oral acetazolamide. *Retina.* 2019;39(5):948-955.
151. Verdina T, Ferrari C, Valerio E, et al. Subthreshold micropulse yellow laser for the management of refractory cystoid macular edema consequent to complicated cataract surgery [published online ahead of print, 2020 May 29]. *Eur J Ophthalmol.* 2020
152. Gawęcki M. Micropulse Laser Treatment of Retinal Diseases. *J Clin Med.* 2019;8(2):242. Published 2019 Feb 13.
153. Steinert RF, Wasson PJ. Neodymium:YAG laser anterior vitreolysis for Irvine-Gass cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 1989;15(3):304-307.
154. Pendergast SD, Margherio RR, Williams GA, Cox MS Jr. Vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(3):317-323. doi:10.1016/s0002-9394(99)00158-0.



155. Sanders FWB, Lowin P, Gupta N, Roberts HW. A matched case-control study of the clinical, economic, and patient-reported outcomes of cystoid macular edema complicating phacoemulsification surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2020;46(6):831-838.
156. Ha L, Wright A, Wright DD, Bernhisel A, Barlow WR, Pettey JH, Zaugg B, Olson RJ. High vacuum and aspiration on phacoemulsification efficiency and chatter for Centurion. *Can J Ophthalmol*. 2019 Feb;54(1):136-138. doi: 10.1016/j.jcjo.2018.03.009. Epub 2018 May 18. PMID: 30851768.
157. Davison JA. Two-speed phacoemulsification for soft cataracts using optimized parameters and procedure step toolbar with the CENTURION Vision System and Balanced Tip. *Clin Ophthalmol*. 2015 Aug 27;9:1563-72. doi: 10.2147/OPHTH.S90245. PMID: 26355695; PMCID: PMC4559244.
158. Oh LJ, Nguyen CL, Wong E, Wang SSY, Francis IC. Prospective study of Centurion® versus Infiniti® phacoemulsification systems: surgical and visual outcomes. *Int J Ophthalmol*. 2017 Nov 18;10(11):1698-1702. doi: 10.18240/ijo.2017.11.10. PMID: 29181313; PMCID: PMC5686368.
159. Salud ocular universal: Un plan de acción mundial para 2014-2019. 2013. ISBN: 978 92 4 550656 0.
160. Nicholas S, Riley A, Patel H, Nevelson B, Purdie G, Wells AP. (2006). Correlations between optical coherence tomography measurement of macular thickness and visual acuity after cataract extraction. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Mar;34(2):124-9; quiz 194.
161. Perente I, Utine CA, Ozturker C, Cakir M, Kaya V, Eren H, Kapran Z, Yilmaz OF. (2007). Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2007 Mar;32(3):241-7.
162. Kusbeci T, Eryigit L, Yavas G, Inan UU. (2012). Evaluation of cystoid macular edema using optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography after uncomplicated phacoemulsification surgery. *Curr Eye Res*. 2012 Apr;37(4):327-33.

163. Han JV , Patel DV , Squirrell D , McGhee CN (2019) Cystoid macular oedema following cataract surgery: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Apr;47(3):346-356.
164. Vukicevic M, Gin T, Al-Qureshi S. (2012) Prevalence of optical coherence tomography-diagnosed postoperative cystoid macular oedema in patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Apr;40(3):282-7.



## Preoperative central macular thickness as a risk factor for pseudophakic macular edema

C. J. Doncel-Fernández<sup>1</sup> · M. L. Alferrez-Asenjo<sup>1</sup> · A. Quereda-Castañeda<sup>1</sup> · G. Castro-Luna<sup>2</sup>

Received: 14 May 2020 / Revised: 21 July 2020 / Accepted: 23 July 2020 / Published online: 11 August 2020  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

### Abstract

**Purpose** This study aims to determine whether elevated central macular thickness (CMT) before uncomplicated cataract surgery may be a risk factor for developing cystic macular edema (CMEs) as measured by Cirrus-OCT and defined as the presence of macular intraretinal cysts.

**Methods** A prospective study in Hospital Universitario Poniente, Almería, Spain, where 379 patients were included for optical coherence tomography (OCT) before cataract surgery, the following day, at 1 month and at 3 months and the presence of macular intraretinal cysts assessed by OCT. Patients with known risk factors for developing CME and patients who developed major surgical complications were excluded.

**Results** One hundred seventy-nine patients completed the study. The pre-surgical CMT was 257.75 (20.60)  $\mu\text{m}$  measured by Cirrus-OCT. After 1 month, there was an average increase in CMT of 277.86 (45.29)  $\mu\text{m}$ , and this increase in thickness decreased after 3 months to an average value of 267.86 (20.17)  $\mu\text{m}$ . There were 10.34% of patients with cysts in some of the controls after surgery. This study proposes a binary logistic model to predict the presence of CME depending on the pre-surgery CMT. The cut-off point was 260.5  $\mu\text{m}$ .

**Conclusion** Patients with pre-surgical macular thickness >260.5  $\mu\text{m}$  measured by Cirrus-OCT before cataract surgery, no known risk factors for developing CME and no major surgical complications presented 9.08 times more probability to develop macular intraretinal cysts after uncomplicated cataract surgery.

**Keywords** Cystoid macular edema · Cataract · Phacoemulsification · Central macular thickness · Optical coherence tomography

### Introduction

Cataracts are the first global cause of blindness, and cataract surgery is one of the most common operations performed worldwide [1]. Pseudophakic cystoid macular edema (CME) can occur as a postoperative complication of any cataract surgery, even uncomplicated ones [2] and is the essential cause of unexpected decreased visual acuity after surgery.

The incidence of CME has decreased with modern surgical techniques such as phacoemulsification although highly

variable incidence figures have been reported, as different diagnostic methods and different criteria have been used to define it [3]. The angiographic study can determine the presence of CME, through clinical evaluation and by optical coherence tomography (OCT). OCT is the most specific technique to diagnose CME [4]. The main reason is that it can measure the macular thickness and morphological alterations, such as the presence of cystoid changes in the internal nuclear layer with or without external plexiform involvement and with or without subretinal fluid [5].

In a recent review [6], an incidence between 0.1 and 3.8% has been reported. Other authors have reported an incidence of CME measured by OCT of up to 41% [7]. The diagnosis of CME is variable among the different publications. Some authors [8] diagnose CME as the 10% increase of central macular thickness (CMT) after surgery or if intraretinal cysts appear. Other authors define CME as a 10% increase in CMT over previous CME, accompanied by a decrease in best-corrected visual acuity (BCVA) [9].

✉ C. J. Doncel-Fernández  
carlosjesus.doncel@epipo.es

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Hospital Universitario de Poniente, Almería, Spain

<sup>2</sup> Department of Nursery, Physiotherapy and Medicine, University of Almería, Almería, Spain

## Key messages

- What is known: Subclinical pseudophakic macular edema is related to low visual acuity in the recent postoperative period. The complicated cataract surgery influences its appearance
- New information in the submission: There is a correlation between preoperative central macular thickness and the presence of intraretinal cysts after one month of uncomplicated z cataract surgery. The cut-off point was 260.50  $\mu\text{m}$  with a sensibility of 86.7%. It would be convenient to perform a preoperative OCT and measure the central macular thickness in order to prevent the appearance of cystic edema in case of thicknesses above 260 microns with adequate preoperative treatment with NSAID.

It has been shown that the central macular thickness increases after surgery without complications [10, 11] by about 7%. After surgical manipulation, there is a deregulation of the inflammatory mediators that leads to the rupture of the hemato-retinal barrier, increasing vascular permeability [12] and fluid accumulation in the retina. Reduced fluid reabsorption in the macula may be due to reduced vascular density (V.D.) in the avascular foveolar zone (AFZ). Angio-OCT studies show a decrease in V.D. in deep capillary plexus (DCP) and an increase in the size of AFZ in DCP [13].

Any uncomplicated cataract surgery can develop CME, although some risk factors make it more likely. Risk factors have been linked to diabetes mellitus [14]. It has been reported that diabetic patients without signs of diabetic retinopathy have a 1.8 times higher risk of developing CME that can increase up to 6.23 times if diabetic retinopathy appears, being the degree of diabetic retinopathy also being crucial because as the severity of diabetic retinopathy increases the risk of developing CME [16]. Other authors [19] report that diabetes with optimal glycemic control does not worsen the results of uncomplicated cataract surgery or increase the risk of developing CME.

Other factors have been reported to increase the incidence of CME. Thus, the presence of uveitis increases the risk of CME by 2.88 [15], and pre-surgical retinal vascular occlusion increases the risk by 4.47. Posterior capsule rupture in surgery with vitreorrhagia increases the risk of edema 2.61 [17], although the most significant risk of CME has been found in the presence of epiretinal membrane [18] before surgery with a relative risk of 5.6. An increased risk has also been reported in patients diagnosed with open-angle glaucoma [19] treated with prostaglandins and beta-blockers [20, 21].

High macular thickness before surgery, with values within the normal range, has not been reported as a risk factor for CME, although Vukicevic [8] found that patients who developed CME had a 5% higher previous CMT than those who did not develop edema.

This study aimed to determine whether CMT before cataract surgery may be a risk factor for developing CME, defined as the presence of intraretinal cysts after uncomplicated cataract surgery.

## Methods

Prospective case series study carried out at the Hospital Universitario de Poniente, Almeria, Spain, from November 2017 to December 2018.

The study with reference E.C. 21/2017 was approved by the Almeria Research Ethics Committee (CEIC-AL). It was implemented by developing the precepts of ethics and research marked by the Declaration of Helsinki. Patients evaluated in the Ophthalmology Clinic from November 2017 to December 2018 were included in the study after signing an informed consent form.

Patients were evaluated in the Ophthalmology service, and those patients with indication of cataract surgery were included, after signing an informed consent form.

Exclusion criteria were as follows: patients with diabetic macular edema, branch vein thrombosis, central vein thrombosis, use of oral NSAID, glaucoma treated with prostaglandins, epiretinal membrane, vitreomacular traction, neovascular membrane, and exudative macular degeneration.

All patients were interrogated about previous illnesses, medical allergies, and active medications. Examinations included the following: BCVA (best-corrected visual acuity) (Snellen decimal scale), slit-lamp examination, intraocular pressure (IOP), and fundus examination. The grading of cataracts was determined according to the Lens Opacities Classification System III. Eyes with nuclear opalescence (NO) grades between 1 and 5 were included in the study. The examined eyes were subdivided into mild (NO1), moderate (NO2  $\leq$ ,  $\leq$  NO4), and hard (NO4 <,  $\leq$  NO5) cataracts. All patients were evaluated with Cirrus-OCT (Zeiss, Germany),

and patients with low-quality images, power less than 7 out of 10, were excluded.

Three hundred seventy-nine patients met the inclusion criteria. The variables were as follows: demographics (age, sex, smoking habits) antecedents (diagnosis of glaucoma, diagnosis of diabetes, blood glucose and glycosylated hemoglobin (Hb A1c), and eye examinations (BCVA, hardness and type of cataract, and Cirrus- OCT measures). All cataract surgeries were performed by four expert surgeons with Alcon Centurion phacoemulsification unit (Alcon Labs, Hünenberg, Switzerland). CDE (cumulative dissipated energy) is a built-in device of the Alcon Centurion unit. It shows the time taken in seconds to complete a case of phacoemulsification, which reflects how much energy will be expended. The CDE value was automatically calculated by the device and displayed on the monitor of the phaco system.

### Surgical procedure

Before surgery, the pupil was dilated with tropicamide and phenylephrine. The cataract procedure included topical anesthesia, instillation of povidone-iodine at 5% in the conjunctival sac, cleaning of periocular skin with povidone-iodine at 10%, and isolation of the palpebral edge with a sterile cloth. Phacoemulsification procedure was standardized with a 2.2 mm incision. Intracameral cefuroxime was injected to prevent endophthalmitis.

### Monitoring procedure

Patients were checked the next day after cataract surgery where visual acuity, intraocular pressure, and macular OCT were assessed by evaluating the central macular thickness and the presence of macular cysts. Patients who presented capsular rupture, sulcus mess, and other significant complications were excluded.

Treatment was initiated according to hospital protocol with Ciprofloxacin 1 drop 6 h 2 weeks and Dexamethasone 1 drop 6 h in a descending pattern for 1 month. A second check-up was performed in 1 month in which visual acuity, intraocular pressure, and macular OCT were measured, and central macular thickness and the presence of macular cysts were assessed. If any patient presented macular cysts, treatment with topical NSAID was initiated. Seven patients needed Ketorolac 1 drop 12 h for 1 to 5 months; five were treated with Nepafenac 1 drop 12 h for 1 to 3 months. One of the patients treated with ketorolac was also treated with acetazolamide one drop every 12 h for 1 month. A final review was performed after 3 months in which we measured visual acuity, intraocular pressure, and central macular thickness OCT and the presence of macular cysts. One hundred seventy-four patients completed the study.

### Statistical study

The program SPSS version 25.0 (IBM SPSS Inc.) and program R version 3.5.1 have been used. Kolmogorov-Smirnov normality tests have been performed, applying non-parametric tests such as the Wilcoxon and Kruskal-Wallis tests and Spearman correlation according to the types of the variables. The significance level has been  $p < 0.05$ . A binary logistic model was validated checking the Hosmer-Lemeshow test and the ROC curve and calculating AUC (Area under the curve), sensitivity, specificity, accuracy, and precision.

## Results

### Descriptive statistics

One hundred seventy-four patients were recruited and completed the study. The mean age was 69.6 years (9.25), and 56.9 were women. Pre-surgical BCVA was 0.32 (0.16). The most frequent type of cataract was nuclear (71.3%) with a mean hardness of 3.26 (0.7) and right eye 52.87%. Mean preoperative IOP was 13.74 mmHg (3.16). 3.45% of the patients were diagnosed with glaucoma and treated without prostaglandins.

Pre-surgical blood glucose was measured in 99.8 (16.7) mg/dl in all patients, and 16.67% of patients with diabetes, Hb A1c 6.6 (1.23) was measured. The pre-surgical central macula thickness was 257.75 (20.60)  $\mu\text{m}$  in all patients. CMT was assessed in all patients by Cirrus- OCT before surgery with a mean value of 257.75 (20.60)  $\mu\text{m}$ . In turn, the CMT was assessed the day after surgery with mean CMT of 255.61 (19.56)  $\mu\text{m}$  at 1 month after cataract surgery with mean CMT of 277.86 (45.29)  $\mu\text{m}$  and at 3 months after surgery with mean CMT of 267.86 (20.17)  $\mu\text{m}$ . Pre-surgical BCVA was 0.31 (0.10), the day after surgery was 0.54 (0.27), at 1 month after cataract surgery was 0.77 (0.21) and at 3 months after surgery 0.77 (0.18). The CDE unadjusted average energy of cumulative dissipated energy (CDE) was  $6.76 \pm 6.31$ . In moderate and hard cataract, CDE average was  $4.50 \pm 0.67$  and  $27.7 \pm 7.10$  respectively.

### Bivariate analysis

There are no statistically significant differences between smokers and non-smokers in the evolution of CMT. There were no statistically significant differences between diabetic patients without previous retinal lesions and non-diabetic patients in the evolution of CMT (Table 1).

No statistically significant differences were found between types and degrees of cataract hardness and the CMT (Table 2). The presence of intraretinal cysts measured by OCT cirrus on the first day, first month, and 3 months after surgery was evaluated,

**Table 1** Evolution of central macular thickness (CMT) between non-diabetic–diabetic patients\*

	Non-diabetic		Diabetic		<i>p</i> value
	Mean	sd	Mean	sd	
CMT pre-surgery	258.00	20.29	258.75	21.72	0.92
CMT 1 day	254.76	19.66	260.44	18.76	0.32
CMT 1 month	275.94	38.46	287.76	71.18	0.85
CMT 3 months	267.09	20.02	271.92	20.93	0.29

\**p* < 0.05 Wilcoxon test

finding 10.34% of patients with cysts (Fig. 1). Figure 2 shows microcystic macular edema with cystic lacunar areas in the inner nuclear layer without changing the macular thickness. There was a statistically significant difference  $p \leq 0.05$  in the CMT before surgery (CMT prior  $245.81 \pm 20.08$  in patients who did not develop intraretinal cysts versus CMT prior  $267.17 \pm 20.79$  in patients who developed intraretinal cysts after surgery) (Table 3). Finally, there are no statistically significant correlations between CDE and central and peripheral macular thickness divided by areas (Table 4).

### Binary logistic model

A binary logistic model has been proposed to predict the presence of intraretinal cysts. The dependent variable was the postoperative presence of intraretinal cyst after 1 month of the surgery measured by OCT (Table 5).

The correlation between preoperative central macular thickness and the presence of intraretinal cysts after 1 month was statistically significant, and the odds ratio was 1.04 meaning that the risk of the presence of intraretinal cysts after one-month cataract surgery increased 4% for one micron of increased of the preoperative macular thickness. The ROC curve showed well calibration (AUC 0.76). Overall percentage correct classified (accuracy) was 90.91%, and the Hosmer–Lemeshow goodness of fit (GOF) was statistically non-significant ( $p$  value = 0.3516) that indicated well calibration of the model.

The cut-off point calculated from the ROC curve was  $260.50 \mu\text{m}$  with a sensibility of 86.7% and specificity of 58.9%. Preoperative CMT was categorized according to the cut-off point.

(Preoperative CMT  $< 260.5 \mu\text{m}$  vs Preoperative CMT  $> 260.5 \mu\text{m}$ ), and the odds ratio was 9.08, meaning the probability of intraretinal cysts after 1 month of the cataract surgery was 9.08 times higher in patients whose preoperative CMT was greater than  $260.50 \mu\text{m}$  (Table 6).

### Discussion

This study aimed to determine whether the risk of CME increased beyond a certain pre-surgical macular thickness measured with Cimus-OCT. Vukicevic et al. [8] conducted a study in 100 eyes to measure central macular thickness increase after uncomplicated cataract surgery and found that patients who developed macular edema had a 5% increase in pre-surgical macular thickness over those who did not develop edema. In this study, it showed that patients with CME had a greater pre-surgical macular thickness than those without macular edema and that patients with pre-surgical macular thickness  $> 260.5 \mu\text{m}$  had a 9.08 times risk of developing edema with a sensitivity of 86.7% specificity of 58.9% and accuracy of 90.91%.

Macular edema after uncomplicated cataract surgery is associated with multiple risk factors [14]. Multiple studies have been reported to show that CMT after uncomplicated surgery increases in most patients. Nicholas et al. in 2006 [22] conducted a prospective study to assess the effect of oral NSAIDs in CME finding that 6 of 62 eyes had a 20% increase in thickness the day after surgery, at 1 week and 6 weeks. Similar observations were found by Perente et al. [23] who in 2007 conducted a prospective study in 102 eyes in which he found an increase in CMT at 1 week, 1 month, and 3 months after surgery. The CMT decreased on the first day after surgery ( $202.4(25.9)$  preoperative,  $200.4(26.1)$  postoperative, coinciding with data from our study (previous CMT of  $257.75(20.60)$  which on the first day fell to  $255.61(19.56) \mu\text{m}$ ).

More modern studies have been conducted, confirming data from previous studies. Kusbeci et al. [24] conducted a

**Table 2** Evolution of central macular thickness (CMT) with different grades of cataract

	Mild		Moderate		Hardness		<i>p</i> value
	Mean	sd	Mean	sd	Mean	sd	
CMT pre-surgery	258.21	19.04	256.89	20.78	261.21	22.59	0.76
CMT 1 day	256.92	19.89	254.66	19.40	258.64	20.86	0.89
CMT 1 month	268.27	25.56	280.72	52.73	277.42	24.66	0.44
CMT 3 months	262.80	21.45	267.58	19.64	275.37	19.41	0.13

\**p* < 0.05 Kruskal–Wallis test

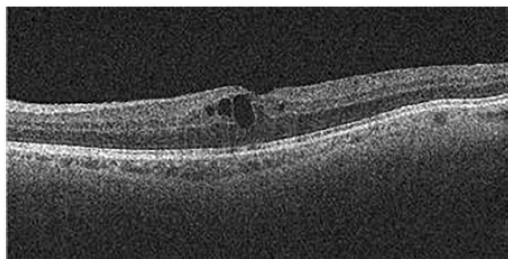


Fig. 1 Pseudophakic cystoid macular edema (CME) with cystoid changes in the internal nuclear layer without external plexiform involvement

prospective study of 88 eyes measuring OCT and angiography with a pre-surgical CMT of 255.58  $\mu\text{m}$ , finding 5.5% of cases with CME, and an increase in CMT at 1 week, 4 weeks, 12 weeks, and 24 weeks. Chaudhary et al. [25] conducted a prospective study with 200 eyes, 100 using microincision and 100 using sclerocorneal incision finding an increase in CMT from day 1 to 3 months, with an incidence of 1.5%. In this study, previously published data are confirmed since we found that patients operated for cataracts without complications had a previous CMT of 257.75 (20.60)  $\mu\text{m}$  measured by Cirrus OCT, which on the first day dropped to 255.61 (19.56)  $\mu\text{m}$ . At a month, there was an increase of average CMT of 277.86 ( $\pm$  45.29)  $\mu\text{m}$  and this increase of thickness decreased at 3 months, reaching an average value of CMT of 267.86 (20.17).

Yoon et al. [26] conducted a retrospective study of 316 cases, including patients with previous epiretinal membrane and diabetes mellitus, in which he differentiated between cystic macular lesions and microcystic macula edema [27] using OCT Heidelberg found 6.39% of patients with cysts. In this work, the presence of intraretinal cysts was assessed on the first day, first month, and 3 months, finding 10.34% of patients with cysts in any of the controls measured by OCT cirrus. In other studies [28, 29] a 10% or 20% elevation of CMT has been used to define the presence of macular edema, but in this paper as well as Yoon et al., we have diagnosed the presence of new intraretinal cysts measured by OCT. The presence of cysts with the typical pattern of cystoid changes

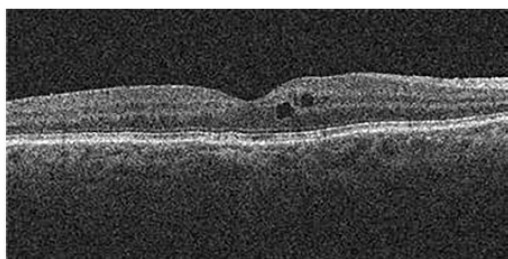


Fig. 2 Microcystic macular edema with cystic lacunar areas in the inner nuclear layer without changing the macular thickness

Table 3 Factors for developing intraretinal cysts

Intraretinal cysts			p value
	No	Yes	
IOP pre-surgery (mmHg)	14 (5)	14.5 (5)	$p = 0.15$
Age (years)	70 (12.5)	69.5 (11)	$p = 0.97$
Glycaemia (mg/dl)	97 (20)	93 (14)	$p = 0.32$
BCVA pre-surgery (decimal scale)	0.30 (0.15)	0.40 (0.10)	$p = 0.23$
CMT pre-surgery ( $\mu\text{m}$ )	256.81(20.08)	267.17(20.79)	$p < 0.05$
Cataract hardness*	3.26(0.71)	3.3(0.75)	$p = 0.83$

\* $p < 0.05$  mean (sd)

in the internal nuclear layer with or without external plexiform involvement and with or without subretinal fluid is a determinant in clinical practice to initiate treatment, so it has been the way we have defined the presence of CME.

Regarding diabetes (M.D.) as a risk factor for the development of CME Degenring et al. [2] conducted a prospective study of 108 eyes in which there was an increase in foveolar central volume more significant than 10% measured with Stratus in 22.2% of non-diabetic patients and 33.3% of diabetic patients. Danni [9] also conducted a post hoc study using a randomized, double-blind clinical study where the effect of new topical NSAID on the presence of CME in diabetics and non-diabetics was studied. A total of 276 eyes with previous CMT in non-MD 271 (27.6) and MD 270.3(24.2)  $\mu\text{m}$  were studied using Spectralis OCT, finding CME (10% increase in previous CMT and decrease in best-corrected visual acuity) 3.2% in non-MD and 1.8% in M.D. In this paper, the previous data is confirmed since we did not find a statistically

Table 4 Correlations of CDE and macular thickness changes

	Correlation coefficient	p value
Macular thickness ( $\mu\text{m}$ )		
Central	0.30	0.14
Paracentral		
Superior	0.20	0.42
Temporal	0.42	0.70
Inferior	0.10	0.58
Nasal	0.17	0.38
Peripheral		
Superior	0.20	0.36
Temporal	0.02	0.94
Inferior	0.10	0.71
Nasal	0.20	0.38
Volume ( $\mu\text{m}^3$ )	0.20	0.41

CDE cumulative dissipated energy

**Table 5** Binary logistic model of the presence of intraretinal cysts after 1-month cataract surgery

	$\beta$	OR*	Std. error	z value	Pr(> z )
Constant	-13.60		3.93	-3464.00	0.00
Preoperative CMT	0.04	1.04	0.01	2969.00	0.00

Dependent variable, presence of intraretinal cysts

\*OR odds ratio

significant difference in the variations of CMT or the presence of intraretinal cysts measured by pre-surgical Cirrus-OCT between diabetics and non-diabetics (258.0 (20.29) in non-MD vs 258.75(21.72)  $\mu\text{m}$  in MD  $p = 0.92$ ) the following day (254.76(19.66) in non-MD vs 260.44(18.76)  $\mu\text{m}$  in M.D.  $p = 0.32$ ), a month (275.94 (38.46)  $\mu\text{m}$  in non-MD vs 287.76 (71.18)  $\mu\text{m}$  in MD  $P = 0.85$ ) and at 3 months (267.09(20.02)  $\mu\text{m}$  in non- MD vs 271.92 (20.93)  $\mu\text{m}$  in M.D.  $p = 0.29$ ). This study was strict in the inclusion criteria since patients with diabetic macular edema and epiretinal membrane were excluded. It is also worth noting that the adequate glycemic control of our sample since pre-surgical glycemic levels was similar in patients who developed intraretinal cysts (93  $\pm$  14 mg/dl) concerning those who did not develop intraretinal cysts (97  $\pm$  20 mg/dl) with  $p = 0.32$ . At the same time, diabetics presented a reasonable previous glycemic control (Hb glycosylated 6.61 with sd 1.2).

The degree of hardness of the cataract in patients who have not developed intraretinal cysts (3.26  $\pm$  0.71) versus those who have developed cysts (3.3  $\pm$  0.75) did not present significant differences  $p = 0.83$ . In turn, we found no differences between the different degrees of cataract and CMT, nor between the different types of cataracts and CMT. In this study, the previous CMT was 257.75 (20.60)  $\mu\text{m}$  measured by OCT cirrus; on the first day, it dropped to 255.61 (19.56)  $\mu\text{m}$ , except in subcapsular cataracts where the pre-surgical CMT was 266.77(19.83)  $\mu\text{m}$ , and the next day, it was 266.28 (23.71)  $\mu\text{m}$  with a  $p$  value = 0.05. The reason may be related to the time of cataract surgery, although

**Table 6** Binary logistic model with categorized dependent variable

Dependent variable = CMT > 260.5  $\mu\text{m}$

	$\beta$	OR	Std.error	z value	Pr(> z )
Constant	-3.70	0.03	0.72	-5.17	0.00 *
CMT-rec [CMT > 260.5 $\mu\text{m}$ ]	2.21	9.08	0.78	2.83	0.00 *

\* $p < 0.05$ . OR odds ratio

Hosmer-Lemeshow goodness of fit  
test  $p = 1$

 Springer

this difference between cataract types was not observed at 1 month or 3 months.

The present study has limitations. First of all, most updated studies are performed with Spectralis OCT, and the cut-off point of 260.5  $\mu\text{m}$  measured with OCT-Cirrus must be extrapolated to the values of the macular thickness measured by Spectralis OCT.

This paper does not take into account the time of ultrasound and the power used in phacoemulsification, although the surgery was performed in all cases without complications among three expert surgeons with a similar surgery time.

## Conclusions

Pre-surgical CMT measured by Cirrus -OCT is a risk factor for the development of intraretinal cysts after 1 month of uncomplicated cataract surgery.

**Acknowledgements** The authors would like to thank Mamen Olvera Lopez (FIBAO) for her assistance with statistical analysis, Irene Villegas (Unit of Investigation Hospital de Poniente) for her assistance with methodology, and the Department of Ophthalmology of Hospital Universitario Poniente for their support.

**Authors' contribution** Doncel-Fernandez, CJ has contributed to methodology, research design, writing original draft, writing review and editing, and data acquisition and analysis. Alférez-Asenjo, ML has contributed to methodology, research design, and data acquisition. Quereda-Castañeda, A has contributed to methodology, research design, and data acquisition. Castro-Luna, G has contributed to writing review and editing, and data analysis.

**Data availability** Castro-Luna, Gracia; Doncel-Fernandez, Carlos (2020), "CATARACT SURGERY", Mendeley Data, V2, doi: <https://doi.org/10.17632/wrv9p63dsp.2>

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interests.

**Ethics approval** The study with reference E.C. 21/2017 was approved by the Almería Research Ethics Committee (CEIC-AL). The study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## References

1. Pascolini D, Mariotti SP (2012) Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol* 96(5):614–618
2. Degenring RF, Vey S, Kampeter B, Budde WM, Jonas JB, Sauder G (2007) Effect of uncomplicated phacoemulsification on the



- central retina in diabetic and non-diabetic subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245(1):18–23
3. Grzybowski A, Sikorski BL, Ascaso FJ, Huerva V (2016) Pseudophakic cystoid macular edema: update. *Clin Interv Aging* 11:1121–1122
  4. Glatz W, Steinwender G, Tarmann L, Malle EM, Schörkhuber M, Wackemagel W, Petrovski G, Wedrich A, Ivastinovic D (2017) Vitreous hyper-reflective dots in pseudophakic cystoid macular edema assessed with optical coherence tomography. *PLoS One* 12(12):e0189194
  5. Fleissig E, Cohen S, Iglicki M, Goldstein M, Zur D (2018) Changes in choroidal thickness in clinically significant pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 38(8):1629–1635
  6. Han JV, Patel DV, Squirrel D, McGhee CN (2019) Cystoid macular oedema following cataract surgery: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 47(3):346–356
  7. Lobo CL, Faria PM, Soares MA, Bernardes RC, Cunha-Vaz JG (2004) Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 30(4):752–760
  8. Vukicevic M, Gin T, Al-Qureshi S (2012) Prevalence of optical coherence tomography-diagnosed postoperative cystoid macular oedema in patients following uncomplicated phaco-emulsification cataract surgery. *Clin Exp Ophthalmol* 40(3):282–287
  9. Danni R, Taipale C, Ilveskoski L, Tuuminen R (2019) Diabetes alone does not impair recovery from uneventful cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 198:37–44
  10. Biro Z, Balla Z, Kovacs B (2008) Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye (Lond)* 22(1):8–12
  11. Von Jagow B, Ohrloff C, Kohnen T (2007) Macular thickness after uneventful cataract surgery determined by optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245(12):1765–1771
  12. Flach AJ (1998) The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 96:557–634
  13. Sacconi R, Corbelli E, Camevali A, Mercuri S, Rabiolo A, Querques L, Marchini G, Bandello F, Querques G (2018) Optical coherence tomography angiography in pseudophakic cystoid macular oedema compared to diabetic macular oedema: qualitative and quantitative evaluation of retinal vasculature. *Br J Ophthalmol* 102(12):1684–1689
  14. Yang J, Cai L, Sun Z, Ye H, Fan Q, Zhang K, Lu W, Lu Y (2017) Risk factors for and diagnosis of pseudophakic cystoid macular edema after cataract surgery in diabetic patients. *J Cataract Refract Surg* 43(2):207–214
  15. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, Sallam AB, Mohamed Q, Yang YC, United Kingdom Pseudophakic Macular Edema Study Group (2016) Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery: a database study of 81984 eyes. *Ophthalmology* 123(2):316–323
  16. Liu J, Jones RE, Zhao J, Zhang J, Zhang F (2015) Influence of uncomplicated phacoemulsification on central macular thickness in diabetic patients: a meta-analysis. *PLoS One* 10(5):e0126343
  17. Henderson BA, Kim JY, Ament CS, Ferruffino-Ponce ZK, Grabowska A, Cremers SL (2007) Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 33(9):1550–1558
  18. Schaub F, Adler W, Enders P, Koenig MC, Koch KR, Cursiefen C, Kirchhof B, Heindl LM (2018) Preexisting epiretinal membrane is associated with pseudophakic cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256(5):909–917
  19. Lee KM, Lee EJ, Kim TW, Kim H (2017) Pseudophakic macular edema in primary open-angle glaucoma: a prospective study using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 179:97–109
  20. Wendel C, Zakrzewski H, Carleton B, Etminan M, Mikelberg FS (2018) Association of postoperative topical prostaglandin analog or beta-blocker use and incidence of pseudophakic cystoid macular edema. *J Glaucoma* 27(5):402–406
  21. Razeghinejad MR (2019) The effect of latanoprost on intraocular inflammation and macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 27(2):181–188
  22. Nicholas S, Riley A, Patel H, Nevelsdon B, Purdie G, Wells AP (2006) Correlations between optical coherence tomography measurement of macular thickness and visual acuity after cataract extraction. *Clin Exp Ophthalmol* 34(2):124–129
  23. Perente I, Utine CA, Ozturker C, Cakir M, Kaya V, Eren H, Kapran Z, Yilmaz O (2007) Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 32(3):241–247
  24. Kusbeci T, Eryigit L, Yavas G, Inan UU (2012) Evaluation of cystoid macular edema using optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography after uncomplicated phacoemulsification surgery. *Curr Eye Res* 37(4):327–333
  25. Chaudhary C, Bahadur H, Gupta N (2015) Study of cystoid macular edema by optical coherent tomography following uneventful cataract surgery. *Int Ophthalmol* 35(5):685–691
  26. Yoon DH, Kang DJ, Kim MJ, Kim HK (2018) New observation of microcystic macular edema as a mild form of cystoid macular lesions after standard phacoemulsification: prevalence and risk factors. *Medicine (Baltimore)* 97(15):e0355
  27. Burggraaff MC, Trieu J, de Vries-Knopfert WA, Balk L, Petzold A (2014) The clinical spectrum of microcystic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55(2):952–961
  28. Ylinen P, Laine I, Lindholm JM, Tuuminen (2017) Poor glycemic control as a risk factor for pseudophakic cystoid macular edema in patients with diabetes. *J Cataract Refract Surg* 43(11):1376–1382
  29. Ching HY, Wong AC, Wong CC, Woo DC, Chan CW (2006) Cystoid macular oedema and changes in retinal thickness after phacoemulsification with optical coherence tomography. *Eye (Lond)* 20(3):297–303

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.