



# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

[www.elsevier.es/oftalmologia](http://www.elsevier.es/oftalmologia)



## Revisión

# Protocolo de tratamiento del edema macular quístico asociado a retinosis pigmentaria y otras distrofias hereditarias de la retina



J. Català-Mora<sup>a,\*</sup>, J.F. Santamaría Álvarez<sup>b</sup>, D. Kyriakou<sup>c</sup>, S. Alforja<sup>d</sup>,  
M. Barraso Rodrigo<sup>e</sup>, P.B. Blasco Palacio<sup>f</sup>, R. Casaroli-Marano<sup>d</sup>, E. Cobos Martín<sup>b</sup>,  
R.M. Coco Martín<sup>g</sup>, C. Esmerado<sup>h</sup>, A. García Tirado<sup>c</sup>, P. García<sup>c</sup>, A. Gómez-Benlloch<sup>i</sup>,  
C.A. Rodríguez Fernández<sup>b</sup> y F. Vilaplana Mira<sup>j</sup>

<sup>a</sup> CSUR Distrofias Hereditarias de Retina, Hospital Sant Joan de Déu, Institut Oftalmològic del Pilar, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> CSUR Distrofias Hereditarias de Retina, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Oftalmología, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, España

<sup>d</sup> Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud; Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup> CSUR Distrofias Hereditarias de Retina, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

<sup>g</sup> Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, Valladolid, España; RICORS de Enfermedades Inflammatorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>h</sup> Hospital Viladecans, Viladecans, Barcelona, España

<sup>i</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona; Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario General de Cataluña, Sant Cugat del Vallès, Barcelona; Servicio de Oftalmología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

<sup>j</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Germans Trias i Pujols, Badalona, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 29 de junio de 2023

Aceptado el 15 de septiembre de 2023

On-line el 20 de octubre de 2023

### Palabras clave:

Edema macular

Distrofias hereditarias de retina

Retinosis pigmentaria

Edema macular quístico

Inhibidores de la anhidrasa

carbónica

Corticoides

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Jaume.catala@sjd.es](mailto:Jaume.catala@sjd.es) (J. Català-Mora).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2023.09.005>

0365-6691/© 2023 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## R E S U M E N

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son la causa principal de ceguera legal en la población laboral. El edema macular quístico (EMQ) es una de las causas tratables de pérdida visual afectando hasta un 50% de los pacientes.

Se ha realizado una revisión bibliográfica combinando «inherited retinal dystrophy», «retinitis pigmentosa», «macular oedema» y un protocolo diagnóstico/terapéutico según los niveles de evidencia y recomendaciones de la «US Agency for Healthcare Research and Quality».

Este protocolo se ha discutido en las reuniones mensuales del grupo XAREA DHR con la participación de más de 25 profesionales, creando un documento de consenso.

La etiología del EMQ es multifactorial: disfunción de la barrera hematorretiniana, del epitelio pigmentario de la retina y de las células de Müller, inflamación y tracción vítrea.

La OCT es la prueba de elección para el diagnóstico y seguimiento del EMQ asociado a las DHR.

Los fármacos con mayor grado de evidencia científica son los inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC). Los corticoides, anti-VEGF intravítreos y vitrectomía con pelado de la membrana limitante interna no disponen de suficiente evidencia.

Se propone un esquema de tratamiento en el EMQ en las DHR en adultos, otro para pacientes pediátricos y otra en las DHR y cirugía de catarata. Los IAC orales y tópicos son efectivos en el tratamiento del EMQ secundario a las DHR. El tratamiento con corticoides, anti-VEGF y vitrectomía son opciones de segunda línea. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados para poder establecer la escala terapéutica en estos pacientes.

© 2023 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Protocol for the treatment of cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa and other inherited retinal dystrophies

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Macular edema  
Inherited retinal dystrophies  
Retinitis pigmentosa  
Cystoid macular edema  
Carbonic anhydrase inhibitors  
Steroids

Inherited retinal dystrophies (IRD) are the leading cause of legal blindness in the working population. Cystic macular edema (CME) is one of the treatable causes of visual loss, affecting up to 50% of the patients.

A bibliographic review has been carried out combining “inherited retinal dystrophy”, “retinitis pigmentosa”, “macular edema” and a diagnostic-therapeutic protocol according to the levels of evidence and recommendations of the “US Agency for Healthcare Research and Quality”.

This protocol has been discussed in the monthly meetings of the XAREA DHR group with the participation of more than 25 experts, creating a consensus document.

The etiology of CME is multifactorial: dysfunction of the blood-retinal barrier, retinal pigment epithelium, and Müller cells, inflammation, and vitreous traction.

OCT is the test of choice for the diagnosis and follow-up of CME associated with IRD.

The drugs with the highest degree of scientific evidence are carbonic anhydrase inhibitors (IAC). Intravitreal corticosteroids, anti-VEGF, and vitrectomy with peeling of the internal limiting membrane do not have sufficient evidence.

A treatment scheme is proposed for the CME in IRD in adults, another for pediatric patients and another for IRD and cataract surgery.

Oral and topical IACs are effective in the treatment of CME secondary to IRD. Treatment with corticosteroids, anti-VEGF, and vitrectomy are second-line options. Randomized clinical trials are required to establish the therapeutic scale in these patients.

© 2023 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) son la causa principal de ceguera legal no tratable en la población en edad laboral, dentro de las cuales, la más frecuente es la retinosis pigmentaria (RP)<sup>1</sup>. La RP tiene una prevalencia de 1 en 4.000 individuos<sup>2</sup>. Una de las causas tratables de pérdida de visión central es el edema macular quístico (EMQ) asociado a la RP. Se desconoce la causa de su aparición, aunque afecta con mayor frecuencia a pacientes jóvenes y en formas autosómicas dominantes, pudiendo afectar hasta un 50-70% de los pacientes durante el transcurso de la enfermedad<sup>3,4</sup>.

Otras formas de DHR pueden asociar con el EMQ, así como quistes maculares no vasogénicos<sup>5</sup>. El EMQ puede provocar una pérdida visual central adicional en pacientes con degeneración centrípeta de los fotorreceptores<sup>3,6</sup>. Se ha sugerido

también un efecto neurodegenerativo secundario a la presencia de fluido intrarretiniano<sup>4</sup>.

El correcto entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos y de su respuesta a los distintos tratamientos, es esencial para desarrollar un manejo eficaz y coste-efectivo<sup>7</sup>.

## Fisiopatología

En las DHR distinguimos el EMQ cuya causa principal es la rotura de la barrera hematorretiniana y que provoca fuga de contraste en la angiografía fluoresceínica (AGF) de las maculopatías cistoideas no vasogénicas, detectables mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), pero inadvertidas en la AGF<sup>5</sup>. La etiología de estas dos entidades es multifactorial y su desarrollo depende de una combinación de diferentes factores dentro de los cuales se encuentran:

### Disfunción de la barrera hematorretiniana

La barrera hematorretiniana (BHR) mantiene la homeostasis mediante la difusión selectiva de moléculas hacia y desde la retina, evitando el acúmulo de fluido en la retina. Esta se divide en BHR externa, formada por el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y sus uniones estrechas, y la BHR interna formada por las uniones estrechas de las células endoteliales. La liberación de productos tóxicos por un EPR y retina degenerada producen una liberación secundaria de factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), adenosina, interleuquina-1 (IL-1) y prostaglandinas con el consecuente aumento de la permeabilidad vascular<sup>8</sup>.

### Fallo en el mecanismo de bomba del epitelio pigmentario de la retina

El EPR, mediante un transporte activo de iones  $\text{Cl}^-$  desde su membrana apical hacia la basolateral, produce un flujo de agua a través de los canales aquaporina desde el espacio subretiniano hacia la coriocapilar. Esto permite mantener una presión hidrostática negativa y la adhesión entre los fotorreceptores y el EPR. La disfunción de este mecanismo de bombeo, debido a una pérdida de la distribución polarizada de los receptores de membrana de anhidrasa carbónica tipo IV en el EPR, contribuye a la génesis del EMQ<sup>9</sup>.

### Edema y disfunción de las células de Müller

Esenciales para el mantenimiento de la homeostasis retiniana mediante la regulación del flujo de iones  $\text{K}^+$  a través de los canales Kir y secundariamente del agua a través de los canales aquaporina<sup>10</sup>.

En condiciones patológicas como la RP se produce una redistribución de este tipo de receptores transmembrana lo cual desencadena una sobrecarga de  $\text{K}^+$  intracelular, un aumento de la presión osmótica dentro de la célula de Müller con el consecuente edema intracelular. Estudios de EMQ en RP han demostrado que su prevalencia es del 99% en la capa nuclear interna, donde reside el cuerpo de la célula de Müller, 28% en la capa nuclear externa y 7% en las células ganglionares<sup>11</sup>.

### Pérdida de la adhesión intercelular

Alteración de la función de las células de Müller y su asociación con los fotorreceptores, así como la pérdida de la función de las moléculas de adhesión intercelular como la retinosquisina<sup>12</sup> o las cadherinas<sup>5,13</sup>.

### Anticuerpos anti-retinianos

Su rol en el desarrollo y progresión del EMQ en RP no es totalmente comprendido, persiste la duda si son causa o consecuencia del proceso de degeneración retiniana. Sin embargo, la prevalencia en pacientes con RP y EMQ asociado, es superior a la de los pacientes sin edema<sup>14</sup>.

### Tracción vítrea

La presencia de tracción vítrea asociada a membrana epirretiniana contribuye al desarrollo de EMQ al causar daño mecánico sobre las células de Müller y la red capilar adyacente, produciendo aumento de la permeabilidad capilar y extravasación de fluido<sup>15</sup>.

### Diagnóstico y monitorización del edema macular quístico

La tomografía de coherencia óptica (OCT) ha demostrado ser superior a la angiografía fluoresceínica (AGF) para el diagnóstico y seguimiento del EMQ asociado a RP. Puede detectar la presencia de fluido intrarretiniano incluso cuando la AF no evidencia exudación activa. Sin embargo, la AGF, puede ayudar a diferenciar el EMQ de los quistes maculares no vasogénicos<sup>5</sup>.

La OCT nos permite detectar la presencia y localización de quistes retinianos, así como la valoración de la interfase vitreoretiniana (hialoides, membrana epirretiniana y membrana limitante interna) y del estado de la coroides.

Así, por ejemplo, en algunas formas de atrofia óptica se producen microquistes en la capa nuclear interna alrededor de la fovea que podrían ser secundarios a la degeneración transináptica y se correlacionan con pérdida del grosor de la capa de células ganglionares y la capa de fibras nerviosas<sup>5</sup>.

La presencia de EMQ y el aumento del grosor central no siempre se correlacionan con una disminución significativa de la agudeza visual (AV). La integridad de la capa de elipsoides ha demostrado tener una mejor correlación con la AV y con el pronóstico a largo plazo<sup>16</sup>.

La pérdida de AV central en el EMQ asociado a RP, no solo es debida a la presencia de fluido intrarretiniano, también existe un fenómeno neurodegenerativo con atrofia retiniana secundaria; la presencia de mejoría anatómica con ausencia de mejoría funcional tras el tratamiento del EMQ puede ser secundaria a este fenómeno de pérdida y disfunción retiniana<sup>4</sup> (figs. 1A y B).

El grosor central elevado al inicio del tratamiento parece ser un predictor de riesgo de recidiva<sup>17</sup> (figs. 2A-C).

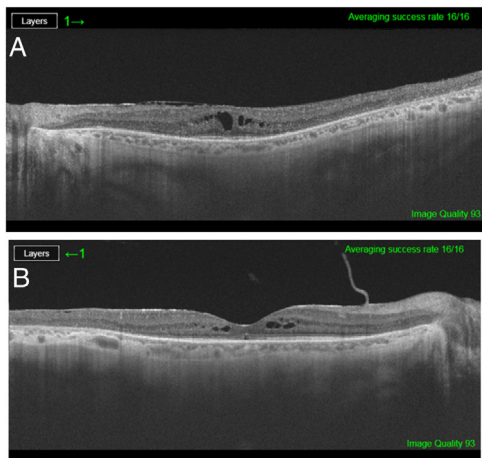
### Opciones terapéuticas

Los fármacos con mayor grado de evidencia científica hasta la fecha son los inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC), de los cuales se dispone de estudios prospectivos y randomizados. En cuanto a los corticoides y agentes anti-VEGF intravítreos solo disponemos de estudios casos-control y series de casos con un número limitado de pacientes<sup>18</sup>.

### Inhibidores de la anhidrasa carbónica

#### Orales

La acetazolamida oral ha sido estudiada en tres estudios prospectivos, randomizados, doble ciego, siendo hoy en día el fármaco con mayor evidencia científica en el manejo del EMQ asociado a RP<sup>19-21</sup>. Con una dosis de 500 mg/día (2 comprimidos al día) se obtuvo una mejoría significativa (> 16%) en el



**Figura 1 – A y B)** Presentamos los casos de 2 pacientes con RP y EMQ leve con pequeños quistes en la capa nuclear interna. En la figura A, a pesar del mayor grosor macular central (GMC), la AV es de 75 letras ETDRS, ya que la capa de elipsoides subfoveal se encuentra íntegra. En la figura B, el perfil foveal está conservado y el GMC es menor, pero la AV es de 40 letras, y se evidencia una pérdida central de fotorreceptores subfoveales.

grosor macular central (GMC) en un 46-80% de los ojos, con un aumento significativo de la AV (5 o + letras) en 46-80% de los pacientes. El principal problema en el uso de la acetazolamida oral es la presencia de efectos adversos: sensación de hormigueo (67-86%) cansancio y malestar (17-43%) alteración del gusto (25-43%), pérdida de apetito y malestar gastrointestinal (17-43%) y litiasis renal, y la alta tasa de recidivas tras la suspensión del tratamiento (42%)<sup>18</sup> (Nivel de evidencia 1/grado de recomendación A).

En ficha técnica no se autoriza su uso para edema macular, por lo requieren un consentimiento informado específico de uso en situaciones no autorizadas ([Anexo 1. Material suplementario](#)). Está contraindicado en el primer trimestre del embarazo y en pacientes con drepanocitosis y puede producir alergias en pacientes alérgicos a las sulfamidas<sup>22</sup>.

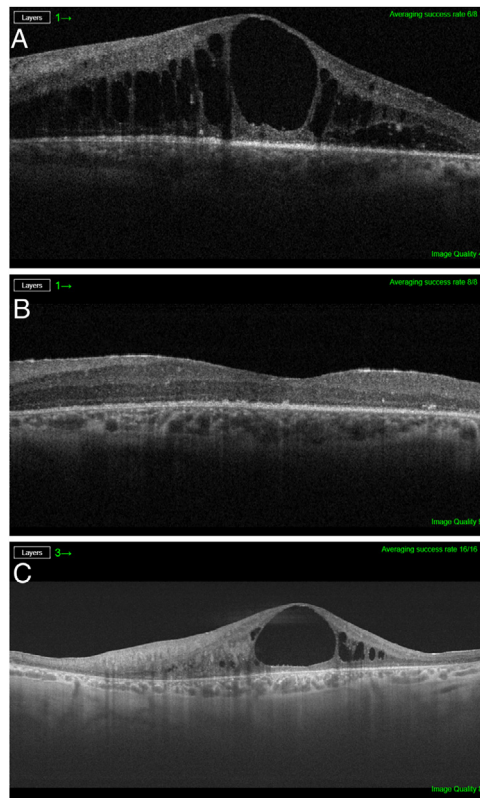
Se recomienda realizar controles analíticos con función renal y hepática y ecografía renal al inicio y cada 6 meses. En caso de hipopotasemia se puede complementar el tratamiento con la ingesta de 1 kiwi o 1 plátano al día o con la toma de una dosis de Boi-K al día.

### Tópicos

Diversos estudios prospectivos han evaluado la eficacia a largo plazo de la dorzolamida<sup>23-27</sup>. Se obtuvo una disminución del GMC significativa (>16%) en un 30-81% de los ojos, con un aumento significativo de la AV (5 o + letras) en un 19-37% de los ojos. Se evidenció recidiva del EMQ en un 25-33% de los ojos pese al uso continuo de dorzolamida tópica (Nivel de evidencia 1/grado de recomendación A) ([figs. 3A-D](#)).

### Antiinflamatorios no esteroideos

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos se encuentran entre los más comúnmente recetados en

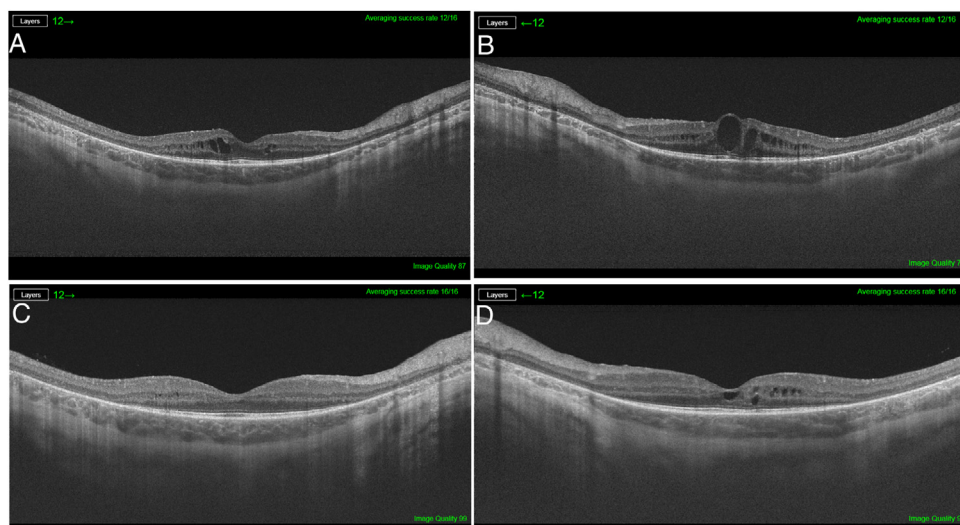


**Figura 2 – A, B y C)** Paciente con síndrome de Usher y EMQ con GMC elevado. Se evidencian quistes de gran tamaño (A, 2016), inicialmente fue tratado de forma exitosa con implantes de dexametasona con resolución anatómica completa del fluido (B, 2017). Sin embargo, con el paso de los años el edema se ha vuelto refractario al tratamiento (C, 2021). Se puede observar en las imágenes una pérdida progresiva de la capa de elipsoides subfoveal, con una ausencia completa (C). El paciente con una AV de percepción luminosa.

oftalmología. Aunque exista una relación coherente entre los eventos fisiopatológicos del EMQ y los mecanismos de acción correspondientes, es muy escasa la evidencia clínica de su papel en el EMQ de la RP<sup>28</sup>. En un estudio prospectivo comparativo<sup>29</sup> se observó la mejoría de la AV (5 o + letras) en el 54 y el 20% de los ojos tratados con dorzolamida tópica y el ketorolaco tópico, respectivamente. Mediante OCT, se pudo observar una reducción del grosor foveal (>16%) en el 23 y el 27% de los ojos tratados con dorzolamida tópica y ketorolaco tópico, respectivamente, tras los 12 meses de tratamiento (Nivel de evidencia 1/grado de recomendación B).

De los AINE tópicos comercializados (diclofenaco, ketorolaco, bromfenaco y nepafenaco), el nepafenaco es el que ha demostrado una mayor penetración corneo-escleral y acumulación intraocular, inhibiendo la síntesis de PG durante más tiempo que otros AINE<sup>30</sup>. Además, nepafenaco tiene una mayor potencia para la inhibición de la COX-2 que el ketorolaco o el bromfenaco.

No hay estudios prospectivos sobre el EMQ y tratamiento con nepafenaco o bromfenaco, que presentan mejor



**Figura 3 – A, B, C y D) Paciente con EMQ en AO (A y B) y buena respuesta a dorzolamida tópica. OCT con un año de diferencia. AV de 75 letras OD (C) 65 letras OI (D).**

penetración y durabilidad a nivel retiniano y, por tanto, podrían presentar mejores resultados.

### Corticosteroides

#### Acetato de triamcinolona intravítrea

Su eficacia ha sido estudiada en series de casos prospectivos de pacientes con EMQ asociado a RP. Ozdemir et al.<sup>31</sup> trataron una serie de 5 pacientes con una inyección de 0,4 mg/0,1 ml de triamcinolona. Todos los pacientes obtuvieron una buena respuesta anatómica con una reducción del GMC promedio de 418  $\mu\text{m}$  basales, 275  $\mu\text{m}$  a los 3 meses y 312  $\mu\text{m}$  a los 6 meses. Se evidenció un aumento significativo en la AV en el 20% de los ojos, sin embargo, el 60% tuvo recidiva del EMQ entre los 3 y 6 meses tras el tratamiento. Scorrolli et al.<sup>32</sup> realizaron un estudio de casos y controles donde compararon 20 ojos con EMQ secundario a RP tratados con IVTA y 20 ojos con EMQ que no recibieron tratamiento. El GMC a los 12 meses presentaba una reducción significativa en comparación con el grupo control, sin embargo, no había una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a AV entre ambos grupos (Nivel de evidencia 2/grado de recomendación C).

#### Implante intravítrea de dexametasona (Ozurdex®)

El uso de Ozurdex® en EMQ asociado a RP fue evaluado en una serie de casos<sup>33</sup>. Se logró una reducción significativa del GMC (media de reducción del grosor del 40%) en todos los ojos, con una recurrencia del 50% a 3 meses. Tras el retratamiento se logró nuevamente una reducción significativa del GMC, pero sin una regresión completa del EMQ. Se logró una mejoría en la AV de una línea o más en todos los pacientes al mes 6. Durante el seguimiento no se evidenció un aumento significativo de la presión intraocular ni progresión de catarata.

Se ha publicado un estudio prospectivo multicéntrico comparando la eficacia del implante de dexametasona con acetazolamida oral en 30 pacientes. El grupo tratado con dexametasona presentó una mayor reducción del grosor macular

central (538-208 vs. 519-339  $\mu\text{m}$ ) a los 12 meses con una media de 1,7 tratamientos<sup>34</sup>.

En otro ensayo randomizado, 14 pacientes fueron tratados con implante de dexametasona y seguidos durante 6 meses. Los ojos tratados mostraron una reducción media del grosor macular de 147  $\mu\text{m}$  y una mejoría de 6 letras ETDRS a los 2 meses, sin embargo, ambos valores volvieron al nivel basal a los 4 y 6 meses de seguimiento<sup>35</sup>.

En todos los estudios publicados se detecta hipertensión ocular entre un 14 y un 21% de los ojos y progresión de la catarata en hasta un 40% de los casos a los 12 meses<sup>18,33-36</sup>.

El uso de implantes de dexametasona puede ser una alternativa al tratamiento con IAC en casos no respondedores, aunque requiere múltiples inyecciones y monitorización de las complicaciones oculares (Nivel de evidencia 2/grado de recomendación C).

#### Deflazacort

Se ha publicado una serie de 10 casos con EMQ en pacientes con RP tratados con este derivado de la prednisolona oral mediante una pauta descendente a lo largo de 8 meses con una mejoría visual y una reducción de la fuga de contraste en angiografía (Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D)<sup>18</sup>.

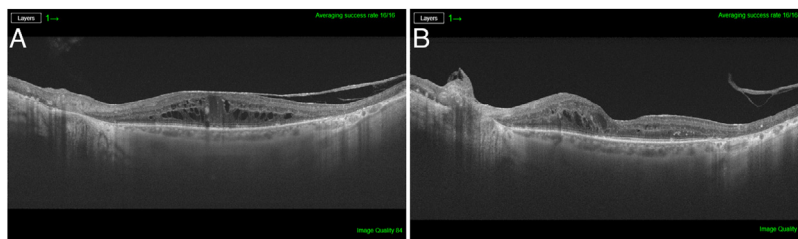
#### Implante intravítrea acetónico de fluocinolona (Iluvien®)

En el único caso publicado en humanos se observa una buena respuesta con reducción del edema macular de los dos ojos de una paciente de 34 años. Hasta la fecha no hay estudios que avalen su eficacia en el manejo del EMQ secundario a RP y en las DHR<sup>37-39</sup>.

### Fármacos inhibidores del factor de crecimiento endotelial

#### Ranibizumab (Lucentis®)

Un estudio prospectivo de casos-control con 15 pacientes que recibieron una inyección intravítrea de ranibizumab y 15 que rechazaron tratamiento evaluó la respuesta al tratamiento<sup>40</sup>.



**Figura 4 – A y B) Paciente con RP y EMQ asociado a membrana epirretiniana (A). Se propone cirugía de vitrectomía y pelado de la membrana epirretiniana y membrana limitante interna, con mejoría marcada del EMQ y resolución casi completa de los quistes, persistiendo solamente alguno en la capa nuclear externa, y pudiéndose evidenciar una pérdida de fotorreceptores foveales (B). AV final de 0,4.**

El 87% del grupo tratamiento presentó una reducción significativa del GMC a 6 meses tras una sola inyección de ranibizumab. Sin embargo, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a AV entre los grupos (Nivel de evidencia 2/grado de recomendación C).

#### Aflibercept (Eylea®)

Strong et al.<sup>41</sup> describieron una serie de casos de 30 ojos sometidos a una dosis de carga de aflibercept y un regimen *treat and extend* posterior. Los pacientes recibieron una media de 11 inyecciones, con un seguimiento de 12 meses. Se evidenció una reducción significativa del GMC al mes 12 en un 37%, sin embargo, no se evidenció una mejoría significativa en términos de AV (Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D).

#### Bevacizumab (Avastin®)

Estudio de serie de casos prospectivo de 13 ojos que evaluó el uso de inyecciones de bevacizumab 1,25 mg/0,05 ml/cada 4 semanas hasta que no se evidenció mejoría en el GMC. La duración media del seguimiento fue de 6-14 meses, con una media de 3,3 inyecciones. Todos los ojos lograron una mejoría significativa del GMC en la última visita de seguimiento, con mejoría de la AV de una línea o más en un 62%<sup>42</sup> (Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D).

#### Cirugía vitreoretiniana

La vitrectomía vía *pars plana* con *peeling* de membrana limitante interna y taponamiento con gas, ha sido evaluada en una serie prospectiva de 12 ojos con EMQ asociado a RP.<sup>15</sup> Al año de seguimiento se evidenció una reducción del grosor foveal de un 40% en el 83% de los casos, un 75% de los ojos presentaba una disminución de la exudación en la AF. Un aumento en la AV de una línea o más se logró en 10 de los 12 ojos tratados. No se informa sobre el estado de la interfase vitreoretiniana más allá del aumento del grosor macular de los pacientes (Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D) (figs. 4A y B).

#### Láser subumbral

A diferencia de los tratamientos láser convencionales que producen efectos térmicos visibles en los tejidos oculares, el láser subumbral utiliza niveles de energía más baja que no generan daño térmico aparente en la retina. El objetivo del láser subumbral es estimular respuestas celulares y biológicas en la retina sin causar daño térmico evidente. Hay algunos estudios

donde se demuestra la eficacia del láser subumbral para reducir el grosor macula central en el EMQ asociado a RP. Aunque el cambio en la AV no fue significativo, el 86% de los participantes tuvo una mejora subjetiva de la visión<sup>43</sup>. Al poseer las propiedades no invasivas, seguras y repetibles, el tratamiento con láser de micropulso puede ser prometedor en el tratamiento del EMQ asociado a RP. Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos para verificar la eficacia y seguridad de este enfoque de tratamiento (Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D).

#### Otros

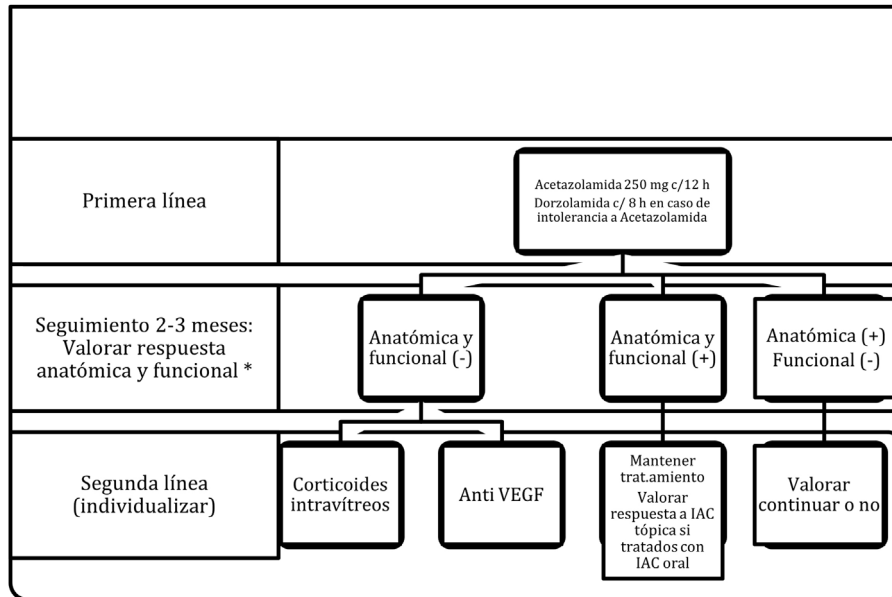
En los últimos años se han realizado estudios que describen otros fármacos para el tratamiento del EMQ asociado a RP con resultados prometedores. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la interleuquina-6 (IL-6) soluble y unido a membrana aprobado para controlar la actividad de varias enfermedades reumatoides. Se ha publicado una serie de 3 casos en la que se observa que el uso de tocilizumab intravenoso una vez al mes provoca la resolución del EMQ asociado a RP refractario a acetazolamida oral<sup>44</sup> (Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D).

La minociclina oral es un tetraciclina de segunda generación que inhibe la microglia además de sus propiedades antibacterianas. Se ha publicado un estudio prospectivo fase I/II con 5 pacientes en los que el tratamiento con minociclina oral 100 mg de 2 veces al día disminuye el grosor macular central en el EMQ asociado a RP sin detectarse cambios en la agudeza visual<sup>45</sup> (Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D).

#### Discusión

Los IAC orales y/o tópicos suelen ser la primera línea de tratamiento debido a su eficacia y perfil de seguridad ampliamente estudiados. En los casos clasificados como no respondedores, el uso de corticoides y agentes anti-VEGF por vía intravítrea han demostrado obtener reducciones significativas del GMC con ganancias variables según el agente empleado. En términos de reducción del grosor macular y mejoría de AV, la acetazolamida oral ha demostrado obtener mejores resultados<sup>20</sup>, por lo que nuestra recomendación sería utilizarla como tratamiento de primera línea. En los casos de intolerancia, el uso de dorzolamida tópica es la alternativa.

La duración óptima del tratamiento con IAC no se encuentra establecida. La presencia de recidiva del EMQ se ha visto



**Figura 5 – Esquema de tratamiento en casos de EMQ asociado a distrofias hereditarias de la retina.**

\*Respuesta funcional considerada como mejoría en la agudeza visual en al menos 5 letras ETDRS/1 línea, respuesta anatómica considerada como desaparición/reducción significativa de los quistes o una reducción en el grosor macular central de al menos un 10%

tanto con el uso de IAC tópicos y orales hasta en un 40 y 33%, respectivamente. En el caso de un efecto terapéutico insuficiente no se disponen de datos que sugieran que el cambio de IAC tópicos a orales o viceversa pudiera otorgar beneficio adicional.

En los casos refractarios al uso de IAC, se disponen de diferentes alternativas terapéuticas. El uso de corticoides ha demostrado una reducción significativa del GMC, sin embargo, la AV final en los ojos tratados no presentaba una diferencia significativa en comparación con el grupo control a pesar de la reducción en el grosor retiniano y la fuga en la AF. Esto probablemente es debido a una pérdida de la función foveal previa al desarrollo del edema inherente a la patología de base. El potencial riesgo del uso repetido de corticoides intravítreos a largo plazo (glaucoma, cataratas) debe ser contrastado con los potenciales beneficios a obtener con el tratamiento.

El uso de fármacos anti-VEGF reduce la proliferación y migración celular inducida por niveles elevados de VEGF, los cuales también inducen una disfunción de las uniones estrechas a nivel endotelial. Tanto bevacizumab, ranibizumab y aflibercept han demostrado reducciones significativas en los grosores maculares, sin embargo, no han demostrado mejoras de AV significativas entre el grupo tratado y el control.

De la literatura disponible hasta la fecha, ambos tipos de tratamiento han demostrado eficacia similar en reducir el EMQ con ganancias de AV similares, dado que no existen estudios comparativos entre los diferentes fármacos, tanto corticoides como anti-VEGF pueden ser considerados como alternativa de tratamiento para los casos no respondedores.

En el caso de la cirugía vitreoretiniana, pese a la aparente mejoría anatómica, el nivel de evidencia clínica no es lo suficientemente alto para ser recomendado, ya que los datos provienen de pequeñas series de casos sin grupo control.

### Recomendaciones de valoración inicial previo al inicio de tratamiento del edema macular quístico asociado a retinosis pigmentaria y otras distrofias hereditarias de la retina (fig. 5)

- Agudeza visual Snellen/ETDRS:
  - Individualizar (Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D)
  - Pérdida de agudeza visual > 2 líneas/10 letras (Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D)
- Historia de hipertensión ocular o glaucoma:
  - Seguimiento presión intraocular a las 4-6 semanas (Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D)
- Examen en lámpara de hendidura: valorar presencia de catarata, afaquia, pseudofaquia (Nivel de evidencia 1/grado de recomendación A)
- Tomografía de coherencia óptica (OCT), valorar integridad de los segmentos externos de los fotorreceptores, patología de la interfase vitreo-retiniana (valorar presencia de uno o más de los siguientes) (Nivel de evidencia 1/grado de recomendación A):
  - Presencia de quistes intrarretinianos
  - Aumento del grosor macular > 10%
  - Presencia de edema en capa nuclear interna o en múltiples capas (nuclear externa y células ganglionares)

## Recomendaciones de valoración de la respuesta y seguimiento en el tratamiento del edema macular quístico asociado a retinosis pigmentaria y otras distrofias hereditarias de la retina

1. Agudeza visual Snellen/ETDRS
2. Presión intraocular
3. Examen en lámpara de hendidura: valorar la aparición de catarata
4. OCT: valorar integridad de los segmentos externos de los fotorreceptores, patología de la interfase vitreo-retiniana (valorar presencia de uno o más de los siguientes) (*Nivel de evidencia 1/grado de recomendación A*):
  - a) Evolución de quistes intrarretinianos: número, tamaño
  - b) Reducción grosor macular (significativo > 16%)
  - c) Cambios en la localización del edema en capa nuclear interna o en múltiples capas (nuclear externa y células ganglionares)

## Situaciones especiales

### Edema macular asociado a retinosis pigmentaria y otras distrofias hereditarias de retina en la edad pediátrica

Existe poca literatura científica acerca del tratamiento del edema macular (EM) asociado a la RP en la edad pediátrica<sup>18,48</sup>. La mayoría de trabajos sobre el tratamiento del EM en niños están contextualizados en las uveítis pediátricas<sup>49</sup> o la retinosis ligada al cromosoma X (RLX), de etiología y patogenia claramente distinta a la RP<sup>50,51</sup>.

Ha sido ampliamente descrito que el EM crónico conlleva con el tiempo a la atrofia retiniana y a la degeneración y pérdida de los fotorreceptores<sup>18</sup>. Por este motivo, existe un amplio consenso en aceptar que la resolución de las lesiones quísticas maculares en la edad pediátrica puede producir efectos beneficiosos a corto y a largo plazo.

En el adulto, la terapéutica empleada para el tratamiento del EM asociado a la RP incluye: IAC (orales y tópicos), antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos, corticosteroides (orales, tópicos o intraoculares) y terapia intravítrea con anti-VEGF. Sin embargo, el tratamiento del EM asociado a la RP en niños, a diferencia del de los adultos, entraña ciertas particularidades.

En primer lugar, en la edad pediátrica hay que considerar que el cumplimiento y la adherencia al tratamiento dependen principalmente del cuidador y no del propio paciente. En segundo lugar, los efectos adversos pueden ser de mayor magnitud o tener diferentes implicaciones en esta franja de edad. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la gran mayoría de estos pacientes son fáquicos, por lo que ciertos fármacos, como los corticoides, no son recomendables por su riesgo a desarrollar catarata. Por último, no hay que olvidar que las intervenciones invasivas en los pacientes pediátricos, como las inyecciones intravítreas, requieren ser realizadas bajo anestesia general, por lo que deberían evitarse si el balance riesgo/beneficio no es favorable.

### Inhibidores de la anhidrasa carbónica orales

Los IAC orales constituyen la primera línea de tratamiento para el EM asociado a RP en adultos<sup>18</sup>. Sin embargo, sus efectos adversos (como el malestar o las molestias gastrointestinales) y el riesgo de nefrolitiasis y de descompensación del equilibrio ácido-base limitan su uso en la edad pediátrica.

Si bien los IAC orales se emplean habitualmente en el tratamiento de algunas formas de hipertensión intracraneal (HTIC) para reducir la producción de líquido cefalorraquídeo, no existen protocolos bien definidos ni estandarizados para su utilización y control en la edad pediátrica ni tampoco se incluye su indicación ni en edema macular ni en menores de 12 años<sup>52</sup>. La dosis recomendada de acetazolamida para estos pacientes deriva de los estudios realizados en adultos y consiste en 15 a 25 mg/kg/día en 2 o 3 dosis con un incremento de hasta 100 mg/kg/día (con un máximo de 2 g/día en niños y 4 g/día en adolescentes)<sup>53</sup>.

Los requerimientos de acetazolamida para el tratamiento del EM asociado a RP en adultos son menores que los necesarios para el tratamiento de la HTI, ya que se precisa la mitad de la dosis inicial para el éxito terapéutico<sup>47</sup>. Los efectos adversos y las alteraciones analíticas son infrecuentes en adultos en tratamiento con dosis altas de IAC. Por lo tanto, es razonable pensar que, para dosis menores, como las requeridas en el tratamiento del EM, las complicaciones asociadas al tratamiento sean todavía más infrecuentes y los controles analíticos necesarios, menos asiduos. No hay guías terapéuticas publicadas adaptadas a la edad pediátrica y las dosis a utilizar se extrapolan de los resultados obtenidos en adultos (*Nivel de evidencia 4/grado de recomendación D*).

Por otra parte, la frecuente aparición de alteraciones del equilibrio ácido base y en el ionograma relacionadas con la toma de IAC orales en niños exige un seguimiento analítico estricto y un manejo médico adecuado. La mayoría de las guías aconsejan añadir bicarbonato adyuvante en aquellos pacientes que se encuentran en fase de crecimiento (hasta los 5 años y en la adolescencia) y corregir la hipopotasemia únicamente si se presenta, no de manera profiláctica. Finalmente, y dado el riesgo aumentado de nefrolitiasis inherente al tratamiento con IAC orales, algunos grupos recomiendan realizar por lo menos una ecografía renal durante el seguimiento. Se recomienda seguimiento conjunto con el pediatra en los casos en los que se decida iniciar tratamiento.

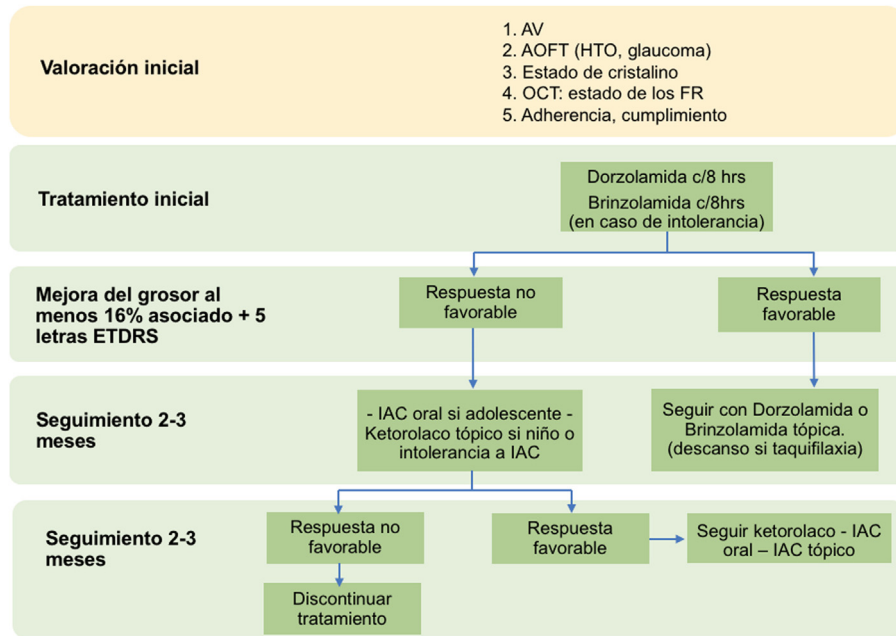
Finalmente, y del mismo modo que ocurre con la población adulta, no existe suficiente evidencia científica para determinar el tiempo de duración del tratamiento con IAC ni el protocolo de actuación ante recidivas del EM en niños. De todas maneras, Thobani et al. describieron en su estudio sobre tratamiento con IAC del EM en la RLX que en los casos de taquifilaxia un descanso terapéutico temporal restablecía la eficacia del fármaco<sup>54</sup>.

### Inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos

Los IAC tópicos constituyen la primera línea de tratamiento en los pacientes pediátricos con EM asociado a RP<sup>18,48</sup> (*Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D*).

La dorzolamida tópica al 2% y aplicada 3 veces al día se considera el fármaco de elección. Ha demostrado su eficacia tanto en la reducción del EM como en la mejora de la función visual y, además, tiene un buen perfil de seguridad<sup>50,51</sup>. Sin embargo,





**Figura 6 – Protocolo para el tratamiento del edema macular asociado a la retinosis pigmentaria en la edad pediátrica. AOFT: antecedentes oftalmológicos; AV: agudeza visual; FR: fotorreceptores; HTO: hipertensión ocular; IAC: inhibidor de la anhidrasa carbónica; OCT: tomografía de coherencia óptica.**

y como ocurre con los IAC orales, la duración del tratamiento no ha sido bien establecida. Diversos estudios describen tasas de recidiva de hasta el 33%<sup>50</sup>. De la misma manera que ocurría con los IAC orales, se ha sugerido que un descanso terapéutico en caso de taquifilaxia sería recomendable en estos casos<sup>54</sup>. Tampoco existe evidencia acerca del plan de actuación ante una posible ineficacia ni de la eficacia de un posible cambio terapéutico a IAC orales.

Por otra parte, la brinzolamida tópica al 1%, aplicada 3 veces al día se ha propuesto como un tratamiento alternativo a la dorzolamida en pacientes pediátricos. Se trata de un IAC específico tipo II y forma parte de la nueva generación de IAC tópicos. Ha demostrado mejoras visuales y anatómicas en el tratamiento de la EM asociada a RP<sup>48,55</sup> y, además, podría conferir mayor tolerancia en niños, ya que produce menos picor que la dorzolamida<sup>48</sup> (Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D).

#### Antiinflamatorios no esteroideos tópicos

El ketorolaco trometamol al 0,5%, aplicado 4 veces al día ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del EM asociado a RP<sup>29</sup>. Lemos Reis et al. describieron una mejoría funcional del 20% y una mejoría anatómica del 27% en un estudio realizado en 28 pacientes con RP y enfermedad de Usher. Aunque la eficacia del ketorolaco tópico fue menor que la de la dorzolamida en ese mismo estudio, podría constituir una alternativa terapéutica a ella en casos de ineficacia o intolerancia. **Estudio referido a adultos, no a niños** (Nivel de evidencia 4/grado de recomendación D).

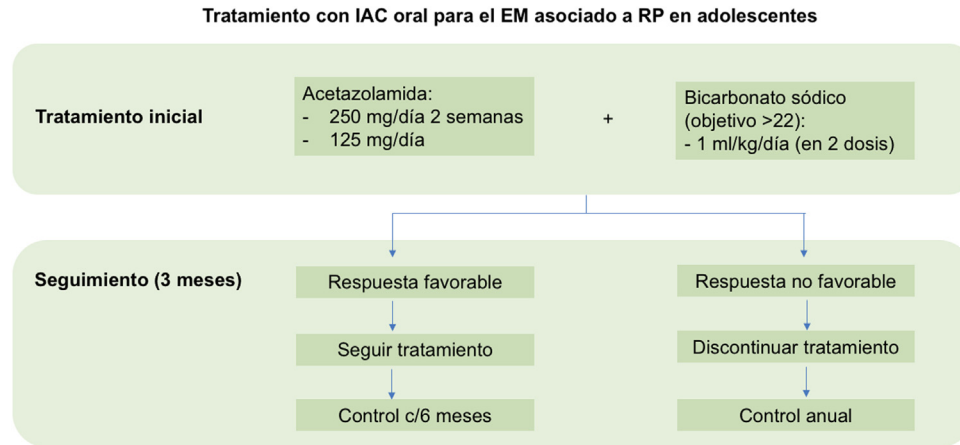
#### Protocolo para el tratamiento del edema macular asociado a retinosis pigmentaria y otras distrofias hereditarias de retina en la edad pediátrica

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, proponemos el esquema terapéutico para el tratamiento del EM asociado a la RP en la edad pediátrica que se muestra en la figura 6.

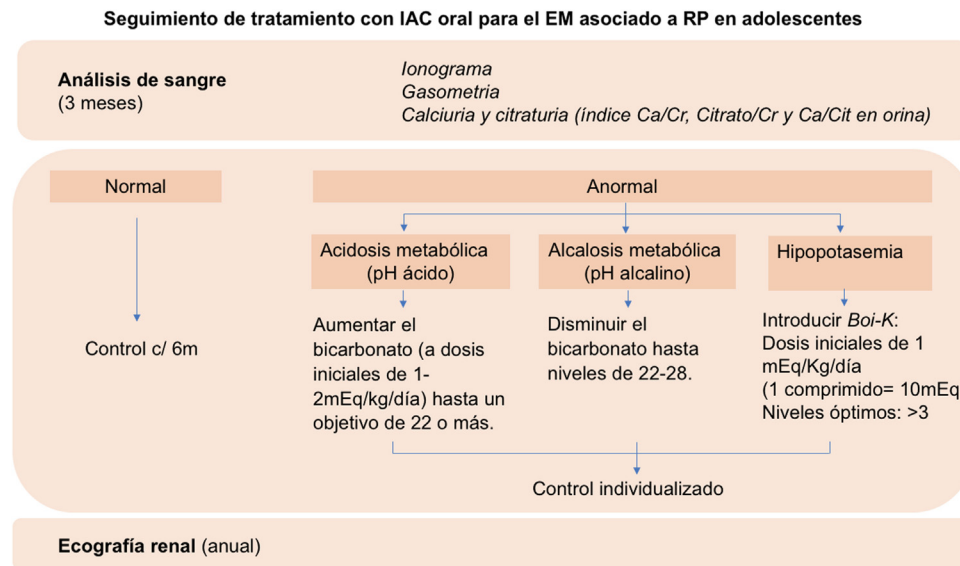
La valoración inicial en el protocolo pediátrico es similar a la propuesta para el adulto. Hay que tener en cuenta la agudeza visual inicial, los antecedentes oftalmológicos de hipertensión ocular o glaucoma y el estado del cristalino. Además, es importante evaluar el estado de los fotorreceptores en la OCT y, especialmente en la edad pediátrica, el grado de adherencia y cumplimiento terapéutico del paciente y/o de sus cuidadores principales.

Consideramos los IAC tópicos como primer escalón terapéutico en el tratamiento del EM asociado a la RP en la edad pediátrica, siendo la dorzolamida, por su mayor evidencia científica, el fármaco de elección. La brinzolamida se reservaría para aquellos casos de intolerancia, especialmente por picor. El siguiente escalón terapéutico lo forma el ketorolaco tópico.

Finalmente, y con la intención de evitar intervenciones invasivas de repetición, como las analíticas sanguíneas, en los pacientes pediátricos más pequeños, consideramos el uso del tratamiento con IAC orales únicamente en adolescentes de más de 12 años. En las figuras 7 y 8 se muestra el esquema terapéutico y el esquema para el seguimiento del tratamiento con IAC orales en los adolescentes.



**Figura 7 – Esquema del tratamiento con inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC) oral para el edema macular (EM) asociado a retinosis pigmentaria (RP) en adolescentes.**



**Figura 8 – Esquema del seguimiento mediante pruebas complementarias del tratamiento con inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC) oral para el edema macular (EM) asociado a retinosis pigmentaria (RP).**

### Edema macular quístico pseudofáquico asociado a retinosis pigmentaria

La catarata, en particular la opacidad subcapsular posterior, es una de las principales complicaciones del segmento anterior en los pacientes con RP<sup>20,56,57</sup>. La pérdida de transparencia suele iniciarse en la zona central del cristalino asociándose a una reducción desproporcionada de visión en pacientes con RP<sup>57,58</sup>. La indicación quirúrgica es difícil debido al pronóstico visual incierto y al elevado número de complicaciones asociado, como el riesgo de luxación del saco por debilidad zonular. La cirugía de catarata en pacientes con RP suele realizarse en edades tempranas, entre los 30 y 59 años, para mantener su visión central el mayor tiempo posible<sup>56,59,60</sup>.

El edema macular quístico pseudofáquico (EMQP) es una de las principales complicaciones y causa de recuperación visual reducida en el postoperatorio de catarata de los pacientes con RP. Su aparición es más frecuente que en la población

general, con un riesgo 4 veces mayor en pacientes con RP<sup>61</sup>. Afecta entre un 13,3 y un 32% de los pacientes según las series publicadas<sup>62-64</sup>. Su diagnóstico y tratamiento deben realizarse de forma precoz para minimizar el daño de los fotorreceptores.

Existe una falta de evidencia que fundamente la mejor estrategia terapéutica para la prevención y tratamiento del EMQP.

En general, de forma preventiva, el uso de corticoides tópicos, AINE tópicos o la combinación de ambos en el preoperatorio puede ser útil para reducir el riesgo de desarrollar EMQP, pero el régimen terapéutico óptimo no está determinado debiendo individualizar cada caso<sup>57,65</sup>. Davies et al. proponen el uso profiláctico de AINE e IAC tópicos durante 3 meses después de la cirugía de catarata en todos los pacientes con RP<sup>64</sup> (Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D).

En cuanto al tratamiento, la combinación de AINE y corticoides tópicos puede resolver la mayoría de casos de EMQP en un corto periodo de tiempo<sup>57</sup>. Son estudios en EMQP no

**Tabla 1 – Comparación de las revisiones y metaanálisis sobre las diferentes opciones de tratamiento del EMQ en las DHR**

2013, Salvatore et al. <sup>6</sup>	Revisión de expertos + revisión bibliográfica. No describe métodos	Los IAC reducen el grosor macular y mejoran la AV en algunos casos	Otras opciones terapéuticas: triamcinolona intravítrea, fotocoagulación láser y vitrectomía podrían ser beneficiosas en algunos pacientes	La patogénesis del EMQ implica una variedad de factores. Una comprensión más completa de estos factores conducirá al desarrollo de terapias más efectivas. Se requieren estudios prospectivos, aleatorios y controlados para investigar el tratamiento del EMQ en las DHR
2017, Huckfeldt y Comander <sup>46</sup>	Revisión de expertos + revisión bibliográfica. No describe métodos	Los IAC orales son la terapia más establecida y ampliamente utilizada para el EMQ en la RP. Los IAC tópicos se utilizan más comúnmente en clínica por la menor incidencia de efectos secundarios	La evidencia de la eficacia de los esteroides intravítreos en los resultados anatómicos es sugestiva pero incompleta. Tampoco existe suficiente evidencia que respalde las inyecciones de esteroides. Los tratamientos anti-VEGF y quirúrgicos se utilizan con menos frecuencia	Las frustraciones con estos agentes incluyen una respuesta incompleta, una respuesta transitoria, efectos secundarios y falta de evidencia que respalde la mejor estrategia para su uso
2017, Strong et al. <sup>7</sup>	Revisión de expertos + revisión bibliográfica. No describe métodos	La evidencia disponible sugiere que los IAC tópicos pueden usarse como primera línea. Se debe considerar la posibilidad de efectos secundarios y el potencial de rebote del EMQ. Los IAC orales pueden ser un agente de segunda línea, pero asocian más efectos secundarios	El uso de esteroides está significativamente limitado por sus efectos secundarios. La medicación anti-VEGF sigue en estudio como modalidad de tratamiento. La fotocoagulación láser y la vitrectomía se han usado en series de casos aisladas	No se ha establecido definitivamente ninguna etiología única. Se describen varios mecanismos propuestos individualmente, aunque es posible que el EMQ pueda resultar de una combinación de varios. La realización de ensayos clínicos en el EMQ-DHR es un desafío por su baja prevalencia, el curso variable, la heterogeneidad clínica y genética y la lenta progresión hacia la pérdida visual. Los ensayos controlados aleatorios prospectivos multicéntricos serían ideales para probar definitivamente su eficacia clínica en pacientes con RP
2017, Huang et al. <sup>47</sup>	Revisión sistemática del uso de IAC en EMQ en RP. Metaanálisis: 11 artículos, 194 pacientes (358 ojos)	Los pacientes con RP y EMQ que fueron tratados con IAC tuvieron mejores resultados anatómicos, pero el efecto sobre la AV fue contradictorio		
2018, Bakthavatchalam et al. <sup>18</sup>	Revisión sistemática: 23 artículos. Descripción del proceso de revisión	Los IAC orales y tópicos: primera línea de tratamiento. La acetazolamida oral tiene la evidencia más sólida y fue superior a la dorzolamida tópica	Otras opciones de 2. <sup>a</sup> línea: corticoides intravítreos y orales, anti-VEGF, fotocoagulación láser, vitrectomía, ketorolaco	El EMQ se reactiva a largo plazo independientemente del tratamiento elegido

AV: agudeza visual; DHR: distrofias hereditarias de retina; EMQ: edema macular quístico; IAC: inhibidores de la anhidrasa carbónica; RP: retinosis pigmentaria; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

**Tabla 2 – Se han incluido las DHR asociadas al EMQ o retinosquiasis macular, el gen y la proteína asociados, la frecuencia y los tratamientos que se han publicado<sup>6</sup>**

DHR	Gen, defecto	Lesión anatómica, frecuencia	Tratamientos publicados
Retinosquiasis juvenil ligada al X	RS1. Déficit retinosquiasina	Foveosquiasis: 98-100%	IAC tópicos y/o orales; vitrectomía; resolución espontánea
Síndrome de Goldmann-Favre	NR2E3	Retinosquiasis macular: 30%	Fotocoagulación láser, IAC oral/tópica, ciclosporina A
Coroideremia Atrofia gyrate	CHM. Proteína REP1 OAT. Déficit ornitina aminotransferasa	EMQ: 60% EMQ: 40-50%	IAC tópica Triamcinolona intravítrea

DHR: distrofias hereditarias de retina; EMQ: edema macular quístico; IAC: inhibidores de la anhidrasa carbónica.

asociado a RP. En cambio, De Rojas obtuvo buenos resultados con la administración de IAC oral<sup>63</sup> (Nivel de evidencia 3/grado de recomendación D).

Se requieren estudios que determinen la evidencia del régimen farmacológico terapéutico y preventivo efectivo en el EMQP en pacientes con RP operados de catarata (tabla 1).

### Edema y/o retinosquiasis macular en otras distrofias hereditarias de retina

Se ha descrito la presencia de esquiasis foveal y/o macular o EMQ en otras DHR, sin embargo, no se dispone de evidencia clínica suficiente para recomendar su tratamiento. En la tabla 2 se han incluido las situaciones clínicas más frecuentes<sup>6</sup>.

## Conclusiones

Los IAC orales y tópicos son efectivos en el tratamiento del EMQ secundario a las DHR. El tratamiento con corticoides, anti-VEGF y vitrectomía son opciones de segunda línea. Los pacientes pediátricos y los pacientes operados de catarata requieren una valoración específica. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados para poder establecer la escala terapéutica en estos pacientes, aunque suponen un desafío por su baja prevalencia, el curso clínico variable, la heterogeneidad clínica y genética y la lenta progresión hacia la pérdida visual.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo 1. Grupo de Discusión Xarea Distrofias Hereditarias de Retina

Javier Aguayo, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida; Itziar Alonso Colmenero, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; Lucía

Alonso Menéndez, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Asturias; Pamela Campos Figueroa, Hospital Germans Triás i Pujols, Badalona, Barcelona; Julia Cañas Martín, Hospital de Viladecans, Viladecans, Barcelona; Stephany Carrillo Cristancho, Consorci Sanitari Integral, Hospitalet de Llobregat-Sant Joan Despí, Barcelona; Laura N. Distefano, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; Ana Esteve García, Hospital Universitari de Bellvitge, CSUR Distrofias Hereditarias de Retina, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; Alejandro Filloy Rius, Hospital Universitari Joan XXIII, Universitat Rovira i Virgili, Clínica Oftalmològica de Tarragona, Tarragona; Sara García Caride, Hospital Clínico San Carlos, Madrid; Cristina Irigoyen, Hospital Universitario Donostia, CSUR Distrofias Hereditarias de Retina, Donosti; Sara Jordán Cumplido, Consorci Sanitari Integral, Hospitalet de Llobregat-Sant Joan Despí, Barcelona; Nieves Martín Begué, Unidad de Oftalmología Pediátrica, Vall Hebron Hospital Universitari, Barcelona; Jose María Mateos, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Illes Balears; Silvia Méndez Martínez, Hospital Miguel Servet, Zaragoza; Helena Olaso Fernández, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia; Joana Perelló Barcelò, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Illes Balears; María José Rodríguez Cid, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela; Paloma Rozas Reyes, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Asturias; Ignacio Salvador Miras, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Joaquim Tarrús Montaner, Hospital Josep Trueta, Girona y Sonia Valsero Franco, Hospital de Cruces, Bilbao, Bizkaia.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.oftal.2023.09.005](https://doi.org/10.1016/j.oftal.2023.09.005).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Botto C, Ruclí M, Tekinsoy MD, Pulman J, Sahel J-A, Dalkara D. Early and late stage gene therapy interventions for inherited retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res.* 2022;86:100975, <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100975>.
2. Chen C, Liu X, Peng X. Management of Cystoid Macular Edema in Retinitis Pigmentosa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2022;9, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.895208>.

3. Mrejen S, Audo I, Bonnel S, Sahel J-A. Retinitis Pigmentosa and Other Dystrophies. *Dev Ophthalmol.* 2017;58:191-201, <http://dx.doi.org/10.1159/000455281>.
4. Ruff A, Tezel A, Tezel TH. Anatomical and functional correlates of cystic macular edema in retinitis pigmentosa. *PLoS One.* 2022;17, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0276629>, e0276629.
5. Gaudric A, Audo I, Vignal C, Couturier A, Boulanger-Scemama E, Tadayoni R, et al. Non-vasogenic cystoid maculopathies. *Prog Retin Eye Res.* 2022;91:101092, <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101092>.
6. Salvatore S, Fishman GA, Genead MA. Treatment of cystic macular lesions in hereditary retinal dystrophies. *Surv Ophthalmol.* 2013;58:560-84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.11.006>.
7. Strong S, Liew G, Michaelides M. Retinitis pigmentosa-associated cystoid macular oedema: Pathogenesis and avenues of intervention. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:31-7, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309376>.
8. Kent D, Vinos SA, Campochiaro PA. Macular oedema: The role of soluble mediators. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:542-5, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.84.5.542>.
9. Spalton DJ, Rahi AH, Bird AC. Immunological studies in retinitis pigmentosa associated with retinal vascular leakage. *Br J Ophthalmol.* 1978;62:183-7, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.62.3.183>.
10. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, Iandiev I, Wiedemann P, Bringmann A. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:627-36, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-006-0516-y>.
11. Makiyama Y, Oishi A, Otani A, Ogino K, Nakagawa S, Kurimoto M, et al. Prevalence and spatial distribution of cystoid spaces in retinitis pigmentosa: Investigation with spectral domain optical coherence tomography. *Retina.* 2014;34:981-8, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000000010>.
12. Heymann JB, Vijayarathay C, Fariss RN, Sieving PA. Advances in understanding the molecular structure of retinoschisis while questions remain of biological function. *Prog Retin Eye Res.* 2023;95:101147, <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101147>.
13. Yusuf IH, Garrett AM, MacLaren RE, Charbel Issa P. Retinal cadherins and the retinal cadherinopathies: Current concepts and future directions. *Prog Retin Eye Res.* 2022;90:101038, <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.101038>.
14. Heckenlively JR, Aptsiauri N, Nusinowitz S, Peng C, Hargrave PA. Investigations of antiretinal antibodies in pigimentary retinopathy and other retinal degenerations. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1996;94:179-200, discussion 200-206 [consultado 10 Nov 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8981696>
15. García-Arumí J, Martínez V, Sararols L, Corcostegui B. Vitreoretinal surgery for cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology.* 2003;110:1164-9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00259-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00259-8).
16. Kim YJ, Joe SG, Lee D-H, Lee JY, Kim J-G, Yoon YH. Correlations between spectral-domain OCT measurements and visual acuity in cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:1303-9, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.12-10149>.
17. Shimokawa S, Murakami Y, Fujiwara K, Funatsu J, Nakatake S, Koyanagi Y, et al. Recurrence rate of cystoid macular edema with topical dorzolamide treatment and its risk factors in retinitis pigmentosa. *Retina.* 2022;42:168-73, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000003286>.
18. Bakthavatchalam M, Lai FHP, Rong SS, Ng DS, Brelen ME. Treatment of cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa: A systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2018;63:329-39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.09.009>.
19. Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, Kimura AE, Jampol LM. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1989;107:1445-52, <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.1989.01070020519031>.
20. Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS. Review and update: Current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. *Optometry.* 2009;80:384-401, <http://dx.doi.org/10.1016/j.optm.2008.01.026>.
21. Moldow B, Sander B, Larsen M, Engler C, Li B, Rosenberg T, et al. The effect of acetazolamide on passive and active transport of fluorescein across the blood-retina barrier in retinitis pigmentosa complicated by macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998;236:881-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s004170050175>.
22. AEMPS. Edemox. Ficha técnica. Published 2017 [consultado 12 Ene 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/24408/FT\\_24408.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/24408/FT_24408.pdf)
23. Grover S, Fishman GA, Fiscella RG, Adelman AE. Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina.* 1997;17:222-31, <http://dx.doi.org/10.1097/00006982-199705000-00009>.
24. Fishman GA, Apushkin MA. Continued use of dorzolamide for the treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:743-5, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2006.107466>.
25. Genead Ma, Fishman Ga, Walia S. Efficacy of sustained topical dorzolamide therapy for cystic macular lesions in patients with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:190-7, <http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.398>.
26. Grover S, Apushkin MA, Fishman GA. Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:850-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2005.12.030>.
27. Ikeda Y, Hisatomi T, Yoshida N, et al. The clinical efficacy of a topical dorzolamide in the management of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:809-14, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-011-1904-5>.
28. Chen C, Wang C, Zhou X, Xu L, Chen H, Quian K, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for retinal neurodegenerative diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2021;156:106578, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2021.106578>.
29. Lemos Reis RF, Moreira-Gonçalves N, Estrela Silva SE, Brandão EM, Falcão-Reis FM. Comparison of topical dorzolamide and ketorolac treatment for cystoid macular edema in retinitis pigmentosa and Usher's syndrome. *Ophthalmologica.* 2015;233:43-50, <http://dx.doi.org/10.1159/000368052>.
30. Walters T, Raizman M, Ernest P, Gayton J, Lehmann R. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1539-45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2007.05.015>.
31. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005;83:248-51, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00395.x>.
32. Scorolli L, Morara M, Meduri A, Bacchi Reggiani L, Ferreri G, Scalinci SZ, et al. Treatment of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone. *Arch*

- Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 2007;125:759–64, <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.125.6.759>.
33. Srour M, Querques G, Leveziel N, Zerbib J, Tilleul J, Boulanger-Scemama E, et al. Intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) for macular edema secondary to retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:1501–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-012-2249-4>.
  34. Veritti D, Sarao V, De Nadai K, Chizzolini M, Parmeggiani F, Perissin L, et al. Dexamethasone Implant Produces Better Outcomes than Oral Acetazolamide in Patients with Cystoid Macular Edema Secondary to Retinitis Pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2020;36:190–7, <http://dx.doi.org/10.1089/jop.2018.0153>.
  35. Park UC, Park JH, Ma DJ, Cho IH, Oh B-L, Yu HG. A randomized paired-eye trial of intravitreal dexamethasone implant for cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. *Retina*. 2020;40:1359–66, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000002589>.
  36. Sudhalkar A, Kodjikian L, Borse N. Intravitreal dexamethasone implant for recalcitrant cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa: A pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:1369–74, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-017-3660-7>.
  37. Mushtaq Y, Mushtaq MM, Gatziofuz Z, Ripa M, Motta L, Panos GD. Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant (ILUVIEN®) for the Treatment of Retinal Conditions. A Review of Clinical Studies. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:961–75, <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S403259>.
  38. Jomaa E, Delyfer M-N, Korobelnik J-F. Fluocinolone acetonide implant (Iluvien®) for macular edema associated with retinitis pigmentosa: A case report. *Eur J Ophthalmol*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1177/11206721221144141>.
  39. Ribeiro F, Falcão MS. Off-Label Use of 0.19mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant: A Systematic Review. *J Ophthalmol*. 2021;2021, <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6678364>.
  40. Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Intravitreal ranibizumab in the treatment of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25:545–50, <http://dx.doi.org/10.1089/jop.2009.0089>.
  41. Strong SA, Peto T, Bunce C, Xing W, Georgiou M, Degli Esposti S, et al. Prospective exploratory study to assess the safety and efficacy of aflibercept in cystoid macular oedema associated with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:1203–8, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315152>.
  42. Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in retinitis pigmentosa. *Curr Eye Res*. 2009;34:231–7, <http://dx.doi.org/10.1080/02713680802710692>.
  43. Arslan U. Management of cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa via subliminal micropulse yellow laser. *Lasers Med Sci*. 2021;36:317–23, <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-020-03031-0>.
  44. Méndez-Martínez S, Barón NP, de Asís Bartol-Puyal F, Arias Del Peso B, Ruiz Del Tiempo MP, Lesta Arnal A, et al. Tocilizumab resolves refractory macular edema associated to retinitis pigmentosa. *Retin Cases Brief Rep*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1097/ICB.0000000000001389>.
  45. Dave AD, Chen KG, Chiang TT-K, Sigaravelu J, Alvarez JA, Wong WT, et al. Oral minocycline for the treatment of retinitis pigmentosa-associated cystoid macular edema: Results of a phase I/II clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-023-05986-6>.
  46. Huckfeldt RM, Comander J. Management of Cystoid Macular Edema in Retinitis Pigmentosa. *Semin Ophthalmol*. 2017;32:43–51, <http://dx.doi.org/10.1080/08820538.2016.1228404>.
  47. Huang Q, Chen R, Lin X, Xiang Z. Efficacy of carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186180>, e0186180.
  48. Scruggs BA, Chen CV, Pfeifer W, Wiley JS, Wang K, Drack AV. Efficacy of topical brinzolamide in children with retinal dystrophies. *Ophthalmic Genet*. 2019;40:350–8, <http://dx.doi.org/10.1080/13816810.2019.1660381>.
  49. Chan NS-W, Choi J, Cheung CMG. Pediatric Uveitis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7:192–9, <http://dx.doi.org/10.22608/APO.2018116>.
  50. Khandhadia S, Trump D, Menon G, Lotery AJ. X-linked retinoschisis maculopathy treated with topical dorzolamide, and relationship to genotype. *Eye (Lond)*. 2011;25:922–8, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2011.91>.
  51. Verbakel SK, van de Ven JPH, Le Blanc LMP, Groenewoud JMM, de Jong EK, Klevering BJ, et al. Carbonic anhydrase inhibitors for the treatment of cystic macular lesions in children with X-linked juvenile retinoschisis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:5143–7, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.16-20078>.
  52. Beres SJ. Update in Pediatric Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Semin Neurol*. 2020;40:286–93, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1708847>.
  53. Wall M, McDermott MP, et al., NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: The idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA*. 2014;311:1641–51, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.3312>.
  54. Thobani A, Fishman GA. The use of carbonic anhydrase inhibitors in the retreatment of cystic macular lesions in retinitis pigmentosa and X-linked retinoschisis. *Retina*. 2011;31:312–5, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181e587f9>.
  55. Alkin Z, ?zkaya A, Karatas G, Yazici AT, Demirok A. Brinzolamide Therapy in Cystoid Macular Edema Secondary to Retinitis Pigmentosa. *Retina-Vitreus*. 2013;21:2–7.
  56. Chatterjee S, Agrawal D, Agrawal D, Parchand SM, Sahu A. Cataract surgery in retinitis pigmentosa. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:1753–7, [http://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_2916\\_20](http://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO_2916_20).
  57. Hong Y, Li H, Sun Y, Ji Y. A Review of Complicated Cataract in Retinitis Pigmentosa: Pathogenesis and Cataract Surgery. *J Ophthalmol*. 2020;2020, <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6699103>.
  58. Andjelic S, Drašlar K, Hvala A, Hawlina M. Anterior lens epithelium in cataract patients with retinitis pigmentosa - scanning and transmission electron microscopy study. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:e212–20, <http://dx.doi.org/10.1111/aos.13250>.
  59. Hong Y, Li H, Sun Y, Ji Y. A Review of Complicated Cataract in Retinitis Pigmentosa: Pathogenesis and Cataract Surgery. *J Ophthalmol*. 2020;2020, <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6699103>, 6699103.
  60. Bastek JV, Heckenlively JR, Straatsma BR. Cataract surgery in retinitis pigmentosa patients. *Ophthalmology*. 1982;89:880–4, [http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420\(82\)34700-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420(82)34700-4).
  61. Antonio-Aguirre B, Swenor B, Canner JK, Singh MS. Risk of Cystoid Macular Edema after Cataract Surgery in Retinitis Pigmentosa: An Analysis of United States Claims from 2010 to 2018. *Ophthalmol Retin*. 2022;6:906–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oret.2022.04.018>.
  62. Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ. Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:936–8, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.85.8.936>.

- 
63. De Rojas JO, Schuerch K, Mathews PM, Cabral T, Hazan A, Sparrow J, et al. Evaluating Structural Progression of Retinitis Pigmentosa After Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol.* 2017;180:117-23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2017.05.026>.
64. Davies EC, Pineda R. Cataract surgery outcomes and complications in retinal dystrophy patients. *Can J Ophthalmol.* 2017;52:543-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjo.2017.04.002>.
65. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:157-86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.005>.