

ÍNDICE

• CERTIFICADO	2
• IDENTIFICACIÓN Y AUTORÍA	3
• INTRODUCCIÓN	4
• REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA	7
• HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO	17
• MATERIALES Y MÉTODOS	18
• RESULTADOS	26
• DISCUSIÓN	29
• CONCLUSIONES	30
• ANEXOS	31
• BIBLIOGRAFÍA	35

Annex 2

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Dr. Miguel Castilla Céspedes

Profesor titular de oftalmología de la UD Hospital del Mar- Parc de Salut Mar,

Barcelona

Profesor titular del Departament de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

Que el treball titulat **“Influencia del tratamiento con análogos de prostaglandinas sobre el grosor foveal en pacientes hipertensos oculares o con glaucoma operados de cataratas”**

ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **Katia Guadalupe Sotelo Monge**,

trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12

crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2011-2012), a la convocatòria de

juny.

Dr. Miguel Castilla Céspedes

Profesor titular del Departamento de cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona

Barcelona, 11 de junio de 2012

Trabajo de investigación original correspondiente al
segundo período de estudios de doctorado
(Programa de Cirugía) de la Universidad Autónoma
de Barcelona.

Realizado por:

Katia Guadalupe Sotelo Monge

Dirigido por:

Dra. Ana Martínez Palmer

Dr. Miguel Castilla Céspedes

Barcelona, junio de 2012

INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS SOBRE EL GROSOR FOVEAL EN PACIENTES HIPERTENSOS O CON GLAUCOMA OPERADOS DE CATARATAS

INTRODUCCIÓN:

El edema macular es el aumento de volumen anormal de la mácula por la acumulación de líquido en el espacio extracelular entre las capas de la retina neurosensorial.

El edema macular quístico se caracteriza por “múltiples espacios quísticos” en la mácula, clásicamente entre la capa plexiforme externa y nuclear interna de la retina detectados por oftalmoscopia indirecta, angiografía fluoresceínica o tomografía de coherencia óptica (OCT).¹⁻²

El principal mecanismo fisiopatológico es el incremento de la permeabilidad vascular endotelial (Alteración de la barrera hemato-retiniana interna). Puede asociarse también a disfunción del Epitelio pigmentario de la retina (EPR) (Barrera hematorretiniana externa), aumento del flujo vascular, estrés tracional, entre otros¹⁻².

La causa primaria del edema macular depende de la enfermedad subyacente: Procesos inflamatorios ³⁻⁶(cirugía intraocular, procedimientos con láser, uveítis), enfermedades vasculares retinianas⁷⁻¹⁷ (Retinopatía diabética, oclusión de vena central de la retina, retinopatía por radiación, entre otros), Neovascularización coroidea¹⁸⁻²¹,

efecto secundario de medicamentos tópicos y sistémicos (análogos de prostaglandinas, timolol, cloruro de benzalconio, entre otros),²²⁻²⁵ distrofias de la retina,²⁶⁻²⁷ maculopatías traccionales²⁸⁻²⁹, desprendimiento de retina³⁰, tumores intraoculares,³¹⁻³² anomalidades del nervio³³⁻³⁵ y en raros casos es idiopático¹⁻².

El edema macular quístico posterior a cirugía de catarata (síndrome de Irvine-Gass) ha disminuido con el progreso de las técnicas quirúrgicas, siendo menor con la facoemulsificación.^{3,42-46} La incidencia del edema macular angiográfico (No asociado a disminución de la agudeza visual (AV)) posterior a la cirugía de catarata con facoemulsificación sin complicaciones es del 19% y del edema macular clínico (asociado a disminución de AV) oscila entre el 0 % - 2.35% de casos.³⁶⁻⁴⁸

Los análogos de prostaglandinas son hipotensores oculares que regulan el flujo de salida uveoescleral hacia el espacio supracoroideo y venas episclerales, inhibiendo la acción de metaloproteininas (MMP) en el metabolismo de la matriz extracelular en el cuerpo ciliar y otras estructuras oculares.⁴⁹⁻⁵⁰

Estructuralmente, Xalatan® (Latanoprost 0.005%), Travatan® (Travoprost 0.004%) son análogos de prostaglandinas, en tanto que Lumigan ® (Bimatoprost 0.03%) se considera una prostamida.⁵¹

El edema macular asociado con el tratamiento tópico con latanoprost se ha descrito desde 1998⁵²⁻⁵⁷, asimismo se ha señalado que el latanoprost induce edema macular en el periodo postoperatorio temprano tras cirugía de cataratas.

Se ha demostrado la alteración de la barrera hematoacuosa,⁵⁸⁻⁶⁵ algunos autores consideran que la causa principal del edema macular es el conservante y no el principio activo⁶⁶, además los pacientes incluídos en estos estudios tenían otros factores de riesgo predisponentes a edema macular. Se han descrito casos similares con bimatoprost y travoprost^{54, 67-70}.

Con los estudios disponibles no se ha podido establecer una clara relación causal entre uso de análogos de prostaglandinas y desarrollo de edema macular en el postoperatorio temprano tras cirugía de cataratas, sin embargo se recomienda su uso prudente en pacientes con factores de riesgo para edema macular.⁷⁰

Es difícil explicar que pacientes con otros factores de riesgo para edema macular tratados con análogos de prostaglandinas, no desarrollan el edema macular clínico, ni tampoco el edema macular detectado por otros métodos diagnósticos (OCT, AGF, etc), por tanto se plantea la existencia de otros factores implicados en el desarrollo de edema macular.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es un método de diagnóstico rápido, no invasivo de alta resolución que proporciona medidas cuantitativas del grosor macular, es utilizada para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con alteraciones maculares.⁷¹⁻⁷³ Se ha utilizado en varios estudios para detectar cambios en el volumen foveal y perifoveal tras la facoemulsificación.⁷⁴⁻⁸²

Se cree que la existencia de edema macular implica el engrosamiento de la retina, la mayoría de estudios se centra en el grosor foveal; sin embargo, se han descrito casos de espacios quísticos en la retina con grosor foveal normal y alteraciones en el espacio perifoveal.⁸³

En un cuestionario realizado a oftalmólogos del Reino Unido entre 2003 y 2004, sobre la interrupción o no del tratamiento con análogos de prostaglandinas previa cirugía de cataratas, se encontró que el 19.5% lo suspendía rutinariamente, el 20.8% sólo si hay otros factores de riesgo para edema macular y el 59.7% no lo suspendía.

Con mayor frecuencia; el periodo de suspensión del tratamiento previo a la cirugía fue de 7 días, y el tiempo para reintroducirlo después de la cirugía estaba entre 30 y 60 días del postoperatorio.⁸⁴

En nuestro centro se realiza la suspensión del tratamiento con análogos de protaglandinas desde 7 días antes de la cirugía de catarata y se reintroduce a los 30 días del postoperatorio en ausencia de complicaciones.

REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA:

Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. Miyake K, Ota I, Maekubo K, Ichihashi S, Miyake S. **Arch Ophthalmol** 1999; 117: 34-40

Este estudio prospectivo, randomizado y doble ciego, que incluye pacientes con glaucoma operados de catarata y tratados durante 5 semanas con Latanoprost y Diclofenaco (grupo I), Latanoprost y Fluorometolona (grupo II), placebo y Diclofenaco (grupo III), placebo y Fluorometolona (grupo IV), encontraron que el flare resultó mayor en los grupos II y IV, que en los grupos I y III al tercer día, en la primera y tercera semana del postoperatorio y también resultó mayor en el grupo II que en el IV, la incidencia de edema macular angiográfico a la 5.^a semana fue mayor en los grupos tratados con Fluorometolona. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo I y III. La Presión intraocular fue significativamente más baja en los grupos I y II que en los III y IV.

Entre las conclusiones del estudio se plantea la ruptura de las barreras hematoacuosa y hematorretiniana por el Latanoprost y la posibilidad de prevenir este efecto con el diclofenaco tópico. No hubo ningún caso de edema macular clínico.

Enhanced disruption of the blood-ocular barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early posoperative pseudophakia. Miyake K, Ota I, Ibaraki N et al. **Arch Ophthalmol** 2001; 119: 387-394.

En este estudio prospectivo, randomizado y doble ciego, se incluyeron 168 ojos asignados a 6 grupos, tratados y seguidos durante 5 semanas, el grupo A se trató con Timolol y Diclofenaco, el grupo B con Timolol y Fluorometolona, el grupo C con vehículo y diclofenaco, el grupo D con vehículo y Fluorometolona, el grupo E con vehículo sin conservante y Diclofenaco y el grupo F con vehículo sin conservante y Fluorometolona, entre los resultados se observó que el flare resultó más alto en los grupos B y D en los días 3 y 7 del postoperatorio y en los grupos D y F en los días 7 y 14 del postoperatorio.

El edema macular angiográfico, resultó más alto en los grupos B y D que en el F, no se encontraron diferencias entre los grupos B y D, tampoco hubo diferencias entre los grupos A, C y E.

En el análisis se encontró que el Timolol y el Cloruro de Benzalconio alteran las barreras hematoacuosa y hematorretiniana, este efecto adverso se podría evitar con AINES, sin que ello suponga disminuir el efecto hipotensor de estos fármacos. No hubo ningún caso de edema macular clínico.

Foveal thickness after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, or primary open-angle glaucoma. [Yüksel N](#), [Doğu B](#), [Karabaş VL](#), [Cağlar Y](#). **J Cataract Refract Surg.** 2008 Nov;34(11):1953-7.

Este estudio prospectivo observacional incluyó 87 pacientes tributarios de cirugía de catarata con facoemulsificación; 33 pacientes fueron controles con catarata sin otra enfermedad ocular asociada, 15 con glaucoma primario de ángulo abierto, 22 con síndrome pseudoexfoliativo (PXF) y 17 con glaucoma pseudoexfoliativo (PXG). El grosor foveal fue medido con OCT preoperatoriamente, 1, 2, 4, y 8 semanas postoperatoriamente. La presión intraocular fue medida preoperatoriamente y a las 8 semanas de postoperatorio. Se encontró un mayor incremento del grosor foveal en grupo con PXG que en el grupo control y el grupo PXF a las 2 y 4 semanas. Tres pacientes, uno en cada grupo presentó edema macular clínicamente significativo, sin embargo la incidencia de edema macular no fue estadísticamente significativa.

Macular thickness after uneventful cataract surgery determined by optical coherence tomography. [Von Jagow](#) B, [Ohrloff](#) C, [Kohnen](#) T. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.** 2007;245(12):1765-71.

Estudio prospectivo que incluyó 33 pacientes sin patología macular en ambos ojos. Se realizó la facoemulsificación en un ojo y el otro sirvió de control. El OCT fue utilizado para medir el grosor foveal mínimo promedio (MMFT) y el grosor foveal promedio (MFT) preoperatoriamente, 1 día después, 1 semana después y a las 6 semanas del postoperatorio. No se encontró ningún caso de edema macular clínico en este estudio. No se encontró correlación entre el engrosamiento macular y la agudeza visual con parámetros biométricos y quirúrgicos estudiados.

Putative side effects of prostaglandin analogs. [Schumer RA](#), [Camras CB](#),
[Mandahl AK](#). ***Surv Ophthalmol***. 2002;47 Suppl 1:S219.

En este artículo se describen casos de edema macular, iritis, queratitis por herpes simple, hiperpigmentación periocular y cefaleas en pacientes con glaucoma en tratamiento con análogos de prostaglandinas.

Sin embargo, no se ha podido establecer una clara relación causal entre el edema macular y el uso de análogos de prostaglandinas, porque se presentan en ojos que tienen otros factores de riesgo asociados. Aunque este efecto sea infrecuente se recomienda utilizarlos con precaución en pacientes con factores de riesgo para edema macular, iritis, queratitis por herpes simple.

Latanoprost and clinically significant cystoid macular edema after uneventful phacoemulsification with intraocular lens implantation. [Yeh PC](#), [Ramanathan S](#).
J Cataract Refract Surg. 2002 Oct;28(10):1814-8.

En este estudio retrospectivo se incluyeron 162 ojos de 145 pacientes operados de catarata sin complicaciones. Pacientes con factores de riesgo para edema macular fueron excluídos. Se encontraron 4 casos de edema macular, los 4 pacientes estuvieron en tratamiento con latanoprost. El Latanoprost fue suspendido en 8 pacientes 1 semana previa a la cirugía de catarata y ninguno de ellos desarrolló edema macular. La diferencia en la incidencia de edema macular fue estadísticamente significativa, todos los casos se resolvieron al suspender el latanoprost y realizar el tratamiento con ketorolaco. Debido a la ausencia de otros factores de riesgo para desarrollar edema macular se sugiere que el uso de latanoprost sería un factor de riesgo para el desarrollo de edema macular postoperatorio.

Cystoid macular edema in the era of ocular hypotensive lipids. Wand M,
Shields BM. Am J Ophthalmol. 2002;133(3):393-7.

El edema macular se puede asociar a varias intervenciones terapéuticas, complicaciones intraoperatorias, inflamación ocular, entre otros factores. La asociación entre el uso de latanoprost y la aparición de edema macular aún en ojos con otros factores de riesgo, parecer ser muy baja.

Considerando la baja incidencia de edema macular asociada al latanoprost , los autores creen que se debe tener precaución en ojos con factores de riesgo, sin embargo señalan que no se ha establecido una relación causal y que hacen falta más estudios prospectivos, randomizados y doble ciego con mayor validez científica.

ESCRS Binkhorst lecture 2002: Pseudophakic preservative maculopathy.
Miyake K, Ibaraki N, Goto Y, Oogiya S, Ishigaki J, Ota I, Miyake S. J [Cataract Refract Surg.](#) 2003;29(9):1800-10.

En este artículo sobre la probable asociación entre análogos de prostaglandinas y la aparición de edema macular en afaquia y pseudofaquia, se revisan 4 estudios clínicos y de laboratorio que comparan la incidencia de edema macular pseudofáquico precoz en el postoperatorio de pacientes en tratamiento con latanoprost con conservante y timolol, timolol sin conservante, el vehículo con y sin conservante y observó el daño estructural en las células endoteliales y los cambios en la síntesis de prostaglandinas y citoquinas causadas por latanoprost y timolol y por el conservante cloruro del benzalconio.

En estos estudios se concluye en que el edema macular sería producido por el conservante presente en los colirios hipotensores oculares o en otros fármacos utilizados en el postoperatorio. El conservante produciría un incremento en la síntesis de prostaglandinas y otra sustancias que intensifican la inflamación postoperatoria .

El edema macular no se considera un efecto secundario de los análogos de prostaglandinas y otros fármacos para el glaucoma como el timolol, incluído en este estudio.

El término “maculopatía preservativa” es propuesto para el edema macular causado por análogos de prostaglandinas con conservante.

Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia: a 6-month randomized trial. [Arcieri ES](#), [Santana A](#), [Rocha FN](#), [Guapo GL](#). **Arch Ophthalmol.** 2005 Feb;123(2):186-92.

En este ensayo clínico randomizado, doble ciego, de 6 meses de duración, se incluyeron pacientes con Glaucoma primario de ángulo abierto o glaucoma afáquico tratados una vez al día con bimatoprost (n = 16), latanoprost (n = 15), o travoprost (n = 17) o dos veces al día con unoprostone (n = 16) o lágrimas artificiales (grupo control) (n = 16).

El estado de la barrera hemato-acuosa fue valorada usando un laser flare meter, encontrándose valores más altos de flare en pacientes tratados con bimatoprost, latanoprost, y travoprost. 4 ojos tratados con latanoprost, 1 tratado con bimatoprost, y 1 tratado con travoprost desarrollaron edema macular; todos los casos se resolvieron al suspender el tratamiento con el análogo de prostaglandina y tratamiento con diclofenaco tópico.

Conclusión: Bimatoprost, latanoprost, y travoprost podrían causar disrupción de la barrera hematoacuosa en pacientes con pseudofaquia y afaquia.

Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. [Henderson BA](#), [Kim JY](#), [Ament CS](#), [Ferrufino-Ponce ZK](#), [Grabowska A](#), [Cremers SL](#). **J Cataract Refract Surg.** 2007;33(9):1550-8.

Este estudio prospectivo en el que se incluyeron 1659 cirugías de cataratas consecutivas realizadas por residentes entre 2001 y 2006. La incidencia de edema macular postoperatorio fue de 2.35%.

Se encontró que el antecedente de oclusión venosa retiniana (OVR) fue predictivo de edema macular postoperatorio (OR 47.12), y al excluir pacientes con Diabetes mellitus, la incidencia de edema macular fue de 2.14% y la historia de OVR (OR:: 31.75), membrana epirretiniana (OR 4.93) y uso preoperatorio de análogos de prostaglandinas (OR 12.25) fueron factores predictivos de edema macular postoperatorio.

Los pacientes con Diabetes Mellitus y/o complicaciones intraoperatorias presentaron menor riesgo de edema macular cuando fueron tratadas con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) profilácticos en el postoperatorio durante 3 meses. Los grupos tratados con AINES y corticoides tuvieron una resolución estadísticamente significativa más corta que los grupos no tratados.

Clinical Cystoid Macular Edema After Cataract Surgery in Glaucoma Patients. Law SK, Kim E, Yu F, Caprioli J. **J Glaucoma.** 2010;19(2):100-4.

En este estudio prospectivo se incluyeron 600 pacientes con glaucoma y 553 pacientes sin glaucoma, la prevalencia de edema macular fue de 5.14% and 5.79%, respectivamente (P=0.618).

Los pacientes que desarrollaron edema macular clínico (68) tuvieron altos porcentajes de rotura de cápsula posterior o requirieron vitrectomía anterior durante la cirugía, OR = 3.35, frente a los pacientes que no desarrollaron edema macular (1185 pacientes).

Ninguna medicación antiglaucoma utilizada en el preoperatorio o postoperatorio fue asociada con edema macular clínico.

Conclusión: La rotura de cápsula posterior y la vitrectomía anterior durante la cirugía de catarata es una factor de riesgo potencial para el desarrollo de edema macular después de la cirugía de catarata.

Prostaglandin-induced cystoid macular edema following routine cataract extraction. [Agange N, Mosaed S. J Ophthalmol. 2010;](#) Epub 2010 Nov 7.

Se describe el caso de un paciente varón de 59 años con glaucoma que desarrolló edema macular recurrente con tres análogos de prostaglandinas diferentes, después de cirugía de catarata sin complicaciones. Fue tratado con latanoprost después de la cirugía de cataratas y presentó edema macular a los 4 meses, tras suspender el tratamiento se resolvió el edema macular. Luego el paciente comenzó el tratamiento con bimatoprost pero a la semanas recurrió el edema macular, que desapareció al suspender el tratamiento, finalmente fue tratado con travoprost, presentando nuevamente edema macular. Se trata de un caso aislado, podrían haber influenciado otros factores de riesgo para la aparición de edema macular. Para tener conclusiones definitivas hacen falta ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que permitan establecer una relación causal.

Macular thickness after uneventful cataract surgery determined by optical coherence tomography. [Von Jagow B](#), [Ohrloff C](#), [Kohnen T](#). **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.** 2007;245(12):1765-71. Epub 2007 Jul 10.

En este estudio prospectivo realizado en 33 pacientes sin patología macular operados de catarata con facoemulsificación de un ojo, el otro ojo sirvió de control.

No se encontró edema macular clínico en este estudio. No se encontró correlación entre el aumento de grosor macular y la agudeza visual. Se encontró un leve incremento de grosor foveal sin impacto en la agudeza visual . Este incremento podría deberse a cambios subclínicos y la influencia en los cambios de la opacidad de medios que podrían influir en la medida con OCT. Los parámetros biométricos como el tiempo de facoemulsificación y la longitud axial no se correlacionaron con el grado de aumento de grosor macular.

Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. [Biro Z](#), [Balla Z](#), [Kovacs B](#). **Eye.** 2008 Jan;22(1):8-12. Epub 2006 Jun 2.

En este estudio prospectivo se midieron grosores de la retina de la región foveal y perifoveal (fovea+3.0 mm, fovea+6.0 mm) mediante OCT en 71 ojos de 71 pacientes (34 varones, 37 mujeres, edad media: 68.8 años) que tuvieron una cirugía de catarata sin complicaciones. No se encontraron cambios estadísticamente significativos en el grosor foveal 1 día después de la cirugía.

Sin embargo un incremento significativo podría ser detectado en el día 7, 30 y 60 del postoperatorio en la región foveal y perifoveal .

Los valores iniciales en el preoperatorio fueron de 234.1+/-2.6 micras en la región perifoveal(6.0 mm) y aumentó a 242.5+/-2.6 micras a la semana, a 247.7+/-4.6 micras, 1 mes después y a 246.0+/-5.9 micras 2 meses después de la cirugía., lo cual resultó estadísticamente significativo. Sin embargo en cambio en el volumen macular fue moderado, 3.5, 5.6, and 5.3%.

En un subgrupo de pacientes (n=34) mínimo 6 meses después de la cirugía de catarata, los valores en la región perifoveal 6.0 mm se encontraron elevados a 237.8+/-3.9 micras, comparando con los ojos controles 233.9+/-3.8 micras. La diferencia fue de 1.7% y no resultó estadísticamente significativa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los análogos de prostaglandinas son fármacos muy utilizados en el tratamiento de pacientes con glaucoma o hipertensión ocular cuando la cirugía de catarata es necesaria existen dudas sobre suspender o no el tratamiento ante la posibilidad de cambios en el grosor foveal y aparición de edema macular; considerado como efecto adverso infrecuente.

Actualmente se cuenta con información limitada respecto al tiempo de suspensión previo a la cirugía de cataratas y el tiempo de reintroducción recomendado para estos fármacos, por lo que realizamos este estudio para intentar determinar una actitud a seguir en este tipo de pacientes valorando los riesgos y beneficios.

HIPOTESIS:

- La interrupción del tratamiento con análogos de prostaglandinas previa a la cirugía intraocular disminuye el riesgo de edema macular quístico y no aumenta el grosor foveal en el postoperatorio respecto al grupo que mantiene el tratamiento hasta el día de la cirugía.
- La HTO postoperatoria es más alta en pacientes en los que se suspendió el tratamiento con análogos de prostaglandinas previo a la cirugía de cataratas.

OBJETIVO GENERAL:

Valorar el impacto de retirar el tratamiento con análogos de las prostaglandinas previamente a la cirugía de cataratas en la aparición de edema macular quístico postoperatorio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ✓ Determinar la incidencia de edema macular en el grupo de pacientes que suspendió el tratamiento con análogos de prostaglandinas frente al grupo control.
- ✓ Determinar la frecuencia de HTO en postoperatorio inmediato en el grupo de pacientes que suspendió el tratamiento con análogos de prostaglandinas frente al grupo control.
- ✓ Determinar la AV postoperatoria inmediata en pacientes con HTO o glaucoma leve o moderado en tratamiento con análogos de prostaglandinas tras cirugía de cataratas con facoemulsificación.

- ✓ Comparar los cambios en el grosor macular en el grupo de pacientes que suspendieron el tratamiento con análogos de prostaglandinas 7 días antes de la cirugía frente a los pacientes que no suspendieron.
- ✓ Determinar si existe relación entre los tipos de glaucoma y la aumento de grosor macular.
- ✓ Conocer la AV final en el grupo de pacientes que suspendió el tratamiento con análogos de prostaglandinas frente al grupo control.
- ✓ Determinar la utilidad del OCT en el detección de aumento de grosor macular.

METODOLOGÍA:

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

Presión intraocular (PIO): La PIO normal se refiere al rango de PIO esperable en la población general. Se medirá usando el tonómetro de aplanación de Goldmann en todas las visitas por el mismo investigador, y se expresará en unidades de milímetros de mercurio (mmHg); se realizaran 3 medidas en cada ojo y el promedio de las 3 será utilizada para el análisis estadístico.

Hipertensión ocular (HTO): PIO >21mmHg en 2 o más ocasiones con tonómetro de Goldmann sin alteraciones en el nervio óptico, gonioscopia ni en el campo visual. Descartando otras enfermedades oculares o uso de esteroides u otros factores de riesgo adicionales (Definición tradicional).

PIO está fuera de dos a tres desviaciones estándar de la media normal, encontrándose el resto de hallazgos clínicos dentro de los límites de la normalidad. (Definición actual).⁸⁵

Agudeza visual: La AV inicial se evaluó por el mismo investigador con la Cartilla de Snellen estandarizada en la misma consulta y se consignó en medida decimal. La AV final corregida fue tomada por un mismo optometrista, también expresada en medida decimal.

Catarata: Opacificación total o parcial del cristalino, se evaluará en la primera visita bajo midriasis farmacológica para especificar el tipo de catarata: de predominio cortical, nuclear, córticonuclear o subcapsular posterior.

Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (GPA) Se divide en Glaucoma de Presión alta y de Presión normal, aunque podría representar un espectro de neuropatías ópticas con diferentes sensibilidades a la PIO. Existe daño glaucomatoso de la papila y alteraciones en el campo visual.

Preparación preoperatoria a la cirugía de cataratas:

Una semana antes de la cirugía se indicó al paciente realice la higiene palpebral con toallitas lephanet® cada 12 horas.

El día de la cirugía se realizó la dilatación pupilar pupilar con colirio de tropicamida (Colircusí® 10mg/1mL) y se añadía 1 gota de colirio de fenilefrina (Colircusí ® 100mg/1mL) si no existían contraindicaciones en cada paciente.

Cirugía de catarata:

Se realizó por una misma cirujana con el procedimiento y técnica quirúrgica: Tras aplicación tópica de colirio anestésico doble (Tetracaína clorhidrato 1mg/mL y oxibuprocaína clorhidrato 4mg/mL), se realizó la paracentesis de servicio e inyección de lidocaína intracamerular, luego la inyección del viscoelástico para mantener la cámara anterior y realizar la incisión en córnea clara, capsulorrexis, hidrodisección,

hidrodelinación y facoemulsificación (Infiniti Vision System - Alcon) , e implante de la lente monofocal Asférica AcrySof® IQ- Alcon, cierre de la incisión mediante hidratación del estroma corneal adyacente a la incisión e inyección posterior de antibiótico intracamerular: cefuroxima (0.1mg/1ml) o vancomicina (0.1mg/1ml) en pacientes alérgicos a la Penicilina).

En el postoperatorio se indicó tobrabact (Tobramicina 3.0 mg/1 ml) 1 gota cada 6 horas durante 7 días. Además colirio de dexametasona fosfato sódico (1mg/mL) 1 gota cada 2 horas el día de la cirugía y luego en pauta descendente semanal durante el primer mes del postoperatorio.

Análogos de prostaglandinas utilizados por los pacientes:

Se incluyeron en el estudio pacientes en tratamiento con:

Latanoprost 0.005% ((Xalatan®; Pfizer Inc, New York, NY).

Bimatoprost 0.03% (Lumigan®; Allergan Inc, Irvine, Calif)

Travoprost 0.004% (Travatan®; Alcon Inc, Ft Worth, Tex).

Se verificó el uso adecuado de los fármacos teniendo en cuenta la refrigeración necesaria para el latanoprost. El Bimatoprost y travoprost se mantuvieron a temperatura ambiente.

Cuantificación del grosor macular:

Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

Para realizar la OCT, las pupilas fueron dilatadas con colirio de tropicamida (Colircusí® 10mg/1mL) y colirio de fenilefrina (Colircusí ® 100mg/1mL).

Se utilizó el OCT3 Stratus ® Modelo 3000 (Carl Zeiss Ophthalmic Systems, Inc, Humphrey Division, Dublin) que permite obtener una resolución de 10 a 20 μm^{86} . El protocolo de análisis por OCT para medir el grosor foveal fue adaptado de Nicholas ⁸⁷ y

Massin⁸⁸ que incluye un protocolo de barrido rápido (Fast macular thickness map), además de 1 protocolo de barrido lineal (line) ambos fueron realizados por el mismo investigador(K.G.S.M.).

Las imágenes fueron analizadas utilizando la aplicación «Macular Thickness/Volume Tabular», realizando 2 mediciones; eligiendo el que tiene mejores criterios de calidad de la imagen (Signal strenght >6), consignando el resultado del grosor foveal en la ficha de recolección de datos.

Protocolo de barrido lineal (line) : Permite realizar varios barridos lineales que se pueden repetir o adaptar individualmente, el patrón predeterminado es una línea horizontal(0°) con una longitud de 5mm.

Protocolo de barrido rápido (Fast macular thickness map) : Mapa rápido de grosor macular; realiza 6 barridos lineales con un patrón radial de 6mm en 1.92 segundos. Aunque es de baja resolución está diseñado para el análisis cuantitativo (grosor y volumen),

Buena calidad del OCT se consideraba por encima de 6/10. El principal grosor foveal fue definido como el grosor central macular de 1mm de diámetro.

Grosor foveal central normal: Se han realizado varios estudios utilizando el OCT Stratus OCT3 para determinar la medida del grosor macular foveal central promedio en sujetos sanos, encontrándose entre 182+/-23um.⁸¹

Edema macular angiográfico: Edema macular detectado por angiografía fluoresceínica (patrón en “pétalos de flor”) en la mácula, no siempre se asocia a disminución de la AV.

Edema macular diagnosticado por OCT: Aumento de volumen macular foveal central detectado por OCT

Edema macular clínico: El nivel de disfunción visual es menor de 20/40 (0.5), o 2 líneas menos que la AV esperada acompañado de hallazgos angiográficos y oftalmoscópicos.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado en pacientes con diagnóstico de HTO o Glaucoma incipiente o moderado en tratamiento único con análogos de prostaglandinas subsidiarios de cirugía de cataratas, asignados de manera aleatoria a dos grupos; un grupo que suspende el tratamiento con análogos de prostaglandinas 7 días antes de la cirugía y otro grupo que no suspende el tratamiento hasta el día de la cirugía.

Realizado en el Servicio de Oftalmología del Hospital La Esperanza - Parc de Salut Mar - Barcelona - España; durante 18 meses; desde enero de 2009 hasta junio de 2010. Aprobado por el comité de ética del hospital del Mar - Parc de Salut Mar, de acuerdo a la Declaración de Helsinki. Previo consentimiento informado escrito de cada paciente antes de la inclusión en el estudio (ANEXO 1).

Las visitas se realizaran al inicio, a los 7 días, a los 15 días, a las 4 y a las seis semanas del postoperatorio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Considerando que la incidencia de EMC tras cirugía de cataratas por facoemulsificación es poco frecuente (entre el 0-2.35%). Antes del estudio se determinó el tamaño de la muestra ($n=90$) para detectar una diferencia de al menos 0.30. Con las tablas de aleatorización (ANEXO 2) proporcionadas por el Departamento de Estadística del IMIM (Instituto de investigación del Hospital del Mar) fueron asignados 45 pacientes en el grupo A que suspendió el tratamiento 7 días antes de la cirugía y 45 pacientes en el grupo B que mantuvo el tratamiento hasta el día de la cirugía.

En la **ficha de recolección de datos** se consignaron las variables a estudio.

(ANEXO 3)

En **cada visita**, todos los pacientes se le realizará la medida de la AV con la cartilla de Snellen estandarizada expresada en medida decimal y Biomicroscopia con lámpara de hendidura y oftalmoscopia.

El OCT se realizará para investigar la aparición de edema macular previo al inicio del estudio, a las 6 semanas del postoperatorio. Se realizarán dos tomas para mejorar la fiabilidad del resultado.

Si se detecta edema macular clínico, se indicará suspender la medicación y se iniciará el tratamiento con dicloaback (Diclofenaco sódico 0.1% 1mg/mL) sin conservantes 1 gota 3-5 veces al día durante 4 semanas, se realizarán controles cada 2 semanas y realizará un nuevo OCT para evaluar si el edema macular se ha resuelto. Si persiste el edema macular más de 6 semanas se realizará una angiografía fluoresceína.

La resolución del edema macular se definirá por oftalmoscopia normal, OCT normal y mejoría de AV.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mayores de 18 años
- Pacientes con HTO o GPAA incipiente o moderado en tratamiento único con análogos de las prostaglandinas, subsidiarios de cirugía de cataratas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PREOPERATORIOS:

Cualquier intervención quirúrgica oftalmológica en los 6 meses previos, opacidad de medios no atribuible a la catarata, catarata brunescente, guttas endoteliales,

glaucoma avanzado, uveítis, subluxación de cristalino, retinopatía y/o maculopatía, tratamiento tópico excepto lágrimas artificiales sin conservantes y los análogos de las prostaglandinas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN INTRAOPERATORIOS:

Trauma de iris, rotura de cápsula posterior, pérdida de vítreo, implantación de lente en sulcus.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN POSTOPERATORIOS:

Mayor inflamación de la esperada, edema corneal, infección, calidad OCT <6

En los pacientes seleccionados luego de ser sometidos a los criterios de inclusión y exclusión y luego de firmar el consentimiento informado, se le realizo una exploración oftalmológica completa que incluyo agudeza visual corregida, medición de PIO, valoración de cámara anterior y gonioscopia en caso de cámara anterior igual o menor de grado 2 (clasificación de Van Herick), valoración bajo midriasis farmacológica de la catarata y fondo de ojo.

En los casos en que sea posible por la transparencia de medios se realizará una OCT macular previa a la cirugía.

En el grupo casos se retirará el tratamiento con análogos de prostaglandinas una semana antes de la cirugía de catarata. En el grupo control no se retirará el tratamiento hasta el dia de la cirugía.

En ambos grupos, por criterios del estudio, no se reintroducirá el tratamiento con prostaglandina hasta pasado el mes de la cirugía.

Si es preciso reducir la PIO durante este período, se utilizarán fármacos tópicos de Iopimax 0.5%® (apraclonidina hidrocloruro 5.0 mg/1 ml) durante 48-72 horas, si persiste la PIO alta a las 72 horas, se iniciará tratamiento con betabloqueantes sin conservantes Timaback® (Timolol maleato 5 mg/ml) o alphagan ® (Brimonidina tartrato 2 mg/ml) si existe contraindicaciones al uso de betabloqueantes.

Los controles postoperatorios se realizarán al día siguiente de la intervención, a la semana, al mes y a las 6 semanas. La visita de las 6 semanas incluirá OCT macular.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis estadístico fue realizado usando el programa SPSS para Windows, Versión 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) en el Departamento de estadística del IMAS – IMIM - Parc de Salut Mar.

Se incluyó para el análisis cada ojo por separado. En ambos grupos, las variables continuas fueron analizadas con estadística descriptiva (promedios y desviación standard) y las variables categóricas con distribución de frecuencias.

Para comparar las variables numéricas se utilizó la prueba T de Student, para las variables categóricas se utilizó el test chi cuadrado de Pearson y el Test exacto de Fisher.

Para determinar si existía correlación entre las variables numéricas se analizó con el test de Correlación de Pearson. El nivel de significancia estadística fue establecido en $p<0.05$.

RESULTADOS:

De un total de 90 pacientes incluídos en el estudio, 45 fueron asignados aleatoriamente en el grupo que suspendió el tratamiento 7 días antes de la cirugía y 45 fueron asignados al grupo que mantuvo el tratamiento hasta el día de la cirugía.

El estudio se realizó durante 18 meses (Desde enero de 2009 hasta junio 2010) en el Servicio de Oftalmología del Hospital de la Esperanza- Parc de Salut Mar-Barcelona.

Las características demográficas de los pacientes figuran en la tabla 1. La media de la edad en años de todos los pacientes fue de 74.24 ± 6.65 ; en el grupo A de 74.22 ± 6.4 y en el grupo B de 74.84 ± 5.99 . El 40% fueron varones y el 60% mujeres. El diagnóstico de inclusión fue GPAA en 35 ojos e HTO en 55 ojos.

Entre los análogos de prostaglandinas utilizados encontramos el mayor uso del latanoprost (Xalatan ®) en 60 pacientes, luego Bimatoprost (Lumigan®) en 17 pacientes y Travoprost (Travatan®) en 13 pacientes.

La AV prequirúrgica corregida fue de 0.3 ± 0.1 en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la media de la edad, diagnóstico, tratamiento utilizado ni agudeza visual prequirúrgica, se observó mayor número de mujeres en el grupo B, resultando esta diferencia estadísticamente significativa, sin embargo este dato no influye en el análisis porque se considera debida al azar. (Tabla 1).

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes

Característica	A (n=45)	B (n=45)
Edad promedio (años) ± DS	74.24 ± 6.65	74.84 ± 5.99
Sexo (n)		
Varón	24 (53.3%)	12 (26.7%)
Mujer	21 (46.7%)	33 (73.3%)
PIO media ± DS	15.36 ± 1.96	15.98 ± 2.58
Diagnóstico:		
GPAA	14 (31.1%)	21 (46.7%)
HTO	31 (68.9%)	24 (53.3%)
Fármaco:		
Xalatan	29 (64.4%)	31 (68.9%)
Lumigan	9 (20.0%)	8 (17.8%)
Travatan	7 (15.6%)	6 (13.3%)
AVcc prequirúrgica± DS	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1

DS: Desviación estándar. PIO: Presión intraocular. GPAA: Glaucoma primario de

ángulo abierto HTO: Hipertensión ocular. AVcc Agudeza visual corregida.

La PIO media en el grupo A fue de 15.36 ± 1.96 mmHg y en el grupo B fue de 15.98 ± 2.58 mmHg. El diagnóstico de GPAA en el grupo A estuvo presente en 31.1% de pacientes y en el grupo B en 46.7% de pacientes. El diagnóstico de HTO en el grupo A se encontró en 68.9% de pacientes y en 53.3% de pacientes del grupo B.

El fármaco más utilizado fue el latanoprost (64.4%), seguido del bimatoprost (20%) y con menor porcentaje del travoprost (15.6%). La AV prequirúrgica en el grupo A fue de 0.3 ± 0.1 y en el grupo B de 0.3 ± 0.1 .

Respecto al grosor foveal medio cuantificado en micras mediante OCT (Tabla

2). En el grupo A se obtuvo una media preoperatoria de $186,56 \pm 17,04 \mu\text{m}$ y en el grupo B de $185 \pm 15,79 \mu\text{m}$, mientras que en el postoperatorio resultó $197,18 \pm 21,90 \mu\text{m}$ en el grupo A y $195,96 \pm 18,7 \mu\text{m}$ en el grupo B.

Tabla 2: Grosor foveal medio medido por OCT

($\mu\text{m} \pm \text{DS}$)			
Grupo	A	B	p
Preoperatorio	186.56 ± 17.04	185.00 ± 15.79	0.6
Postoperatorio	197.18 ± 21.90	195.96 ± 18.75	0.7

OCT: Tomografía de coherencia óptica. Stratus OCT. μm : micras. p: Nivel de significancia estadística, considerado estadísticamente significativo sin $p>0.05$.

La variación preoperatoria y postoperatoria del grosor foveal es de $10.65 \pm 7.64 \mu\text{m}$ en el grupo A y $10.96 \pm 8.88 \mu\text{m}$ en el grupo B, sin embargo la variación entre los grupos no resultó estadísticamente significativa ($p = 0.866$) (Tabla 3).

Tabla 3:Cambio en la media del grosor foveal preoperatorio – postoperatorio

($\mu\text{m} \pm \text{SD}$)			
	A	B	p
Cambio en la media del grosor foveal	10.65 ± 7.64	10.96 ± 8.88	0.87

p: Nivel de significación estadística

No se presentó ningún paciente con edema macular. En 2 pacientes se detectó la aparición de membranas epirretinianas (MER) en el control realizado a las 6 semanas, los dos casos se presentaron con disminución de AV asociada, actualmente en controles

en el Departamento de retina.

DISCUSIÓN

Este trabajo surgió ante la duda de suspender o no el tratamiento con análogos de prostaglandinas previamente a la cirugía de cataratas. En nuestra búsqueda bibliográfica sólo encontramos una encuesta a oftalmólogos realizada en el Reino Unido.⁸⁴

Asimismo nos interesaba conocer si existían cambios en el grosor foveal de los pacientes incluidos en el estudio y si en alguno de ellos se presentaba edema macular.

Para nuestro conocimiento, este estudio prospectivo es el primero en el que se analiza el tema de suspender o no el tratamiento con análogos de prostaglandinas previamente a la cirugía de cataratas con facoemulsificación y su posible influencia en la aparición de edema macular quístico postoperatorio.

La alteración de la barrera hematoacuosa (BHA) se considera un factor de riesgo para edema macular quístico después de la cirugía de catarata.⁴¹⁻⁴⁶

Arcieri³⁹ encontró que el bimatoprost, latanoprost y travoprost puede causar alteración de la BHA en pacientes con afaquia o pseudofaquia.

Asimismo el tratamiento con análogos de prostaglandinas se ha asociado con edema macular quístico en el posoperatorio de cirugía de catarata en pacientes con glaucoma.

Schumer⁵⁶ hace una revisión de casos 29 casos publicados, encontró que todos los ojos que desarrollaron edema macular tenían otro factor de riesgo, sin poder establecer una clara relación causal entre análogos de prostaglandinas y edema macular.

Lima⁶⁰ encontró que el edema macular clínico asociado con tratamiento con latanoprost en afaquicos o pseudofaquicos es infrecuente.

Wand⁵⁴ encontró que aún en pacientes en tratamiento con análogos de prostaglandinas que tienen otros factores de riesgo la incidencia de edema macular es infrecuente. .

Miyake⁶⁶ plantea que el edema macular se produce por efecto de los conservantes de los fármacos (Maculopatía preservativa). Henderson⁴⁷ encontró que su uso antes de la cirugía de cataratas incrementa el riesgo de edema macular (OR =12.45 p< 0.05).

Aunque no se ha establecido una clara relación causal entre el uso de análogos de prostaglandinas y la aparición de edema macular, se recomienda su uso prudente en pacientes con otros factores de riesgo asociados.

Estudios previos muestran resultados controvertidos sobre los cambios del grosor foveal, tras la facoemulsificación sin complicaciones.

Ching y cols⁸⁹ encontraron una disminución en el grosor foveal, mientras que otros encontraron un aumento del grosor foveal.⁹⁰⁻⁹⁴

CONCLUSIÓN:

La interrupción del tratamiento con análogos de prostaglandinas previa a la cirugía intraocular no influye en el aumento del grosor foveal ni en la aparición de edema macular quístico tras facoemulsificación sin complicaciones en pacientes hipertensos oculares o con glaucoma sin otros factores de riesgo para edema macular postoperatorio.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

**SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE
PROSTAGLANDINAS ANTES DE LA CIRUGÍA DE CATATATA.**

Se me ha explicado y acepto participar en un ensayo clínico en el que se realizará de forma aleatoria la asignación a dos grupos, en uno se le suspenderá el tratamiento con análogos de prostaglandinas y en el otro se mantendrá el tratamiento hasta el día de la cirugía de catarata, la intervención de cataratas se realizará mediante la técnica de facoemulsificación con ultrasonidos. No se ha establecido una relación causal entre el uso de análogos de prostaglandinas y las alteraciones en el grosor foveal o la aparición de edema macular quístico.

Participar en el ensayo clínico implica hacer un número adicional de pruebas y controles.

FIRMAS

PACIENTE:

MÉDICO:

DNI _____

Número colegiado _____

Hospital de la Esperanza y Hospital del Mar (IMAS)

Barcelona, _____ de _____ de _____. .

ANEXO 2

RANDOMIZACIÓN DE 90 INDIVIDUOS EN 2 TRATAMIENTOS

ID	Tratamiento
1	A
2	B
3	A
4	B
5	A
6	A
7	B
8	A
9	B
10	A
11	B
12	A
13	B
14	A
15	B
16	A
17	A
18	B
19	A
20	A
21	B
22	A
23	B
24	A
25	B
26	B
27	A
28	A
29	A
30	B
31	A
32	B
33	A
34	B
35	A
36	A
37	B
38	B
39	B
40	B
41	A
42	A
43	A
44	B
45	B
ID	Tratamiento
46	A
47	A
48	A
49	A
50	B
51	A
52	B

53	A
54	B
55	B
56	B
57	B
58	A
59	B
60	B
61	A
62	B
63	A
64	B
65	B
66	B
67	A
68	B
69	B
70	A
71	A
72	A
73	B
74	B
75	A
76	B
77	A
78	A
79	B
80	A
81	B
82	B
83	A
84	B
85	A
86	A
87	B
88	B
89	B
90	A

ANEXO 3

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

GRUPO A B

FECHA:.....

NOMBRES Y APELLIDOS.....

NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA.....**EDAD**

SEXO..... **OJO :** DERECHO IZQUIERDO

DIAGNÓSTICO : GPAA leve GPAA moderado HTO

TRATAMIENTO:

Latanoprost 0.005% ((Xalatan®; Pfizer Inc, New York, NY).....

Bimatoprost 0.03% (Lumigan®; Allergan Inc, Irvine, Calif).....

Travoprost 0.004% (Travatan®; Alcon Inc, Ft Worth, Tex).....

TIEMPO DE TRATAMIENTO MES (ES) AÑO (S)

A.P. HTA DM tipo2 Otros.....

PIO INICIAL (dia de la primera visita) OD..... mmHg OI..... mmHg

AV csc OD OI AV sc OD OI

SA: Catarata CN+ CN++ CN+++ SCP

FO: Alteraciones en ANR SI NO Miopía SI NO

OCT PREOP GROSOR..... micras (Fast macular). Paquimetría.....um

CV..... NO TIENE.....

OCT CFN OD OI NO TIENE.....

FECHA DE CIRUGÍA

CIRUGIA DE CATARATA OJO DERECHO IZQUIERDO

COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS O POSTOPERATORIAS SI...NO.....

Especificar:.....

AV POSTOPERATORIA INMEDIATA

PIO POSTOPERATORIO INMEDIATO.....mmHg

Si HTO tratamiento con Iopimax.....timaback Iopimax + timaback.....

Si PIO alta: control a la semana PIO en tto con TimabackmmHg

PIO POSTOPERATORIA FINAL.....mmHg

AV FINAL.....OCT MACULAR a las 6 semanas.....micras

Edema macular SI NO..TRATAMIENTO PAUTADO.....

OTRA ALTERACIÓN MACULAR DETECTADA:

.....

CONTROLES FECHA:

AVPIO..... OCT..... um

CONTROL 2 FECHA

AVPIO.....OCT.....um.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johnson M. Etiology and Treatment of macular edema. Am J Ophthalmol 2009; 147:11-21.
2. Miyake K. Cystoid macular edema as a part of diffuse intraocular symptoms. Folia ophthalmol Jpn 46:219-31,1995.
3. Wright PL, Wilkinson CP, Balyeat HD, Popham J, Reinke M. Angiographic cystoid macular edema after posterior chamber lens implantation. Arch Ophthalmol 1988;106: 740–744.
4. Zacks DN, Johnson MW. Combined intravitreal injection of triamcinolone acetonide and panretinal photocoagulation for concomitant diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. Reti-na 2005;25:135–140.
5. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. Br J Ophthalmol 1996;80:332–336.

6. Guex-Crosier Y. The pathogenesis and clinical presentation of macular edema in inflammatory diseases. *Doc Ophthalmol* 1999;97:297–309.
7. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:223–232.
8. Qaum T, Xu Q, Joussen AM, et al. VEGF-initiated bloodretinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2408 –2413.
9. Joussen AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol* 2007;39:1–12.
10. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002;288:2579 –2588.
11. Joussen AM, Poulaki V, Le ML, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J* 2004;18:1450 –1452.

12. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol* 2000;156:1733–1739.
13. Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, Cooney MJ, Ferrara DC, Yannuzzi LA. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina* 2007;27:426–431.
14. Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol* 2007;171:53– 67.
15. Thompson JT. What is the role of vitrectomy for macular edema from branch retinal vein occlusion? *Am J Ophthalmol* 2004;138:1037–1038.
16. Samuel MA, Equi RA, Chang TS, et al. Idiopathic retinitis, vasculitis, aneurysms, and neuroretinitis (IRVAN): new observations and a proposed staging system. *Ophthalmology* 2007;114:1526 –1529.

17. Finger PT, Chin K. Anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (Avastin) for radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2007;125:751–756.
18. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996;103:1260–1270.
19. Ting TD, Oh M, Cox TA, Meyer Ch, Toth CA. Decreased visual acuity associated with cystoid macular edema in neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120:731–737.
20. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566–583.
21. Krebs I, Stolba U, Glittenberg C, Seyeddain O, Benesch T, Binder S. Prognosis of untreated occult choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:376–384.

22. Moroi SE, Gottfredsdottir MS, Schteingart MT, et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1999; 106: 1024–1029.
23. Telander DG, Sarraf D. Cystoid macular edema with docetaxel chemotherapy and the fluid retention syndrome. *Semin Ophthalmol* 2007; 22: 151–153.
24. Joshi MM, Garretson BR. Paclitaxel maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:709 - 710.
25. Ryan EH Jr, Han DP, Ramsay RC, et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006; 26: 562–570.
26. Scorolli L, Morara M, Meduri A, et al. Treatment of cystoids macular edema in retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:759-764.

27. Heckenlively JR, Jordan BL, Aptsiauri N. Association of antiretinal antibodies and cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 565–573.
28. Johnson MW. Tractional cystoid macular edema: A subtle variant of the vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 184 –192.
29. Panizzo G, Mercanti A. Vitrectomy for myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007;125: 767–772.
30. Benhamou N, Massin P, Haouchine B, Erginay A, Gaudric A. Macular retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 794 - 800.
31. Porrini G, Giovannini A, Amato G, Ioni A, Pantanetti M. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangioma. *Ophthalmology* 2003;110: 674–680.
32. Girmens JF, Erginay A, Massin P, Scigalla P, Gaudric A, Richard S. Treatment of von Hippel-Lindau retinal hemangioblastoma by the vascular endothelial growth

- factor receptor inhibitor SU5416 is more effective for associated macular edema than for hemangioblastomas. *Am J Ophthalmol* 2003;136:194–196.
33. Brodsky MC. Congenital optic disk anomalies. *Surv Ophthalmol* 1994;39:89–112.
34. Lincoff H, Lopez R, Kreissig I, et al. Retinoschisis associated with optic nerve pits. *Arch Ophthalmol* 1988;106:61–67.
35. Johnson TM, Johnson MW. Pathogenic implications of subretinal gas migration through pits and atypical colobomas of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1793 - 1800.
36. Rossetti L, Autelitano A. Cystoid macular edema following cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11:65–72.
37. Mentes J, Erakgun T, Afrashi F, Kerci G. Incidence of cystoids macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica* 2003; 217:408–412.

38. Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood–aqueous barrier damage and visual acuity. J Cataract Refract Surg 1999; 25:1492–1497.

39. Arcieri ES, Santana A, Rocha FN, Guapo GL, Costa VP. Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia: a 6-month randomized trial. Arch Ophthalmol. 2005; 123 (2) :186-92.

40. David R.P, Almeida.et al. Effect of prophylactic nossteroidal antiinflammatory drugs on cystoid macular edema assessed using optical coherence tomography quantification of total macular volumen after cataract surgery.

41. Zur D, Fischer N, Tufail A, Monés J, Loewenstein A. Postsurgical cystoid macular edema. Eur J Ophthalmol. 2010 Nov 11;21(S6):62-68.

42. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE Macular edema. Surv Ophthalmol. 2004 Sep-Oct;49(5):470-90.

43. Wright PL, Wilkinson CP, Balyeat HD, Popham J, Reinke M. Angiographic cystoid macular edema after posterior chamber lens implantation. *Arch Ophthalmol*. 1988 Jun; 106 (6) :740-4.
44. Norregaard JC, Bernth-Petersen P, Bellan L, et al. Intraoperative clinical practice and risk of early complications after cataract extraction in the United States, Canada, Denmark, and Spain. *Ophthalmology* 1999; 106:42–48.
45. Wegener M, Alsbirk PH, Højgaard-Olsen K. Outcome of 1000 consecutive clinic- and hospital-based cataract surgeries in a Danish county. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:1152–1160.
46. Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K, et al. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery; the results of ameta-analysis. *Ophthalmology* 1998; 105:397–405.
- 47.** Henderson BA, Kim JY, Ament CS, Ferrufino-Ponce ZK, Grabowska A, Cremers SL. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Sep;33(9):1550-8.
48. Ohrloff C, Schalnus R, Rothe R, et al. Role of the posterior capsule in the aqueous-vitreous barrier in aphakic and pseudophakic eyes. *J Cataract Refract Surg* 1990; 16: 198-201.

49. Weinreb RN, Kashiwagi K, Kashiwagi F, Tsukahara S, Lindsey JD. Prostaglandins increase matrix metalloproteinase release from human ciliary smooth muscle cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1997;38(13):2772–2780.
50. Lindsey JD, Crowston JG, Tran A, Morris C, Weinreb RN. Direct matrix metalloproteinase enhancement of transscleral permeability. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2007;48 (2) :752–755.
51. Lim KS, Nau CB, O'Byrne MM, Hodge DO, Toris CB, McLaren JW, Johnson DH. Mechanism of action of bimatoprost, latanoprost, and travoprost in healthy subjects. A crossover study. *Ophthalmology*. 2008 May;115(5):790-795.e4.

52. Warwar RE, Bullock JD, Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. **Ophthalmology**. 1998 Feb; 105 (2) :263-8.

53. Callanan D, Fellman RL, Savage JA. Latanoprost-associated cystoid macular edema. **Am J Ophthalmol**. 1998 Jul; 126 (1) :134-5.

54. Wand M , Shields BM. Cystoid macular edema in the era of ocular hypotensive lipids. Am J Ophthalmol 2002; 133: 393-397.
55. Heier JS, Steinert RF, Frederick AR. Cystoid macular edema associated with latanoprost use. Arch Ophthalmol 1998; 116: 680-682.
56. Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Latanoprost and cystoid macular edema: is there a causal relation? Current Opin Ophthalmol 2000; 94-100.
57. Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. Surv Ophthalmol 2002; 47(suppl 1):S203–S218.
58. Ayyala RS, Cruz DA, Margo CE, et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. Am J Ophthalmol 1998; 126: 602-604.
59. Miyake K, Ota I, Maekubo K, Ichihashi S, Miyake S. Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. Arch Ophthalmol 1999; 117: 34-40.

60. Lima MC, Paranhos A, Salam S, et al. Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving Latanoprost. *J of Glaucoma* 2000; 9: 317-324.
61. Wand M, Gaudio AR, Shields MB. Latanoprost and cystoid macular edema in high risk aphakic or pseudophakic eyes. *J Cat Refract Surgery* 2001; 27: 1397-1401.
62. Miyake K, Ota I, Ibaraki N et al. Enhanced disruption of the blood barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophtalmol* 2001; 119: 387-394.
63. Furuichi M, Chiba T, Abe K, et al. Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with a normally functioning blood-ocular barrier. *Journal of Glaucoma*.2001;10 (3) :233–236.
64. D. L. Halpern and L. R. Pasquale, “Cystoid macular edema in aphakia and pseudophakia after use of prostaglandin analogs,” *Seminars in Ophthalmology*, 2002; 17 (3-4): 181–186.
65. P. C. Yeh and S. Ramanathan, “Latanoprost and clinically significant cystoid macular edema after uneventful phacoemulsification with intraocular lens implantation,” *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 2002; 28(10): 1814-1818.

66. Miyake K, MD, Nobuhiro Ibaraki, MD, PhD, Yoko Goto, MD, Shin Oogiya, MD, Junko Ishigaki, MD, Ichiro Ota, MD, Sampei Miyake, MD. ESCRS Binkhorst Lecture 2002: Pseudophakic preservative maculopathy. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:1800–1810.
67. Esquenazi S. Cystoid macular edema in a pseudophakic patient after switching from latanoprost to BAK-free travoprost. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007 Dec; 23 (6) :567-70.
68. Cohen JS, Gross RL, Cheetham JK, Van Denburgh AM, Bernstein P, Whitcup SM. Two-year double-masked comparison of bimatoprost with timolol in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Surv Ophthalmol*. 2004 Mar;49 Suppl 1:S45-52.
69. Agange N, Mosead S. Prostaglandin-induced cystoid macular edema following routine cataract extraction. *J Ophthalmol*. 2010: 690 – 707.
70. Del Hierro A et al. Edema macular quístico inducido por travoprost . *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004; 79 (6): 295-297.
71. Heer MR et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113:1019-29.

72. 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; 102:217–229.
73. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:156 - 169.
74. Sourdille P, Santiago P-Y. Optical coherence tomography of macular thickness after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:256–261.
75. Growing R, Becker H. Retinal thickness immediately after cataract surgery measured by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31:215-217.
76. Cohen KL, Patel SB, Ray N. Retinal thickness measurement after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 1501–1506; errata 2005; 31:14.
77. Lobo CL, Faria PM, Soares MA, Bernardes RC, Cunha-Vaz JG. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 752–760.
78. Irfan Perente, et al. Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. 2007; 2: 241-7.

79. Yüksel N, et al. Foveal thickness after phacoemulsification in patients with pseudo-exfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, or primary open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1953-57.
80. Robert J. Campbell et al. Optimal Optical Coherence Tomography-Based Measures in the Diagnosis of Clinically Significant Macular Edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125: 619-623.
81. *Annie Chan, MD et al.* Normal Macular Thickness Measurements in Healthy Eyes Using Stratus Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(2):193-8.
82. Z Biro, Z Baila ad B Kovacs. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye* 2008; 22, 8-12.
83. Jason J et al. Cystoid macular edema without macular thickening. *Retina* 2012; 30: 917–923.
84. [Ahad MA, McKee HD](#). Stopping prostaglandin analogues in uneventful cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30 (12) :2644-5.

85. Terminología y pautas para el glaucoma. European Glaucoma Society. Editorial Dogma. Tercera Edición.2009.
86. Hryncak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci* 2000; 77:347–356.
87. Nicholas S, Riley A, Patel H, et al. Correlations between optical coherence tomography measurement of macular thickness and visual acuity after cataract extraction. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34:124–129.
88. Massin P, Vicaut E, Haouchine B, et al. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1135–1142.
89. Ching H-Y, Wong AC, Wong C-C, Woo DC, Chan CW. Cystoid macular oedema and changes in retinal thickness after phacoemulsification with optical coherence tomography. *Eye* 2006; 20:297–303.
90. Perente I, Utine CA, Ozturker C, Cakir M, Kaya V, Eren H, Kapran Z, Yilmaz OF. Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2007; 32:241–247.

91. Von Jagow B, Ohrloff C, Konhen T. Macular thickness after uneventful cataract surgery determined by optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:1765–1771.
92. Degenring RF, Vey S, Kamppeter B, Budde WM, Jonas JB, Sauder G. Effect of uncomplicated phacoemulsification on the central retina in diabetic and non-diabetic subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:18–23.
93. Asano S, Miyake et al. Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation; multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethasona 0.1%. *J Cataract Refrac Surger* 2008; 9:317-321.
94. 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; 148 (1) :128-35.