

Edema macular diabético: revisión sistemática de su tratamiento invasivo 2023-2024

Nadia Belén Maldonado, María Eugenia Maraventano

Centro Oftalmológico Francia, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Recibido: 10 de octubre de 2024.

Aprobado: 20 de noviembre de 2024.

Autor corresponsal

Dra. Nadia Belén Maldonado
Centro Oftalmológico Francia
3 de Febrero 3085
(2000) Rosario, Santa Fe
Argentina
nadia-maldonado@hotmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(4): e503-e515.

<https://doi.org/10.70313/2718.7446.v17.n04.382>

Resumen

Objetivo: Revisar las evidencias actuales sobre la eficacia de los diferentes tratamientos invasivos del edema macular diabético.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática que incluyó estudios que analizaron terapéutica intravítrea (anti-VEGF, corticoides) y terapia con láser. Se utilizó PubMed, incluyendo sólo revisiones sistemáticas y metaanálisis de los años 2023 y 2024. Se evaluó en cada trabajo la cantidad de estudios incluidos, ojos tratados, tiempo de seguimiento, el tratamiento o procedimiento empleado y el resultado anatómo-funcional.

Resultados: Se incluyeron 13 revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados entre 2023 y 2024, que en su conjunto analizaron 168 estudios con un total de 26.189 ojos tratados con anti-VEGF sólo o en combinación con terapia láser o con corticoides, con un rango de 55 días hasta 24 meses de seguimiento. El tratamiento láser para EMD se utilizó en 4 estudios que expresaron mejoría anatómo-funcional, combinando el láser de micropulsos subumbral y anti-VEGF, incluyendo menos necesidad de inyecciones intravítreas a los 12 meses. Los corticoides (implantes de dexametasona o inyecciones de triamcinolona), solos o en combinación con anti-VEGF, tuvieron más complicaciones (hipertensión ocular y cataratas). Los anti-VEGF demostraron mejoría anatómo-funcional incluso a 24 meses; no se encontró evidencia acerca de superioridad anatómo funcional entre los anti-VEGF evaluados.

Conclusión: Los anti-VEGF logran mejorías anatómo-funcionales en el EMD sin poder demostrar que

uno sea superior a otro en este aspecto. Los anti-VEGF combinados con tratamiento láser de micropulso subumbral disminuyen la cantidad de inyecciones necesarias. La utilidad del anti-VEGF combinado con corticoides en sus diferentes presentaciones intraoculares es poco clara por sus efectos adversos.

Palabras clave: edema macular diabético, anti-VEGF, corticoides, láser, diabetes, retinopatía diabética, fondo de ojo.

Diabetic macular edema: systematic review of its invasive treatment 2023-2024

Abstract

Objective: To review the current evidence on the efficacy of different invasive treatments for diabetic macular edema.

Methods: A systematic review included studies that analyzed intravitreal therapeutics (anti-VEGF, corticosteroids) and laser therapy. PubMed included only systematic reviews and meta-analyses from 2023 to 2024. In each study, the number of studies included, eyes treated, follow-up time, the treatment or procedure used, and the anatomic and functional outcomes were evaluated.

Results: Thirteen systematic reviews and meta-analyses published between 2023 and 2024 were included, which together analyzed 168 studies with a total of 26189 eyes, treated with anti-VEGF alone or in combination with laser therapy or corticosteroids, with a range of 55 days to 24 months of follow-up. Laser treatment for DME was used in 4 studies, which expressed anatomic-functional improvement, combining subthreshold micropulse laser and anti-VEGF, including less need for intravitreal injections at 12 months. Corticosteroids (dexamethasone implants or triamcinolone injections) alone or in combination with anti-VEGF had more complications (ocular hypertension and cataracts). Anti-VEGF demonstrated anatomic-functional improvement even at 24 months; there was no evidence of anatomic-functional superiority among the anti-VEGFs evaluated.

Conclusion: Anti-VEGFs achieve anatomic-functional improvements in DME, without being able to demonstrate that one is superior to another in

this aspect. Anti-VEGF combined with subthreshold micropulse laser treatment decreases the number of injections required. The usefulness of anti-VEGF combined with corticosteroids in their different intraocular presentations is unclear due to their adverse effects.

Keywords: diabetic macular edema, anti-VEGF, corticosteroids, laser, diabetes, diabetic retinopathy, ocular fundus.

Edema macular diabético: revisão sistemática de seu tratamento invasivo 2023-2024

Resumo

Objetivo: Rever as evidências atuais sobre a eficácia de diferentes tratamentos invasivos para o edema macular diabético.

Materiais e métodos: Foi realizada uma revisão sistemática que incluiu estudos que analisaram terapia intravítrea (anti-VEGF, corticosteróides) e laserterapia. Foi utilizado o PubMed, incluindo apenas revisões sistemáticas e metanálises dos anos 2023 e 2024. Em cada trabalho foram avaliados a quantidade de estudos incluídos e olhos tratados, o tempo de acompanhamento, o tratamento ou procedimento utilizado e o resultado anatomo-funcional.

Resultados: foram incluídas 13 revisões sistemáticas e meta-análises publicadas entre 2023 e 2024, que juntas analisaram 168 estudos com um total de 26.189 olhos tratados com anti-VEGF isolado ou em combinação com laserterapia ou corticosteróides, com intervalo de 55 dias até 24 meses de acompanhamento. O tratamento a laser para EMD foi utilizado em 4 estudos que expressaram melhora anátomo-funcional, combinando laser de micropulso subliminar e anti-VEGF, incluindo menor necessidade de injeções intravítreas aos 12 meses. Os corticosteróides (implantes de dexametasona ou injeções de triancinolona), isoladamente ou em combinação com anti-VEGF, tiveram mais complicações (hipertensão ocular e catarata). O anti-VEGF demonstrou melhora anátomo-funcional mesmo aos 24 meses; não foram encontradas evidências de superioridade anatômica funcional entre os anti-VEGF avaliados.

Conclusão: Os anti-VEGF alcançam melhorias anátomo-funcionais no EMD sem conseguir demonstrar que um é superior ao outro neste aspecto. O anti-VEGF combinado com o tratamento com laser de micropulso subliminar diminui o número de injeções necessárias. A utilidade do anti-VEGF combinado com corticosteróides nas suas diferentes apresentações intraoculares não é clara devido aos seus efeitos adversos.

Palavras-chave: edema macular diabético, anti-VEGF, corticosteróides, laser, diabetes, retinopatia diabética, fundo de olho.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica compleja, ocasionada por un trastorno en la producción de insulina o por un defecto en la captación celular de la glucosa¹. En ambos casos se produce un transporte defectuoso de la glucosa a través de la membrana celular con aumento de la concentración de ésta en sangre y en los tejidos intersticiales, así como disminución de la actividad metabólica intracelular¹. Se caracteriza por un estado de hiperglucemia crónica y por un alto riesgo de afectación micro/macrovascular². La enfermedad macrovascular es la principal causa de mortalidad entre las personas con DM y en cambio², la enfermedad microvascular (enfermedad renal crónica, retinopatía y neuropatía diabética) produce un mayor impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes³⁻⁴.

La retinopatía diabética (RD) es una de las principales complicaciones neurovasculares de la DM y afecta a una proporción considerable de pacientes con DM tipo 2. Todavía se desconocen algunos aspectos de los mecanismos patogénicos de la RD, aunque es bien conocido que la inflamación, el estrés oxidativo y las alteraciones microvasculares derivadas de la hipoxia desempeñan un papel importante en la disfunción retinal en las personas con DM2. Tanto el edema macular diabético (EMD) como la RD proliferativa amenazan la pérdida de visión en los pacientes afectados; son la principal causa de ceguera en los adultos en edad laboral (20-74 años) en los países desarrollados y ocasionan una pérdida de

su calidad de vida⁷. La patofisiología del EMD es compleja y multifactorial. La hiperglucemia es el disparo inicial que hace que inicien alteraciones microvasculares retinales que terminan con aumento de la permeabilidad vascular y aumento del grosor macular por la acumulación de este edema^{1, 3, 5}.

El EMD es la principal causa de pérdida de visión en los pacientes diabéticos y el tratamiento recomendado hasta hace un tiempo era la fotocoagulación láser focal o en rejilla, pero ésta generalmente no mejora la visión e incluso en algunos casos se sigue deteriorando, sobre todo en aquellos pacientes que tienen un mal control metabólico de su enfermedad⁷. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) juega un papel clave en su patogénesis, por lo tanto el desarrollo de fármacos anti-VEGF de administración intravítrea han abierto una nueva era en el tratamiento del EMD⁸⁻⁹. A su vez, la tecnología ha mejorado la forma de poder utilizar el láser mediante micropulsos con menor energía, de manera tal de intentar disminuir complicaciones¹⁰. Asimismo, la utilización de corticoides intravítreos se mantiene, tanto mediante su aplicación directa en inyecciones intravítreas o gracias al implante de dispositivos de liberación de fármacos^{8,10}. Los procedimientos previamente mencionados se los considera tratamientos invasivos. Ante esta oferta terapéutica, el objetivo de este trabajo es revisar las evidencias actuales sobre la eficacia de los diferentes tratamientos invasivos del edema macular diabético.

Materiales y métodos

Se diseñó una revisión sistemática realizando una búsqueda bibliográfica a inicios del mes de octubre de 2024, tomando como referencia metodológica las recomendaciones de la guía PRISMA¹¹. Por el diseño de estudio empleado, este trabajo no necesitó contar con una evaluación de un comité de ética.

Se definió como terapia invasiva del edema macular diabético a alguno de los siguientes subgrupos terapéuticos: terapia intravítrea, terapia con láser y procedimientos quirúrgicos

The screenshot shows the PubMed search results page for the query "anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) AND diabetic maculopathy". The search results are filtered to show only Meta-Analysis and Systematic Review articles published in 2023 and 2024. The search bar contains the query, and the filters are applied to the results. The first result is a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing the efficacy and safety of Faricimab and other anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration and diabetic macular edema.

Figura 1. Captura de pantalla a modo de ejemplo para mostrar los filtros utilizados durante la búsqueda; en este caso, se seleccionaron *Meta-analysis* y *Systematic Review* para los años 2023 y 2024.

de la retina. Para realizar el estudio se utilizó la base de datos electrónica "PubMed". Los términos principales empleados en la búsqueda fueron *diabetic macular edema* o *diabetic maculopathy*, que se relacionaron entre sí con alguna de las diferentes opciones de grupos terapéuticos mediante un conector (AND), utilizando los siguientes términos: *anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)*, *intravitreal treatment*, *corticoids*; *intraocular corticoids*; *laser therapy*; *retinal surgery* y *vitrectomy*.

Dentro de los criterios de selección se restringió la búsqueda para incluir sólo trabajos publicados en el año 2023 y durante el año 2024 (hasta el 1 de octubre), incluyendo sólo revisiones sistemáticas y metaanálisis. Esto se realizó utilizando los filtros prearmados de que dispone PubMed (fig. 1). En la casilla del buscador se fueron intercambiando combinaciones de los diferentes términos de manera tal de evitar la pérdida de algún trabajo. Se realizó un listado con el total de artículos encontrados y posteriormente se eliminaron aquellos estudios que estaban repetidos o que tenían información errónea en relación con los parámetros de búsqueda incluidos.

Los parámetros principales a evaluar en cada trabajo fueron: su origen geográfico, la cantidad de estudios incluidos, la cantidad de ojos, el tiempo de seguimiento total, el tratamiento o procedimiento evaluado y también se destacaron los conceptos principales, concentrándose en el resultado anátomo-funcional comunicado, considerando la agudeza visual mejor corregida (AVMC) y el espesor macular evaluado mediante OCT. Los datos se procesaron de forma descriptiva y se realizó un análisis integrador incluyendo los diferentes tipos de tratamientos invasivos en primer término; se determinó que la cantidad de ojos que se informaban fueran tratados con cada uno de los procedimientos y posteriormente se realizó un subanálisis de las publicaciones que consideraron algún tratamiento en particular, como láser, corticoides o anti-VEGF.

Resultados

Inicialmente, al colocar en el buscador los términos *diabetic macular edema* y *diabetic maculopathy* relacionándolos con los otros descriptores

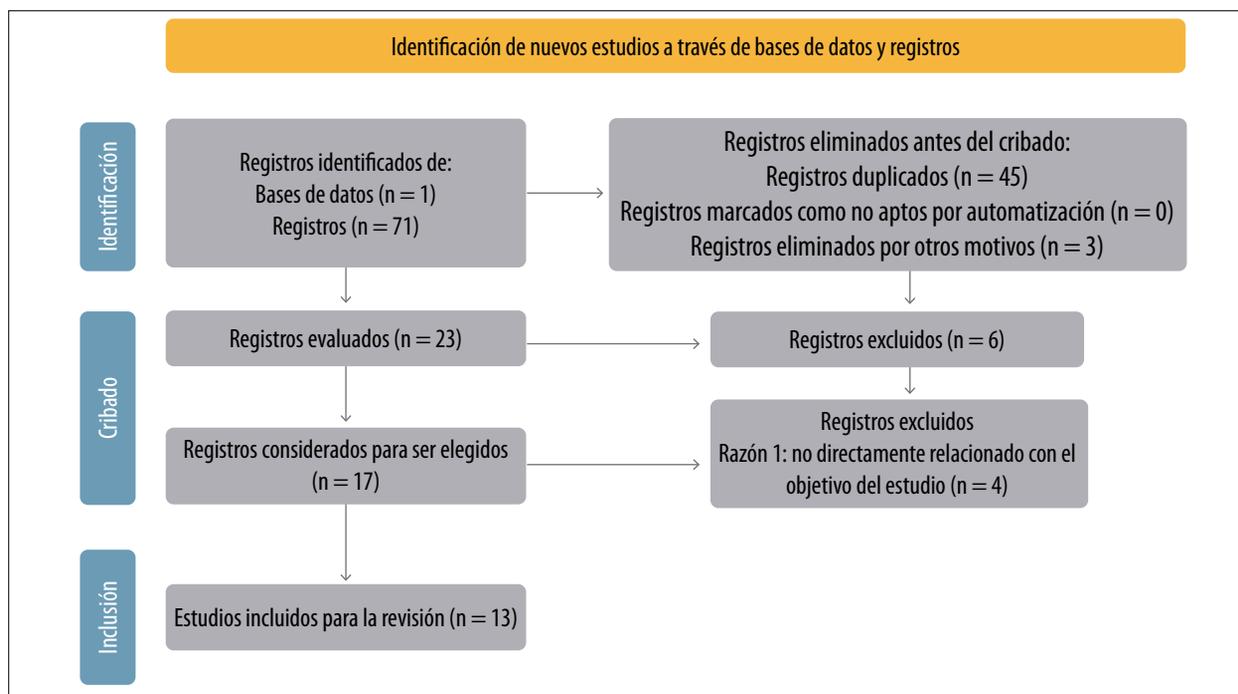


Figura 2. Diagrama de flujo donde se observa la evaluación, cribado e inclusión de los trabajos de la presente revisión sistemática.

se encontraron 71 publicaciones. En la figura 2 se presenta el diagrama de flujo recomendado por PRISMA, donde se observa la depuración de trabajos que fue realizada hasta obtener el total. En cuanto a la etapa de identificación, se eliminaron 3 estudios que estaban en idioma ruso y otros 45 que aparecieron repetidos. De los 23 que pasaron a la etapa de cribado, 6 en realidad no estaban relacionados directamente con el objetivo del presente estudio a pesar de haber aparecido en las búsquedas, ya que se orientaban por ejemplo a analizar métodos de diagnóstico o eran revisiones sobre aspectos fisiopatológicos en general.

Finalmente se incluyeron 13 revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados entre 2023 y 2024. En su conjunto, las 13 publicaciones incluidas para este estudio analizaron 168 estudios con un total de 26.186 ojos que se trataron con anti-VEGF solo o en combinación con terapia láser o con corticoides. No hemos encontrado revisiones sistemáticas ni metaanálisis que hubieran evaluado procedimientos quirúrgicos de retina para EMD publicados en los años 2023 y 2024. En los estudios encontrados, el tiempo de seguimiento

estuvo en un rango de 55 días hasta 24 meses, siendo en la mayoría de los casos de 12 meses. En la figura 3 se presenta un esquema de la distribución de ojos y número de estudios incluidos en las 13 revisiones sistemáticas y metaanálisis evaluados. En tabla 1 se describen los datos más relevantes de cada uno de los 13 estudios¹²⁻²⁴.

A continuación, se comentan los resultados segmentando las revisiones sistemáticas y metaanálisis de acuerdo con las diferentes estrategias terapéuticas empleadas.

Subanálisis de estudios que utilizaron tratamiento láser para EMD

Si consideramos sólo los estudios que analizaron de alguna forma el tratamiento láser, encontramos 4 en total, donde tres compararon el láser combinado con anti-VEGF. En el trabajo de Japón publicado por Hosoya y colaboradores, se concluyó que el láser de micropulso subumbral combinado con algún anti-VEGF como ranibizumab, aflibercept o bevacizumab, ha sido de utilidad para mejorar la agudeza visual y además para

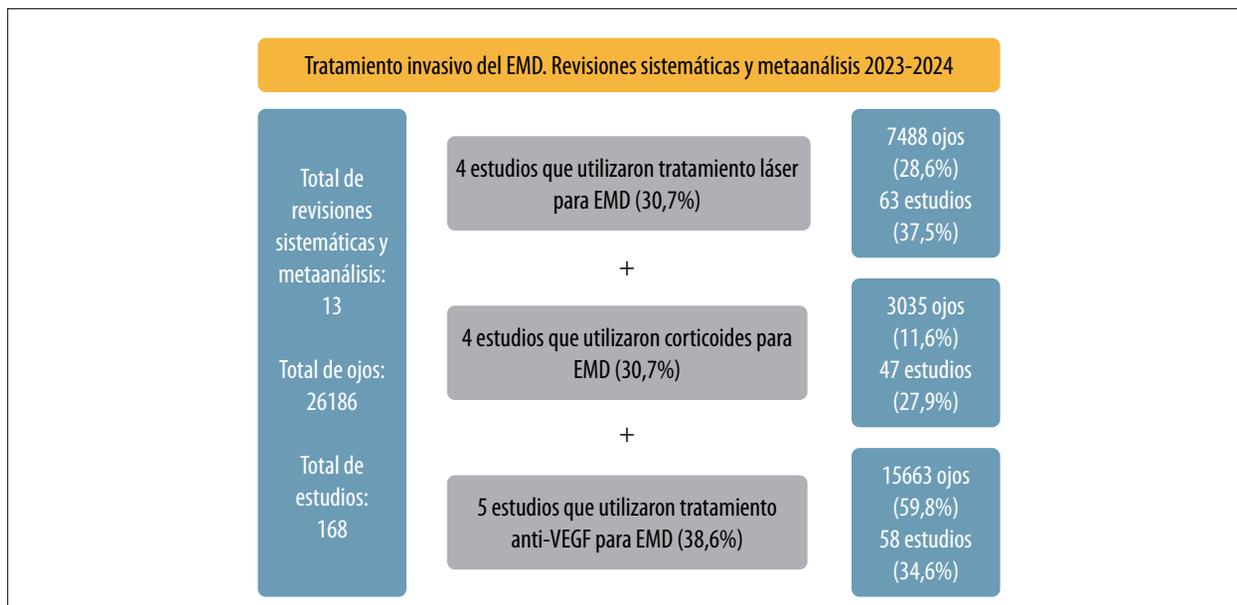


Figura 3. Esquema que presenta un sumario de las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en 2023 y 2024 incorporados para su evaluación en el presente estudio, con la sumatoria del total de trabajos, ojos y estudios y los resultados por subgrupos terapéuticos.

reducir el número de inyecciones, pero sin encontrar diferencias entre los anti-VEGF utilizados¹⁷. En el estudio de Wijeweera y colaboradores, al comparar los anti-VEGF solos o combinados con láser de micropulso subumbral, se encontró una disminución estadísticamente significativa en el número de inyecciones al realizar la terapia combinada, pero además destacaron que se logró una mejor AVMC inicial¹⁸. Xu y colaboradores también evaluaron el mismo tipo de láser en combinación con anti-VEGF (sin especificar cuál o cuáles) y a 12 meses, confirmando haber detectado una diferencia estadísticamente significativa a los diferentes tiempos de seguimiento¹⁹. Un sólo estudio —el de Tai y colaboradores— comparó el láser de micropulso con láser tradicional. En ese estudio de Canadá se encontró una ligera ventaja para el láser convencional respecto de la disminución del edema macular diabético, pero también una ligera diferencia respecto a los efectos adversos²⁰.

Subanálisis de estudios que utilizaron corticoides para EMD

De las 9 revisiones sistemáticas restantes, 4 evaluaron corticoides, pero ninguna los evaluó

como monoterapia. En la publicación de Kumar y colaboradores concluyeron que tras analizar 9 estudios y 877 ojos tratados con dexametasona intravítrea versus ranibizumab, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la AVMC, destacando que el grupo tratado con corticoides obtuvo una mejoría más temprana de la visión, aunque con el ranibizumab se observaron mejorías más sostenidas en el tiempo²². En el otro estudio, publicado por Hatamnejad, compararon con triamcinolona combinada con un anti-VEGF versus anti-VEGF²³. En este estudio encontraron que la combinación de tratamientos era más eficaz que la monoterapia, pero también la combinación se asoció con la presencia de efectos adversos como el aumento de la presión intraocular y las cataratas. El tercer trabajo, publicado por Cheng y colaboradores es el que más ojos evaluó (5.823) en 39 estudios, comparando implantes de dexametasona o inyecciones intravítreas de acetato de triamcinolona, combinados (un corticoide u otro) con un anti-VEGF²¹. Ellos encontraron que el bevacizumab asociado a triamcinolona fue la combinación que mejor resultado visual ofreció, disminuyendo también el espesor del edema macular. El último estudio que evaluó corticoides

Tabla 1. Detalle de revisiones sistemáticas y metaanálisis de los años 2023 y 2024 sobre edema macular diabético y tratamientos invasivos.

Trabajo	Características
1. Estudios que utilizaron tratamiento anti-VEGF para EMD <i>anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) AND diabetic macular edema or diabetic maculopathy</i>	
Watkins C <i>et al.</i> Comparative efficacy, durability and safety of faricimab in the treatment of diabetic macular edema: a systematic literature review and network meta-analysis. <i>Adv Ther</i> 2023; 40(12): 5204-5221.	Origen de la publicación: Inglaterra. Cantidad de estudios: 26. Ojos: 5.962. Seguimiento: 12 meses. Fármacos utilizados: faricimab, ranibizumab y aflibercept. <i>Principales conceptos:</i> El faricimab se utilizó en un régimen de tratamiento y extensión (T&E) con intervalos de hasta 16 semanas (Q16W). El cambio medio en la puntuación de la AVMC con respecto del valor inicial del T&E de faricimab fue estadísticamente mayor que el del tratamiento con ranibizumab, bevacizumab, láser y dexametasona.
Yao J <i>et al.</i> Comparative efficacy of anti-vascular endothelial growth factor on diabetic macular edema diagnosed with different patterns of optical coherence tomography: a network meta-analysis. <i>PLoS One</i> 2024; 19(6): e0304283.	Origen de la publicación: China. Cantidad de estudios: 20. Ojos: 1.654. Seguimiento: rango de 3 a 24 meses. Fármacos utilizados: conbercept, ranibizumab y bevacizumab. <i>Principales conceptos:</i> conbercept, ranibizumab y bevacizumab, respectivamente, mostraron los mejores resultados equivalentes en términos de mejora de la AVMC.
Nasimi S <i>et al.</i> Real-world efficacy of intravitreal faricimab for diabetic macular edema: a systematic review. <i>J Pers Med</i> 2024; 14(9): 913.	Origen del estudio: Dinamarca. Cantidad de estudios: 10. Ojos: 6.054. Seguimiento: de 55 días a 12 meses. Fármacos utilizados: faricimab. <i>Principales conceptos:</i> Faricimab para el EMD produce resultados clínicos similares a los otros anti-VEGF pero con intervalos de tratamiento más prolongados.
Abu Serhan H <i>et al.</i> Safety and efficacy of brolucizumab in the treatment of diabetic macular edema and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. <i>Semin Ophthalmol</i> 2024; 39(4): 251-260.	Origen del estudio: Qatar. Cantidad de estudios: 8. Ojos: 926 ojos. Seguimiento: 52 semanas. Fármacos utilizados: brolucizumab comparado con otros anti-VEGF. <i>Principales conceptos:</i> Se observa que la AVMC fue mejor o no inferior a otros tipos de anti-VEGF en estudios comparativos. El principal adverso observado fue la vasculitis retinal.
Chen H <i>et al.</i> Aflibercept versus ranibizumab for diabetic macular edema: a meta-analysis. <i>Eur J Ophthalmol</i> 2024; 34(3): 615-623.	Origen del estudio: China. Cantidad de estudios: 8. Ojos: 1.067 ojos. Seguimiento: 6 a 12 meses. Fármacos utilizados: aflibercept (AFL: 526) vs ranibizumab (RAN: 541). <i>Principales conceptos:</i> Sin diferencias significativas entre RAN y AFL en la agudeza visual mejor corregida. AFL necesitó menos IVI que RAN.

2. Estudios que utilizaron láser para EMD

(*laser therapy AND diabetic macular edema*) or *diabetic maculopathy*

Hosoya H *et al.* Subthreshold micropulse laser combined with anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2024; 262(10): 3073-3083.

Origen de la publicación: Japón.
Cantidad de estudios: 8.
Ojos: 493.
Seguimiento: rango de 9 a 20 meses.
Fármacos utilizados: láser de micropulso subumbral (LMS) combinado con anti-VEGF (ranibizumab; aflibercept; bevacizumab).
Principales conceptos: La terapia combinada tiene resultados similares en términos de AVMC y grosor macular central. Se reducen significativamente el número de inyecciones de anti-VEGF en comparación con la monoterapia.

Wijeweera C *et al.* Efficacy of anti-VEGF monotherapy versus anti-VEGF therapy with subthreshold micropulse laser (SML) in the management of diabetic macular oedema (DMO): a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2024; 262(9): 2733-2749.

Origen del estudio: Australia.
Cantidad de estudios: 10.
Ojos: 563 ojos.
Seguimiento: de 6 a 14 meses.
Fármacos utilizados: LMS y anti-VEGF.
Principales conceptos: El tratamiento combinado (LMS + anti-VEGF) se asocia con menos inyecciones intravítreas y una mejor AVMC a los 6 y 12 meses en comparación con la monoterapia anti-VEGF.

Xu D *et al.* Clinical efficacy of subthreshold micropulse laser combined with anti-VEGF drugs in the treatment of diabetic macular edema: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103(5): e34583.

Origen del estudio: Paquistán.
Cantidad de estudios: 15.
Ojos: 891.
Seguimiento: hasta 12 meses.
Fármacos utilizados: LSM y anti VEGF.
Principales conceptos: Sin diferencia estadísticas entre los 2 grupos en la agudeza visual mejor corregida a 1, 3, 6, 9 y 12 meses del tratamiento, ni en el volumen macular total. El LSM en combinación con fármacos anti-VEGF es comparable pero con reducción del número de inyecciones, reduciendo así la carga económica de los pacientes.

Tai F *et al.* Subthreshold compared with threshold macular photocoagulation for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmol Retina* 2024; 8(3): 223-233.

Origen del estudio: Canadá.
Cantidad de estudios: 14.
Ojos: 1.088.
Seguimiento: 12 meses.
Fármacos utilizados: LSM (574) vs láser convencional (514 ojos).
Principales conceptos: Ambos tratamientos parecen ser igualmente efectivos. El láser convencional fue estadísticamente superior en mejorar el espesor central de la retina; magnitud que no sería clínicamente importante. Es posible que no haya una diferencia en la tasa de eventos adversos a los 12 meses al comparar el láser subumbral con el láser convencional.

3. Estudios que utilizaron corticoides para EMD (*laser therapy AND diabetic macular edema*) or *diabetic maculopathy*

Cheng Z *et al.* Comparing the efficacy of glucocorticoids and anti-VEGF in treating diabetic macular edema: systematic review and comprehensive analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1342530.

Origen de la publicación: China.

Cantidad de estudios: 39.

Ojos: 5.823 ojos.

Seguimiento: 6 meses.

Fármacos utilizados: anti-VEGF + glucocorticoides (dexametasona o triamcinolona).

Principales conceptos: La inyección intravítrea de bevacizumab + triamcinolona fue la más beneficiosa para mejorar la agudeza visual mejor corregida y reducir el grosor del edema macular en el centro de la retina en pacientes con EMD.

Kumar A *et al.* Comparative efficacy of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents and corticosteroids in managing diabetic retinopathy-associated diabetic macular edema: a meta-analysis and comprehensive systematic review. *Cureus* 2024; 16(1): e51910.

Origen del estudio: Paquistán.

Cantidad de estudios: 9.

Ojos: 877.

Seguimiento: no especifican.

Fármacos utilizados: corticoides intravítreos (dexametasona) y ranibizumab.

Principales conceptos: No hay diferencias entre los dos tratamientos en cuanto a visión, pero el corticosteroide mostró mejoras inmediatas mientras con anti-VEGF parece proporcionar ventajas más significativas a largo plazo.

Hatamnejad A *et al.* Anti-VEGF and steroid combination therapy relative to anti-VEGF mono therapy for the treatment of refractory DME: a systematic review of efficacy and meta-analysis of safety. *Acta Ophthalmol* 2024; 102(3): e204-e214.

Origen del estudio: Canadá.

Cantidad de estudios: 7.

Ojos: 452.

Seguimiento: 6 a 12 meses.

Fármacos utilizados: corticoides + anti VEGF vs Anti-VEGF solo.

Principales conceptos: La terapia combinada es significativamente más eficaz para los resultados anatómicos vs la monoterapia anti-VEGF en seis estudios. Pero el tratamiento combinado se asoció a una mayor incidencia de acontecimientos adversos relacionados con la PIO y cataratas.

Tang HX *et al.* Comparing the efficacy of dexamethasone implant and anti-VEGF for the treatment of macular edema: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2024; 19(7): e0305573.

Origen del estudio: China.

Cantidad de estudios: 8.

Ojos: 336.

Seguimiento: 12 meses.

Fármacos utilizados: implante de dexametasona y antiVEGF.

Principales conceptos: En comparación con la terapia anti-VEGF, el tratamiento con implante de DEX es más eficaz para mejorar la AVMC y reducir el edema macular. Pero el tratamiento con implantes de DEX tiene un mayor riesgo de aumento de la PIO.

Escaso número de estudios y al corto período de seguimiento los resultados deben interpretarse con cautela.

La tabla se subdivide en tres grupos de acuerdo con las diferentes estrategias terapéuticas. Se muestra también la combinación de palabras utilizadas.

fue el de Tang y colaboradores, donde evaluaron implantes de dexametasona vs. anti-VEGF y encontraron que el implante de dexametasona era superior en el cambio de AVMC aunque también este grupo tenía más riesgo de efectos adversos²³.

Subanálisis de estudios que utilizaron tratamiento anti-VEGF para EMD

Quedan cinco trabajos que todos han estudiado de alguna forma el efecto de diferentes anti-VEGF para el edema macular, analizando resultados solos o comparados del faricimab, aflibercept, ranibizumab, brolucizumab, conbercept, bevacizumab. Analizando sólo estas cinco revisiones sistemáticas en conjunto encontramos la mayor cantidad de ojos (15.663), que resultó ser casi el 60% (59,8 %) del total. Al analizar los resultados, se destaca que el faricimab presentó resultados similares a otros anti-VEGF pero con intervalos de tiempo entre tratamientos más prolongados (Nasimi y colaboradores)¹⁴. Chen y colaboradores compararon el aflibercept versus en ranibizumab y no encontraron diferencias entre ambos, aunque aflibercept requirió de menos inyecciones¹⁶. Abu Serhan y colaboradores compararon 8 estudios con brolucizumab y destacaron la no inferioridad respecto de otros, aunque reportaron vasculitis retinales asociadas al fármaco¹⁵. Yao, al analizar conbercept, ranibizumab y bevacizumab divididos en 1.654 ojos, no encontró diferencia (equivalencia). Por último, Watkins y colaboradores, en su estudio de faricimab vs ranibizumab o aflibercept destacaron que luego de analizar un total 5.962 ojos, el procedimiento de tratar y extender de 16 semanas utilizado con el faricimab logró un mejor resultado en el cambio de la AVMC¹².

Discusión

El tratamiento láser del EMD ha sido clásicamente de elección del EMD, lo que data desde la publicación en 1985 de los resultados del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS, por su sigla en inglés)²⁵. Actualmente, aunque todavía ocupa un lugar

destacado en los algoritmos de tratamiento, las complicaciones secundarias relacionadas con reacciones cicatriciales estimularon el desarrollo de una nueva opción de dispositivos láser que emplean menor energía y micropulsos^{9,26}. Se trata del láser de micropulsos subumbral, que aprovecha la ventaja del láser pero de manera más controlada⁹.

Si bien los corticoides también tienen un rol terapéutico para el EMD, la revolución ha llegado de la mano con la incorporación del anti-VEGF al área de la oftalmología, que ha ido modificando las preferencias terapéuticas para el manejo del EMD⁸, tal como hemos encontrado en este estudio.

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis son los estudios que se considera que aportan el máximo nivel de evidencia²⁷. En éste se han evaluado las revisiones sistemáticas y metaanálisis de las publicaciones realizadas durante 2023 y 2024 respecto de los tratamientos invasivos actuales del EMD, buscando conocer si alguno resulta superior anatómo-funcionalmente. Tras analizar la información presentada, una primera interpretación es que a pesar de que hubo casi 26 mil ojos en evaluación, es muy complejo identificar y decidir si algún tratamiento resultó más adecuado para el manejo de los pacientes con una enfermedad sistémica como la DM, que tiene una presentación ocular cuya fisiopatología es multifactorial y su presentación es variable.

Al analizar los datos en su conjunto, identificamos que la mayoría de los estudios (12 de los 13) se han centrado específicamente en los anti-VEGF solamente (5 de los 13 estudios) o incluso en combinación con láser (3 de los 13 estudios) o con corticoides (4 de los 13 estudios). Este dato ya nos permite interpretar que la terapéutica actual del EMD se concentra específicamente en la utilización de los anti-VEGF. Todos los reportes analizados muestran que se logran mejorías aunque con diferencias cuando se comparan entre sí en relación con la cantidad de inyecciones y específicamente en relación con una complicación puntual (vasculitis con el brolucizumab), pero no podemos expresar a partir de lo analizado hasta el momento que algún anti-VEGF en particular haya logrado una superioridad en cuanto

a la recuperación anátomo-funcional en el tratamiento del EMD.

Algo que resulta más claro de este estudio es que los corticoides, al ser utilizados en la forma de implantes de dexametasona o mediante inyecciones de triamcinolona, combinados con anti-VEGF, son superiores al uso único del anti-VEGF respecto de la mejoría anatómica del EMD, al menos en estudios que evaluaron seguimiento hasta 12 meses²¹⁻²². También es clara la información sobre que esta combinación presentó mayor cantidad de problemas relacionados con el aumento de la PIO y el desarrollo de cataratas. Por lo tanto, se presenta la duda sobre la afirmación previa de superioridad en relación con la combinación de corticoides y anti-VEGF, dado que desconocemos qué pasaría si se realizara un seguimiento de estos casos aunque sea por 24 meses. Entonces, ¿podría ser finalmente superior el grupo de la monoterapia con anti-VEGF en la recuperación anátomo-funcional de la mácula frente al tratamiento combinado con corticoides? Porque si se considera que la aparición de las complicaciones previamente mencionadas posiblemente podrían afectar secundariamente la visión de los pacientes, la monoterapia parece ser más apropiada. Pareciera ser que la utilización de los corticoides asociados a los anti-VEGF apunta a lograr una recuperación anátomo-funcional más rápida pero no necesariamente es mejor para el paciente en el mediano y largo plazo, considerando los potenciales problemas que podrían aparecer.

Entre todos los estudios del período de evaluación de este trabajo encontramos sólo uno que hizo una comparación entre ambas terapéuticas para el EMD, con láser convencional y subumbral de micropulsos²⁰ sin poder extraer una clara recomendación de superioridad, porque a pesar de que el láser convencional logró una ligera diferencia sobre la disminución del espesor macular, también se relacionó con complicaciones que finalmente podrían afectar la visión de los pacientes. Por lo tanto, pareciera ser que el láser convencional perdió vigencia ante la nueva modalidad de láser de micropulso subumbral. El resto de los estudios analizó la combinación del láser de micropulsos subumbral utilizándolos en combinación con fár-

macos anti-VEGF y todos los datos mostraron que se logró la mejor visión combinando ambos tratamientos, pero no se ha encontrado una diferencia que permita decir si alguno de los anti-VEGF utilizados en la combinación con el láser era superior a otro anti-VEGF¹⁷⁻¹⁹. Como un dato claro, tras analizar la evidencia disponible, las ventajas de esta combinación ha permitido disminuir el número de inyecciones acorde con los datos presentados en los estudios realizados.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, no se consideraron las características de las poblaciones evaluadas en los diferentes estudios y esto podría ser un factor de confusión. Asimismo, en cada estudio se evaluaron principalmente los cambios anátomo-funcionales y de manera secundaria se consideraron aspectos como el intervalo entre aplicaciones, pero eso podría ser un factor relevante en el mediano y largo plazo de éxito, donde es mejor para opciones terapéuticas que requieran de menos inyecciones. Otra limitación ya no de esta pesquisa sino de los datos existentes, es que el seguimiento en la mayoría de los estudios fue de 12 meses, salvo el de Yao y colaboradores, que incluyeron en su análisis trabajos con un rango de seguimiento de 3 a 24 meses. Sería interesante conocer qué sucede con las opciones terapéuticas evaluadas con un mayor tiempo de seguimiento.

Conclusión

Las evidencias publicadas entre 2023 y 2024 confirman que los agentes anti-VEGF se mantienen como una primera opción sin poder determinar por los estudios analizados que uno sea superior a otro en cuanto a cambios anátomo-estructurales. Sin embargo, cuando los anti-VEGF se combinan con tratamiento láser de micropulso subumbral el resultado con un seguimiento a 12 meses es mejor y disminuye la cantidad necesaria de inyecciones. La utilidad del anti-VEGF combinado con corticoides en sus diferentes presentaciones intraoculares es poco clara por sus potenciales efectos adversos.

Será importante en el futuro profundizar sobre si están ocurriendo cambios en la recuperación

anátomo-funcional de los pacientes con EMD y las nuevas terapéuticas de control sistémico de su patología de base —la diabetes mellitus— como así también considerar nuevos posibles tratamientos.

Referencias

1. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus: Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* 2023; 135(Suppl 1): 7-17. doi:10.1007/s00508-022-02122-y.
2. Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, Gregg EW. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. *Diabetologia* 2022; 65(1): 3-13. doi:10.1007/s00125-021-05585-2.
3. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2020; 18(2): 117-124. doi:10.2174/1570161117666190502103733.
4. Geng T, Zhu K, Lu Q, et al. Healthy lifestyle behaviors, mediating biomarkers, and risk of microvascular complications among individuals with type 2 diabetes: a cohort study. *PLoS Med* 2023; 20(1): e1004135. doi:10.1371/journal.pmed.1004135.
5. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig* 2021; 12(8): 1322-1325. doi:10.1111/jdi.13480.
6. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; 5(12): e1221-e1234. doi:10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
7. Tomić M, Vrabec R, Poljičanin T, Ljubić S, Duvnjak L. Diabetic macular edema: traditional and novel treatment. *Acta Clin Croat* 2017; 56(1): 124-132. doi:10.20471/acc.2017.56.01.18.
8. Zhang J, Zhang J, Zhang C, et al. Diabetic macular edema: current understanding, molecular mechanisms and therapeutic implications. *Cells* 2022; 11(21): 3362. doi:10.3390/cells11213362.
9. Midena E, Micera A, Frizziero L, Pilotto E, Esposito G, Bini S. Sub-threshold micropulse laser treatment reduces inflammatory biomarkers in aqueous humour of diabetic patients with macular edema. *Sci Rep* 2019; 9(1): 10034. doi:10.1038/s41598-019-46515-y.
10. Miller K, Fortun JA. Diabetic macular edema: current understanding, pharmacologic treatment options, and developing therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018; 7(1): 28-35. doi:10.22608/APO.2017529.
11. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. *PRISMA2020*: an R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and open synthesis. *Campbell Syst Rev* 2022; 18(2): e1230. doi:10.1002/cl2.1230.
12. Watkins C, Paulo T, Bühner C, Holekamp NM, Bagijn M. Comparative efficacy, durability and safety of faricimab in the treatment of diabetic macular edema: a systematic literature review and network meta-analysis [published correction appears in *Adv Ther* 2024; 41(5): 2084-2085. doi: 10.1007/s12325-024-02831-y]. *Adv Ther* 2023; 40(12): 5204-5221. doi:10.1007/s12325-023-02675-y.
13. Yao J, Huang W, Gao L, et al. Comparative efficacy of anti-vascular endothelial growth factor on diabetic macular edema diagnosed with different patterns of optical coherence tomography: a network meta-analysis. *PLoS One* 2024; 19(6): e0304283. doi:10.1371/journal.pone.0304283.
14. Nasimi S, Nasimi N, Grauslund J, Vergmann AS, Subhi Y. Real-world efficacy of intravitreal faricimab for diabetic macular edema: a systematic review. *J Pers Med* 2024; 14(9): 913. doi:10.3390/jpm14090913.
15. Abu Serhan H, Taha MJJ, Abuawwad MT, et al. Safety and efficacy of brolicizumab in the treatment of diabetic macular edema and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Semin Ophthalmol* 2024; 39(4): 251-260. doi:10.1080/08820538.2023.2271095.

16. Chen H, Shi X, Zhang W, Han Q. Aflibercept versus ranibizumab for diabetic macular edema: a meta-analysis. *Eur J Ophthalmol* 2024; 34(3): 615-623. doi:10.1177/11206721231178658.
17. Hosoya H, Ueta T, Hirasawa K, Toyama T, Shiraya T. Subthreshold micropulse laser combined with anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2024; 262(10): 3073-3083. doi:10.1007/s00417-024-06460-7.
18. Wijeweera C, Ni J, Petocz P, Preda V, Jabbour J. Efficacy of anti-VEGF monotherapy versus anti-VEGF therapy with subthreshold micropulse laser (SML) in the management of diabetic macular oedema (DMO): a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2024; 262(9): 2733-2749. doi:10.1007/s00417-024-06405-0.
19. Xu D, Zhu T, Huang L, Wang X, Chen M. Clinical efficacy of subthreshold micropulse laser combined with anti-VEGF drugs in the treatment of diabetic macular edema: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103(5): e34583. doi:10.1097/MD.00000000000034583.
20. Tai F, Nanji K, Garg A, et al. Subthreshold compared with threshold macular photocoagulation for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmol Retina* 2024; 8(3): 223-233. doi:10.1016/j.oret.2023.09.022.
21. Cheng Z, Liu X. Comparing the efficacy of glucocorticoids and anti-VEGF in treating diabetic macular edema: systematic review and comprehensive analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1342530. doi:10.3389/fendo.2024.1342530.
22. Kumar A, Kumar A, Kumar J, et al. Comparative efficacy of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents and corticosteroids in managing diabetic retinopathy-associated diabetic macular edema: a meta-analysis and comprehensive systematic review. *Cureus* 2024; 16(1): e51910. doi:10.7759/cureus.51910.
23. Hatamnejad A, Orr S, Dadak R, Khanani A, Singh R, Choudhry N. Anti-VEGF and steroid combination therapy relative to anti-VEGF mono therapy for the treatment of refractory DME: a systematic review of efficacy and meta-analysis of safety. *Acta Ophthalmol* 2024; 102(3): e204-e214. doi:10.1111/aos.15724.
24. Tang HX, Li JJ, Yuan Y, Ling Y, Mei Z, Zou H. Comparing the efficacy of dexamethasone implant and anti-VEGF for the treatment of macular edema: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2024; 19(7): e0305573. doi:10.1371/journal.pone.0305573.
25. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103(12): 1796-1806.
26. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: evidence-based management. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66(12): 1736-1750. doi:10.4103/ijo.IJO_1240_18.
27. Wallace SS, Barak G, Truong G, Parker MW. Hierarchy of evidence within the medical literature. *Hosp Pediatr* 2022; 12(8): 745-750. doi:10.1542/hpeds.2022-006690.