

UNIVERSIDAD GALIELO GUATEMALA

ASOCIACIÓN INSTITUTO PANAMERICANO CONTRA LA CEGUERA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ALTA ESPECIALIDAD EN RETINA Y VÍTREO

“RESULTADOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE OCLUSIÓN VENOSA
RETINIANA TRATADOS CON BEVACIZUMAB Y ACETATO DE TRIAMCINOLONA,
SERIE DE CASOS”

DR. ARMANDO ERNESTO LAZO RIVAS

ASESOR: DR. MARIO AUGUSTO GUTIÉRREZ PAZ

AGRADECIMIENTOS.

El presente trabajo está dedicado a mis padres de todo corazón por todo lo que han hecho por mí, por ser mis pilares de apoyo durante todos estos años, sin su amor, ayuda y consejo no habría podido lograr nada de lo que he logrado.

A mi maestro Dr. Mario Augusto Gutiérrez Paz (Marito) por la paciencia, entrega, dedicación que siempre mostro para conmigo; por corregirme cuando lo hizo, por enseñarme todo lo que me enseñó y por darme las herramientas para desenvolverme en este hermoso mundo de la retina, así como inspirarme a ser cada vez mejor. Por eso y mucho más estoy eternamente agradecido.

Contenido

AGRADECIMIENTOS.....	2
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVO.....	5
MARCO TEORICO.....	6
ANATOMIA	6
FISIOPATOLOGIA y CLINICA	6
Oclusión de rama de vena retinal (ORVR)	6
Oclusión de vena central de la retina (OVCR).....	9
METODOS DIAGNOSTICOS.....	10
TRATAMIENTO.....	11
INTERVENCIÓN	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	13
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión	13
ANALISIS ESTADISTICO.....	14
RESULTADOS	15
DISCUSION.....	23
CONCLUSIONES.....	26
LIMITACIONES	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28

INTRODUCCIÓN

Las oclusiones retíneas venosas son la segunda causa más común de desórdenes vasculares con una prevalencia global de 28.06 millones de sujetos para el año 2015(1). Estas pueden subclasificarse en oclusión de rama de vena retiniana (ORVR), oclusión de hemivena retiniana (OHVR) y oclusión de vena central de la retina (OVCR), académicamente las OHVR pueden clasificarse como una variante de la ORVR (2).

Las manifestaciones clínicas son causadas por la sobreproducción de factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en las capas retíneas afectadas, así como el cuerpo vítreo (3).

Entre los factores de riesgo principalmente asociados a la aparición de este espectro de daño vascular retinal están: hipertensión sistémica, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hiperhomocisteinemia, desórdenes de la coagulación, enfermedades sistémicas inflamatorias, glaucoma, longitud axial ocular corta e índice de masa corporal alto principalmente (4).

Entre las principales causas que llevan a la disminución de la agudeza visual (AV) se encuentran, la aparición de edema macular y la isquemia retinal asociada al proceso vascular; el proceso isquémico está altamente asociado a la neovascularización de la retina y del iris, estando asociado a un muy pobre pronóstico visual (5).

El manejo de las OVR es dinámico, entre ellos se ha propuesto fotocoagulación panretinal, fotocoagulación focal en áreas de isquemia, anti angiogénicos y esteroides intravítreos, todos con grados variables de mejoría; en la actualidad el manejo inicial es con el uso de medicamentos anti angiogénicos y los esteroides intravítreos son usados como adyuvantes, así como la fotocoagulación focal(3).

OBJETIVO

Resultados funcionales y anatómicos en pacientes con edema macular secundario a oclusión venosa retinal (central o rama) tratados con 1 dosis de Triamcinolona intravítrea (1mg) y 6 dosis de bevacizumab (1.25mg).

MARCO TEORICO

ANATOMIA

Las venas retíales, así como los capilares retíales son estructuras que drenan el aporte sanguíneo de la retina interna, creando una red que se extiende desde la periferia retinal hasta su salida en la cabeza del nervio óptico (6). Histopatológicamente las venas retíales están compuestas por tres capas, las cuales son: la íntima, la cual está compuesta por células endoteliales, unidas por zonulas occludens; la capa intermedia está compuesta por células musculares lisas pobremente desarrolladas que son las que controlan el diámetro venoso y la capa adventicia, esta es la capa más externa, su composición es principalmente por tejido conectivo (7).

El drenaje venoso de la retina es un proceso crucial para el adecuado funcionamiento metabólico de la misma.

El drenaje capilar del sistema vénula se encuentra en la capa plexiforme interna que progresivamente drena a venas mayores, hasta llegar a la vena ventral de la retina, que de forma características carecen de una capa muscular bien desarrollada, y presentan un diámetro mayor que las arteriolas y arterias, 30-300µm aproximadamente.(8)

El patrón de drenaje retinal varía de sujeto en sujeto, pero se sabe que comúnmente entre las áreas de cruce arteriovenoso, la vena y la arteria comparten la capa adventicia y están separadas solo por una fina capa de células endoteliales y membrana basal, parte crucial en la fisiopatología de la ORVR (9)

La vena central de la retina (VCR) viaja en el nervio óptico lateral a la arteria; está en su salida del nervio óptica drena hacia dos posibles destinos, la vena oftálmica superior o el seno cavernoso (10).

FISIOPATOLOGIA y CLINICA

Oclusión de rama de vena retinal (ORVR).

Los cruces arteriovenosos son componentes normales del patrón vascular de la retina, el 77% comprenden a la arteria sobre la vena, mientras que el 23% es la vena sobre la arteria²⁴⁹. En los pacientes con diagnóstico de ORVR el 97.6% de los pacientes presentan la oclusión en el sitio de entrecruzamiento con la arteria por encima de la vena y solamente el 2.4% se presentan en la variante de la vena sobre la arteria (11,12).

Como se ha descrito previamente, en las áreas de entrecruzamiento la vena es comprimida hacia el tejido retinal, pero histopatológicamente no se ha probado que esta sea ocluida por la arteria, ya que el tejido retinal no es rígido, si no que permite la profundización de la vena comprimida hacia capas externas (13). La apariencia de compresión oftalmoscópica observada se teoriza que es causada por el engrosamiento de la adventicia y la proliferación glial circundante ya que ambos son tejidos menos transparentes (14).

Los cambios histopatológicos en cuanto a las variantes isquémicas y no isquémicas de la ORVR son muy parecidos, variando solamente en el área de destrucción retinal; la variante isquémica representa un infarto hemorrágico de la retina con edema extracelular de la capa de células ganglionares y capa de fibras nerviosas e históricamente ha involucrado 5 áreas de disco (15), en ambas variantes existe reabsorción de las hemorragias meses de ocurrido el evento (7).

Histopatológicamente se ha asociado a la triada de Virchow, esta establece que para que exista el proceso de oclusión, previamente se presentaron los siguientes eventos: cambios degenerativos de las paredes vasculares, anomalías de los componentes sanguíneos y estasis vascular (16).

Se ha probado que el primer evento histopatológico que se asocia a oclusión venosa de rama es la proliferación endotelial asociada a la degeneración del endotelio o secundario a la formación de trombos (17), estos cambios vasculares generan áreas de turbulencia hemodinámica que predisponen a la formación de trombos en las áreas de entrecruzamiento vascular generando eventualmente áreas de oclusión (12).

Curiosamente no se han reportado ORVR en pacientes vitrectomizados por lo que se sospecha que el vítreo juega un papel en la fisiopatología de este tipo de oclusión venosa, así como también se ha demostrado que ojos con OVRV presentan separación parcial del vítreo en comparación con ojos sin ORVR (18,19).

Signos clínicos. Entre los signos tempranos tendremos hemorragias finas en los cruces arteriovenosos, además de tortuosidad vascular distal a área de la oclusión; las hemorragias pueden ser en mancha o en llama dependiendo de la capa afectada, así

como también la aparición de edema retinal (20). Cuando la isquemia se presenta en la capa de fibras nerviosas podemos observar exudados de aspecto algodonoso (21)

La trombosis retinal generara aumento de la presión venosa capilar que a su vez facilitara la aparición del edema macular (EM) la cual es la principal causa de perdida visual en los pacientes con ORVR; clínicamente se presenta con aumento del grosor macular que, dependiendo del grado puede observarse espacios quísticos (20). Entre las anomalías capilares podemos observar también la aparición de microaneurismas (MA) así como la dilatación capilar; se han descrito en ocasiones desprendimientos serosos masivos con exudados duros como una complicación rara de ORVR (22).

Signos crónicos y complicaciones. ORVR antiguas suelen presentar vasos fantasmas, estos son vasos blanquecinos compuestos por tejido fibrogliar; además podemos observar la formación de vasos colaterales, los cuales son vasos pequeños y tortuosos que cruzan el rafe horizontal y drenan hacia un sector no afectado, clínicamente son difíciles de diferenciar de neovasos(23).

La neovascularización retinal puede ocurrir en el borde de tejido retinal perfundida con la no perfundida, así mismo la neovascularización del disco y del iris es rara y cuando ocurre, ocurren en presencia de neovascularización retinal severa, no tratada (24,25). El riesgo de neovascularización es de 36% en pacientes con ORVR isquémico en comparación a 22% en pacientes con ORVR no isquémico, esta neovascularización si no es tratada, se acompañará de la presentación de hemovítreo (26).

Agudeza visual. El impacto en la agudeza visual es dependiente del sitio de oclusión y su relación con la macula; el 50-60% de los pacientes con diagnóstico de ORVR al año presentan una agudeza visual de 20/40 o mejor, el 25% con AV 20/40-20/200 y el resto con AV peor de 20/200(26,27).

El Branch Vein Occlusion Study Group (BVOS) evaluó la agudeza visual en pacientes con ORVR no tratadas y encontró que solamente el 37% presento mejoría clínica y de AV a 20/40 o mejor; pero que luego de 3 años el 66% presentaba un empeoramiento de la agudeza visual de 20/50 o menos; estos ojos progresaron a edema macular crónico (25,27).

Se ha observado que pacientes con agudezas visuales mejores de 20/60 tiene más oportunidades de mejoría visual espontanea (28).

Oclusión de vena central de la retina (OVCR).

La patogénesis de la OVCR es de origen multifactorial en esencia, entre ellos tenemos factores propios de la vena y su sitio de entrada, así como factores sistémicos que juegan un rol prominente en la presentación de la enfermedad.

Podemos dividir entonces la patogénesis de la OVCR en tres eventos:

Eventos precipitantes de OVCR. Entre los mecanismos causantes podemos encontrar el adelgazamiento de la vena central, esta puede ser causada por la compresión de la arteria central de la retina en pacientes con HAS no controlada o crónica que facilita la aparición de placas ateroscleróticas, ya que ambos vasos atraviesan una estructura no expansible, la lámina cribosa. Esto facilita la formación de turbulencias en el trayecto de salida, generando daño endotelial con trombosis parcial (29,30).

Esta compresión puede ser causada también por aumento de la presión intraocular como es el caso en pacientes con glaucoma (31).

Desarrollo de la retinopatía. Esta disminución en el flujo de salida venoso aumenta la viscosidad sanguínea y empeora la microcirculación y la homeostasis metabólica retinal (32).

La alteración microvascular genera un aumento de las áreas intercapilares maculares, junto con el colapso venoso genera la ruptura de la barrera hematorretiniana y la pérdida de la homeostasis retinal macular y facilita la presencia de edema macular con extravasación de plasma (19).

Progresión a la isquemia. La presencia de edema retina, estasis venoso, oclusión de vénulas junto con el gasto metabólico de la retina interna facilita la instauración de estado hipóxico, que si no es tratado adecuadamente llegara eventualmente a un estado isquémico; la producción de VEGF entonces induce la hipertrofia de células endoteliales y esto genera mayor cierre capilar volviéndose un círculo vicioso, exacerbando la isquemia retinal (33,34)

Signos clínicos. Los pacientes pueden presentar una disminución insidiosa de la agudeza visual que va deteriorándose a lo largo de días hasta semanas (35).

Clínicamente el espectro de presentación de la OVCR varía grandemente y puede presentarse desde escasas hemorragias en mancha y en llama con tortuosidad venoso y edema leve del disco óptico hasta venas extremadamente dilatadas, negruzcas y tortuosas con exudados de aspecto algodonoso, papiledema y hemorragia vítrea o subhialoidea (36).

Neovascularización de la retina, nervio óptico e iris es una complicación tardía y suele indicar que el evento fue de tipo isquémico (36).

Agudeza visual. Entre el 25-30% de los pacientes pueden presentarse con una AV de 20/50 o peor, mientras que el 50% presentan una AV de 20/200 o peor (37).

La evaluación del defecto pupilar aferente tiene una sensibilidad de 80% y una especificidad de 97%(38).

El Central Vein Occlusion Study Group (CVOS) encontró que el pronóstico visual es muy dependiente de la AV al momento de presentación; el 65% de los pacientes con AV al momento de presentación de 20/40 o mejor, lograron mantener a AV al año de diagnósticas, mientras que en los sujetos con AV 20/50-20/200 al momento de presentación, solamente el 44% mantuvieron esa AV, y el 37% evolucionaron a una AV peor de 20/200(35).

Neovascularización. Según el CVOS, el 16% de los sujetos con OVCR profunda presentaran neovascularización del iris, mientras que 33% de las OVCR no profundas 40% para las OVCR indeterminadas (35).

METODOS DIAGNOSTICOS

Angiografía con fluoresceína (AGF) este método diagnóstico nos permite evaluar características retinales vasculares con valor pronóstico como edema macular, isquemia retina y las áreas de no perfusión vascular que eventualmente pueden acompañarse de neovascularización.

Los hallazgos clásicos son retraso en el llenado vascular, grados variables de áreas de hipoperfusión, así como fenómenos de bloqueo por hemorragias intraretinales, así como fenómenos de hiperfluorescencia en casos de edema o de neovascularización.

Tomografía de coherencia óptica (OCT). Es uno de los métodos diagnósticos más importantes ya que permite evaluar la integridad del área macular, al ser un método no invasivo facilita el seguimiento para valoración de tratamiento y pronóstico visual.

Los hallazgos suelen ser la presencia de edema macular quístico con o sin líquido subretinal asociado, puntos o áreas hiperreflectivas que suelen correlacionarse con áreas de exudados duros o hemorragias, estos presentan sombra posterior. En casos severos podemos observar la pérdida de la continuidad de la zona elipsoides.

Angiografía – tomografía de coherencia óptica (OCTA). Permite delimitar áreas de no perfusión capilar, así como su seguimiento, además facilita la evaluación de la zona foveal avascular (ZAF). Está asociada a gran número de artefactos, por lo que debe ser realizado por personal con experiencia.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ORVR/OVCR en la actualidad se basa en el uso de anti angiogénicos administrados de forma intravítrea, así como esteroides intravítreos.

BRAVO y CRUISE. Estos fueron estudios aleatorizados que evaluaron el uso mensual de Ranibizumab 0.5mg para el tratamiento de ORVR y OVCR, en este evidenciaron ganancia visual significativa (+14.9 letras) así como mejoría anatómica en el OCT a 6 meses de tratamiento.

COPERNICUS, GALILEO y VIBRANT. Estos fueron estudios aleatorizados que evaluaron el uso de Aflibercept 2mg para el tratamiento de edema macular en ORVR y OVCR encontrándose no inferioridad a Ranibizumab.

Los resultados evaluados a largo plazo en estudios como RETAIN indican que el 50% de los pacientes con ORVR y el 56% de los pacientes con OVCR necesitaran dosis hasta por 4 años luego del evento inicial.

El uso de esteroides intravítreos como Triamcinolona o dexametasona de liberación lenta han sido utilizados como terapia coadyuvante o de segunda línea en sujetos con edema macular refractarios al tratamiento con anti angiogénicos presentándose con una buena respuesta anatómica, por lo que rara vez son usados como primera línea.

Entre los beneficios se encuentran adelgazamiento del grosor retinal mantenido así como mejora de la agudeza visual en los 3 meses post inyección.

El estudio SCORE fue el primer estudio multicéntrico orientado al tratamiento del edema macular secundario a OVCR donde se investigó la eficacia de la Triamcinolona (1mg vs 4mg) a 2 años, y en este observamos que el 26% de los sujetos tratados con TMC mejorana >15 letras vs los sujetos en observación 6.8% si no que también estaba asociada a la disminución del grosor central subfoveal, disminución de 196 μ m vs 77 μ m en los sujetos en observación (39,40).

El protocolo GENEVA evaluó a eficacia de Ozurdex en el tratamiento del edema macular secundario a oclusiones venosas, centrales o de rama y concluyo que en promedio el 30% de los sujetos tratados mejoraron >15 letras a los 180 días de tratamiento mientras que solamente el 18% del placebo logro dicha mejoría, así como una disminución del grosor central subfoveal de 208 μ m para los ojos tratados con Ozurdex 0.7mg vs 173 μ m para los ojos placebo (41).

Esto evidencia el gran efecto terapéutico del que son capaces los esteroides y evidencia que la aparición del edema macular no solo es debido a la vía angiogénica si no que múltiples factores proinflamatorios.

INTERVENCIÓN

Administración de inyección intravítrea de Triamcinolona (1mg) 1dosis + Bevacizumab (1.25mg) 6 dosis en pacientes con diagnóstico de oclusión retinal venosa (central o de rama) con agudeza visual menor o igual a 20/400.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Mayor de 18 años
- Diagnóstico de oclusión de vena retinal central o de rama reciente (<1mes)
- No tratamiento previo
- TCO macular con edema macular
- Agudeza visual peor o igual de 20/200

Criterios de exclusión:

- Antecedente de glaucoma avanzado o mal control
- Paciente respondedor a esteroides
- Paciente que no pueda completar al menos 1 control a los 3 meses de iniciado tratamiento
- Antecedentes de retinopatía diabética o tratamiento con anti angiogénico o láser
- Neovascularización del segmento anterior
- Oclusión de vena central y oclusión de arteria cilioretinal
- Oclusión de arteria central combinada (arteria/vena)

ANALISIS ESTADISTICO

Tipo de estudio: Observacional, analítico longitudinal

Grupo evaluado: Pacientes con diagnóstico de oclusión de vena retinal central o de rama con agudeza visual igual o peor de 20/400 Snellen de menos de 3 meses de evolución, sin tratamiento previo.

Intervención: Inyección intravítrea de Triamcinolona (1mg) 1 dosis y Bevacizumab (1.25mg) a cumplir 1 dosis cada mes por 6 meses.

Muestra: pacientes vistos en la consulta de la clínica de retina y vítreo que cumplan con los criterios de inclusión.

Unidad de análisis: Paciente, expediente clínico, TCO y AGF

Selección de la muestra: casos consecutivos, no probabilístico

Tamaño de la muestra: se utilizará el programa estadístico OpenEpi versión 3.01, con un intervalo de confianza del 95%

Análisis estadístico: se utilizará el programa Microsoft Excel 365 para análisis y tabulación de datos. Se utilizará estadística descriptiva, medidas de tendencia central, medidas de dispersión, porcentajes, relaciones y proporciones para describir las características iniciales de cada grupo analizado.

RESULTADOS.

Características de la población y disposición demográfica.

Se realizó una recolección de datos de 30 pacientes en total que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales el 100% presento diagnóstico de OVCR y recibieron al menos 1 ciclo de tratamiento con acetato de Triamcinolona (1mg) intravítreo y 6inyecciones intravítreas sucesivas de bevacizumab (1.25mg) además de un control post tratamiento al 4 mes con TCO.

Como se puede observar en la tabla 1, 18 (60%) sujetos son del sexo masculino mientras que 12 (40%) sujetos son del sexo femenino, con una edad promedio de 68 años; el 70% de los ojos evaluados presentaban una AV pero de 20/400 y al realizar el TCO evidenciamos un grosor central subfoveal de $586.71\mu\text{m} \pm 31.08\mu\text{m}$; en el 100% de los casos se presenta edema macular de los cuales solamente el 27% presentan integridad de la membrana limitante externa/ zona elipsoides, lo que nos habla de pobre pronostico visual.

Características de la población y demografía	
Edad	68 (50-86) años
Sexo	30
Masculino	18
Femenino	12
AV inicial	
20/200-20/320	9 (30%)
20/400-20/1600	21 (70%)
TCO inicial	
GCSF	$586.71\mu\text{m} \pm 31.08\mu\text{m}$
Edema macular presente	30 (100%)
Integridad ME/EZ	8 (27%)
Presencia de Focos hiperreflectivos	24 (80%)

Tabla 1. Características de la población y demografía.

En cuanto a las agudezas visuales evidenciadas en la gráfica 1 al momento del diagnóstico se evidencia una agudeza visual en el 100% de los casos peor de 20/400, evidenciándose que la mayoría de los casos evaluados presentaban agudeza visual de 20/800 a 20/1600 en el 70%(n=21) de los casos.

Así mismo podemos observar que existe una mejoría de la agudeza visual posterior al tratamiento intravítreo utilizado en el estudio, presentando en 76% (n=23) de los sujetos una mejoría de la agudeza visual de al menos una línea en la cartilla de Snellen y en 23% (n=7) de los casos una mejoría de hasta dos líneas de visión; esta mejoría se mantiene hasta los 6 meses en para ambos grupos en la última medición del estudio.

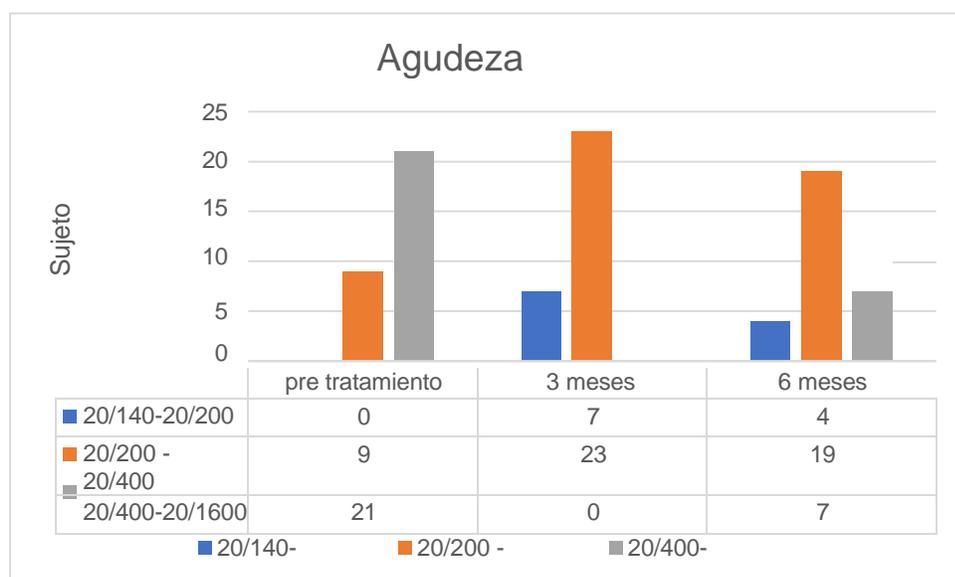


Gráfico 1. Agudeza visual al momento del diagnóstico.

Entre las características del TCO (Tabla 2 y Grafico 2) podemos observar en promedio los pacientes presentan un grosor central subfoveal de 587µm al momento del diagnóstico; según sus características se evidencia que el 100% de los casos presentaba edema macular con pérdida de la integridad de la membrana limitante interna y zona elipsoides a excepción de 7 casos que coincide con los sujetos con mejor agudeza visual en la evaluación pos tratamiento. No se observan defectos en el complejo del epitelio pigmentario de la retina y membrana de Bruch.

Pos tratamiento observamos una reducción del 35% (205 μ m) del grosor central subfoveal pos tratamiento de los cuales persistió edema macular en 13% (n=4) de los casos, con integridad de la membrana limitante externa y zona elipsoides en el 23% (n=7) de los casos y presencia de focos reflectivos en 7% (n=2) de los casos; a la evaluación de los 6 meses observamos que persiste edema macular en el 7% de los casos, pero mantienen durante toda la evaluación grosos macular muy por debajo de la medición inicial.

Tomografía de coherencia óptica macular			
Pre tratamiento		3 meses	6 meses
CSFT	587 μ m \pm 31.08 μ m	205 μ m \pm 16.50 μ m	217 μ m \pm 18.9 μ m
Edema macular	100% (n=30)	13% (n=4)	7% (n=2)
Integridad de MLE/EZ	27% (n=8)	23% (n=7)	17% (n=5)
Focos hiperreflectivos	80% (n=24)	7% (n=2)	3% (n=1)

Tabla 2. Características de la tomografía de coherencia óptica macular pre tratamiento vs pos tratamiento.

En la gráfica 2 podemos observar la tendencia hacia la baja del grosor central subfoveal se mantiene a lo largo del tratamiento (6 meses), presentando solamente una ligera elevación de grosor de 7 micras; muy por debajo de las 21 micras que corresponderían a una elevación del 10% del grosor central subfoveal.

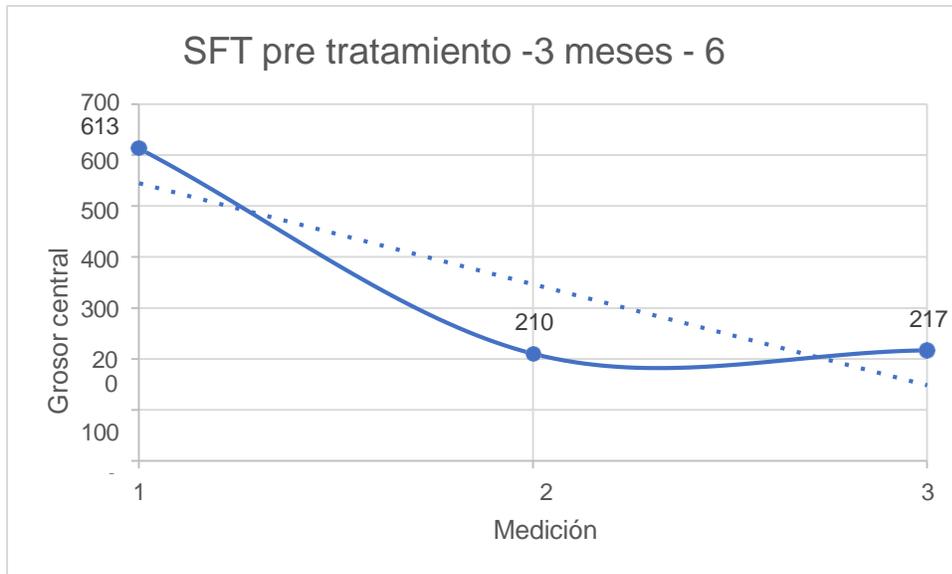


Grafico2. Comparación de Grosor central subfoveal inicial vs 3 meses pos tratamiento. (1) Medición basal; (2) Medición a los 3 meses de tratamiento; (3) Medición a los 6 meses de tratamiento.

Casos clínicos.

Caso 1.

Masculino de 79 años con historia de disminución de la agudeza visual de forma súbita de 1 mes de evolución que se presenta agudeza visual mejor corregida de ojo derecho de 20/1600, ojo izquierdo sin anormalidades. Clínicamente segmento anterior sin presencia de rubeosis, pseudofáquico, presión intraocular de 10mmhg; a la evaluación fundoscópica observamos vítreo claro, nervio óptico congestionado, hemorragias en llama en polo posterior, y a lo largo de las arcadas temporales y nasales consistente con diagnóstico de oclusión de vena central de la retina, se indica TCO obteniéndose Imagen 1. Donde observamos un grosor central subfoveal de 598 μ m, ausencia de la depresión foveal, desorganización de capas internas, espacios quísticos hiperreflectivos para y perifoveales temporales, perdida de la integridad de la membrana limitante externa y elipsoides y líquidos subfoveal.

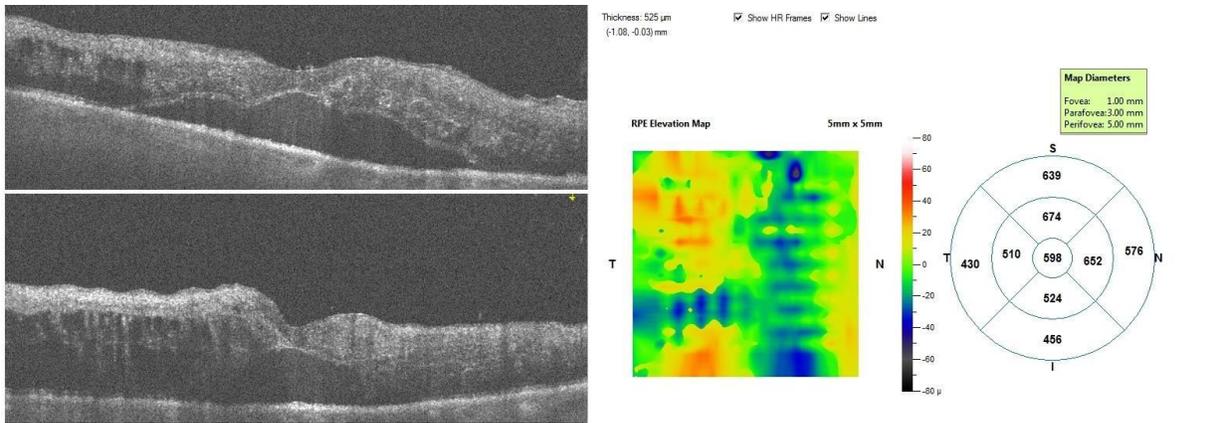


Imagen 1. Tomografía de coherencia óptica, caso 1, pre tratamiento.

Se decide administrar tratamiento con 1 dosis de Triamcinolona 1mg + bevacizumab 1.25mg, 3 dosis en ojo derecho. Posterior a 3 dosis de tratamiento se evidencia agudeza visual ojo derecho mejor corregida de 20/400; al examen físico del segmento anterior persiste sin rubeosis, presión intraocular en 12mmhg; a la evaluación fundoscópica se evidencian escasa hemorragias a lo largo de las arcadas vasculares temporales y nasales en resolución, exudado de aspecto algodinoso escasos, área macular con brillo en celofán sugestivo de membrana epirretiniana. En el control por TCO (Imagen 2 e Imagen 3) evidenciamos un grosor central subfoveal 173 μ m, con presencia de depresión foveal y línea hiperreflectiva sugestiva de membrana epirretiniana sin tracción, escasos espacios quísticos hiperreflectivos, pérdida de continuidad subfoveal de la membrana limitante externa y elipsoides, resolución completa de líquido subretinal previamente descrito.

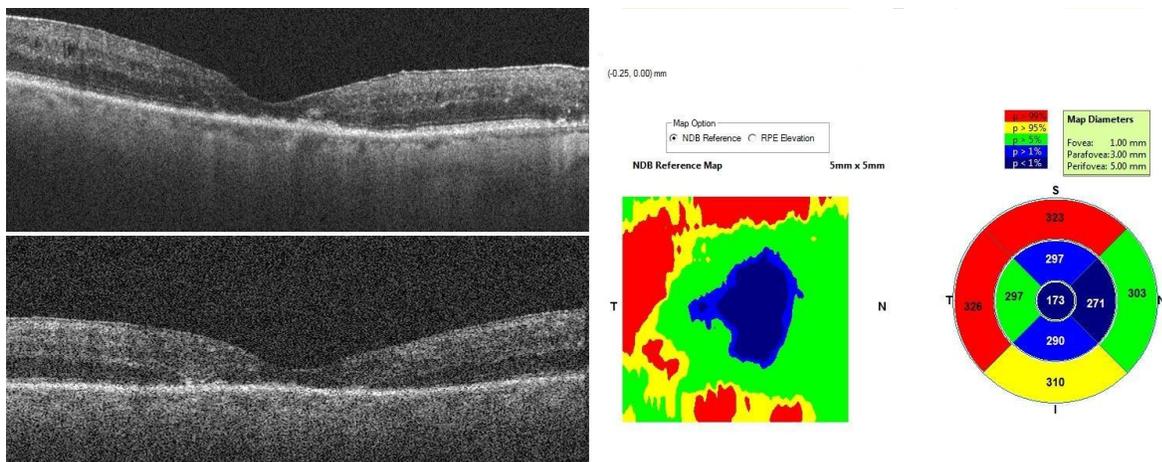


Imagen 2. Tomografía de coherencia óptica, caso 1, pos tratamiento.

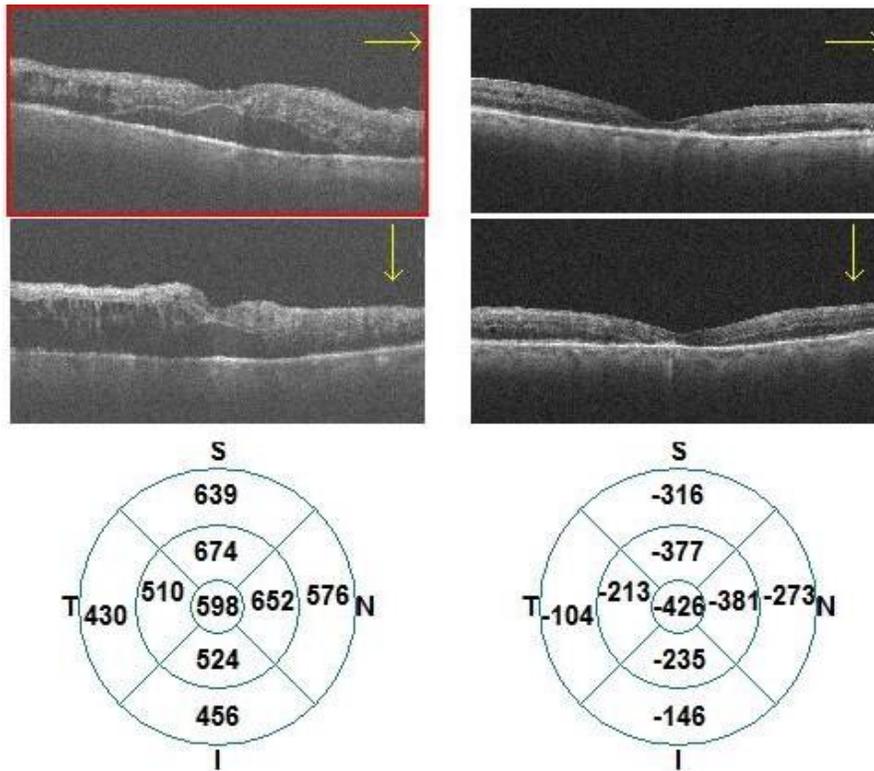


Imagen 3. Tomografía de coherencia óptica, caso 1, mapa de comparación.

Caso 2.

Femenina de 59 años con historia de disminución de agudeza visual de 1 semana de evolución de disminución de agudeza visual súbita indolora, con agudeza visual mejor corregida de 20/400 en ojo derecho; ojo izquierdo sin anomalías relevantes. Clínicamente el segmento anterior no se observa rubeosis, pseudofaquia con lente intraocular en buena posición, presión intraocular de 12mmHg; a la evaluación fundoscópica observamos vítreo claro, nervio óptico congestionado, hemorragias en mancha/ llama en polo posterior, y a lo largo de las arcadas temporales y nasales, engrosamiento macular presente consistente con diagnóstico de oclusión de vena central de la retina, se indica TCO obteniéndose Imagen 4. Donde observamos un grosor central subfoveal de 682 μ m, ausencia de la depresión foveal, capas internas organizadas, espacios quísticos hiperreflectivos foveales y para foveales, integridad de la membrana limitante externa y elipsoides y escaso líquido subfoveal.

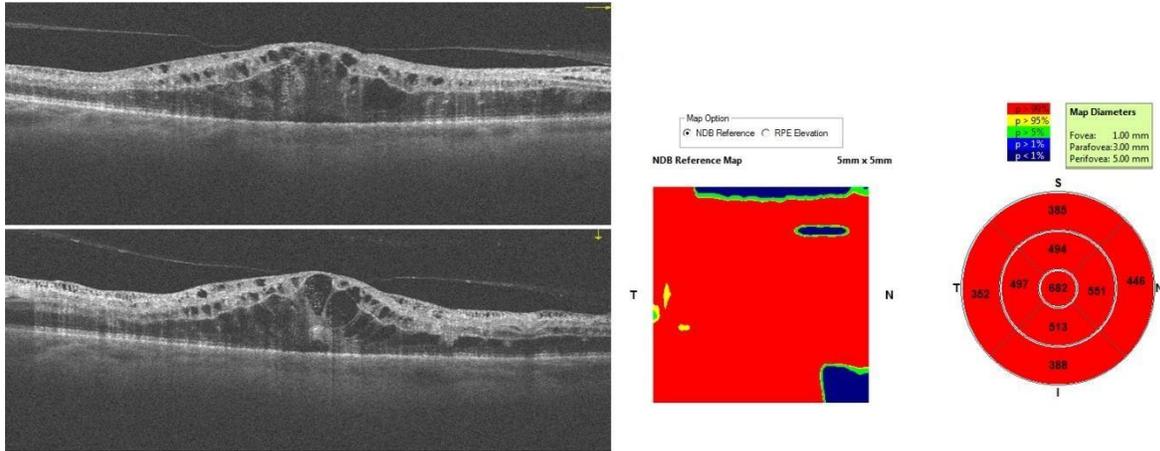
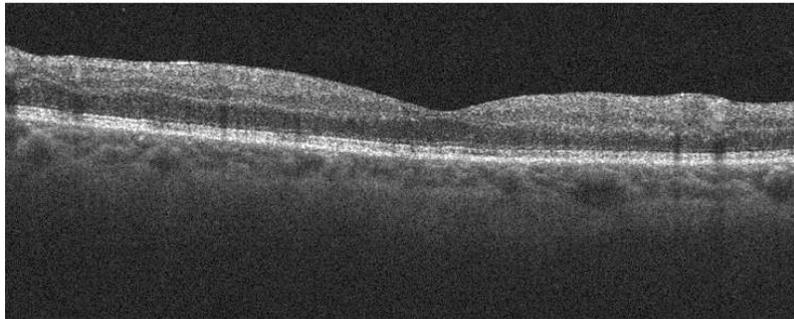
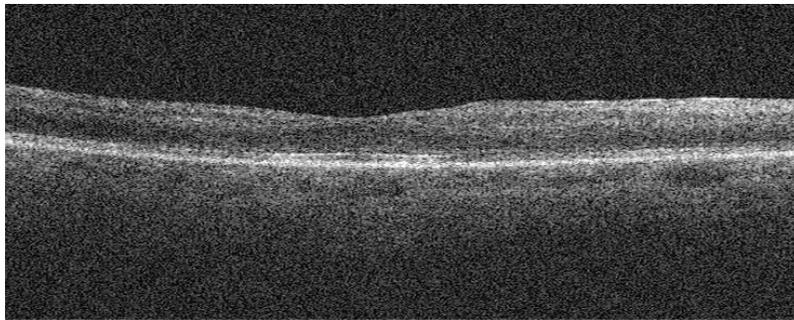


Imagen 4. Tomografía de coherencia óptica, caso 2, pre tratamiento.

Se decide administrar tratamiento con 1 dosis de Triamcinolona 1mg + bevacizumab 1.25mg 3 dosis en ojo derecho. Posterior a 3 dosis de tratamiento se evidencia agudeza visual ojo derecho mejor corregida de 20/140; al examen físico del segmento anterior no se observa rubeosis, presión intraocular en 16mmhg; a la evaluación fundoscópica se evidencian escasa hemorragias a lo largo de las arcadas vasculares temporales y nasales en resolución, área macular con brillo en celofán sugestivo de membrana epirretiniana. En el control por TCO (Imagen 5) evidenciamos un grosor central subfoveal 238 μ m, con presencia de depresión foveal y línea hiperreflectiva sugestiva de membrana epirretiniana sin tracción, resolución del edema macular, integridad de la membrana limitante externa y elipsoides, resolución completa de líquido subretinal previamente descrito.



Exam Date: 08/11/2023, SSI = 55.6

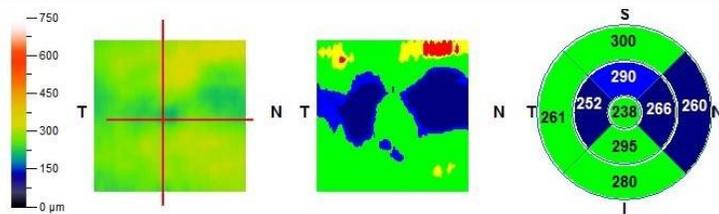


Imagen 5. Tomografía de coherencia óptica, caso 2, pos tratamiento.

DISCUSION.

En la actualidad el tratamiento del edema macular secundario a las oclusiones de vena retinal es la monoterapia con anti angiogénicos, que han demostrado su eficacia y seguridad a lo largo del tiempo (42). El uso de antia angiogénicos ataca una de las rutas que facilitan la presentación del edema macular, la ruta de hipoxia/isquemia, pero dejan de lado el proceso inflamatorio que también forma parte de la patogénesis del edema macular en esta patología (43). El uso de esteroides como Triamcinolona se ha observado que presentan un efecto clínico y eficacia significativa en el tratamiento del edema macular.

La aparición del edema macular en la oclusión de vena retinal es el resultado de la falla de los mecanismos encargados de mantener la homeostasis de la macula; entre ellos tenemos las fuerzas oncóticas/osmóticas el resultado en la disparidad de estos genera la acumulación de solutos en el espacio extracelular; pero la causa de este desbalance tiene un origen molecular es el desbalance en la barrera hematorretiniana interna y externa (44).

Se ha evidenciado que las citocinas proinflamatorias son capaces de elevar el transporte de solutos mediante el daño que generan sobre la integridad de la barrera hematorretiniana, actuando directa o indirectamente sobre el endotelio y el epitelio pigmentario; específicamente dañando la expresión y/o regulación de moléculas de unión (45).

El factor de necrosis tumoral (TNF- α), una potente citocina proinflamatoria; ha demostrado ser capaz de aumentar la permeabilidad de la monocapa del endotelio vascular; su expresión inicia una cadena de eventos que lleva a la apoptosis de la célula endotelial retinal en estadios avanzados, perpetuando la fuga vascular y así mismo el edema macular. In vitro el efecto de esta molécula ha sido controlado con el uso de dexametasona, lo que evidencia el potente efecto de los corticosteroides sobre esta citocina (46).

La Interleucina-1 β (IL-1 β) y la Interleucina- 6 ha demostrado su capacidad para favorecer la permeabilidad endotelial debido a daño molecular causado por el elevado estrés

endotelial, lo que genera una disminución de la expresión de ocludinas y caderinas entre otras moléculas encargadas de mantener la barrera hematorretiniana interna (47,48).

Las Metaloproteinasas son una familia de endopeptidasas que degrada la matriz extracelular de las membranas basales; en los pacientes con edema macular estas citocinas se encuentran aumentadas facilitando la permeabilidad vascular por el daño conjunto hacia la célula endotelial (49).

Estas interacciones de citocinas proinflamatorias trabajan en conjunto y bajo un círculo vicioso de regulación positiva, facilitando junto con el factor de crecimiento endotelial vascular la perpetuación del edema macular, llevando de forma consiguiente al daño irreversible del fotorreceptor y la indudable pérdida visual que con este sobreviene.

Se sabe que la Triamcinolona es capaz de actuar en la superficie retinal e inhibe la generación y liberación de citocinas proinflamatorias como IL 1 β , TNF- α , IL-8 y MCP-1, disminuye la permeabilidad vascular además de estabilizar y regular la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular mediante las molecular ICAM-1; así como la interacción de los leucocitos con las células endoteliales que se ven afectadas en el ciclo de Virchow, una de las vías causantes de la presencia de edema macular asociado a oclusiones venosas en la retina(50,51).

Como observamos en el estudio de Vinkovič M, et al el uso en combinación de esteroides (Triamcinolona intravítreo) y anti angiogénicos es superior en la mejoría visual del paciente desde la primera semana extendiéndose hasta el sexto mes de tratamiento combinado en comparación con el tratamiento con monoterapia anti angiogénica; esto se correlaciona con lo observado en nuestra serie de casos en los que se evidencia una mejoría visual en los primeros 3 meses de tratamiento (52).

El uso de terapia combinada fue más efectivo en disminuir el grosor macular central, según múltiples estudios, siendo comparable con lo que pudimos observar en nuestro estudio en el que vemos disminuciones drásticas de grosor en macular húmedas. En nuestro estudio observamos también que existe una disminución de hasta el 35% de reducción de grosor central subfoveal y la ausencia de edema en el 87% de los casos tratados, con solamente 4 casos de edema macular persistente (53).

La integridad de la membrana limitante externa y zona elipsoides se correlaciona directamente con la agudeza visual en los sujetos, en nuestro estudio los pacientes que se presentaron con peor agudeza visual, concomitantemente existía evidencia de pérdida de la continuidad de estas dos estructuras, lo que se correlaciona negativamente con la mejoría de agudeza visual (23).

Así mismo el uso de terapia intravítrea combinada redujo la cantidad de inyecciones en los sujetos tratados, siendo un promedio de 4 inyecciones de anti angiogénico vs 6 inyecciones en la mayoría de los casos evaluados para obtener una retina estable (sin líquido subretinal ni edema macular). En nuestra serie de casos observamos una macula estable en el 87% de los casos tratados lo cual se correlaciona con la literatura internacional en el menor número reducido de dosis para lograr estabilidad macular y visual con el tratamiento combinado (54).

CONCLUSIONES.

Como se puede evidencia en la serie de casos presentados, en pacientes diagnosticados con oclusión de vena central de la retina, que se presentan con agudezas visuales peores de 20/400, el uso intravítreo de acetato de Triamcinolona (2mg) 1 dosis + Bevacizumab (1.25mg) 3 dosis, es efectivo en la reducción del grosor central subfoveal, la disminución y eliminación del edema y liquido subretinal secundario a la OVCR.

La agudeza visual en los pacientes evaluados y tratados en este estudio es altamente dependiente de la integridad de la membrana limitante externa y zona elipsoides, destacándose como biomarcador importante en la evaluación, pronóstico y mejoría funcional en estos sujetos.

La cronicidad con la que se presentan los pacientes es un factor de riesgo negativo para la mejoría visual a corto y largo plazo.

LIMITACIONES.

Aunque se evidencia que el uso de Triamcinolona en pacientes con oclusiones venosas centrales y agudezas visuales peores de 20/400 es exitoso en controlar el edema macular asociado, es necesario realizar un estudio comparativo con casos similares utilizando tratamiento anti-angiogénico intravítreo vs tratamiento con Acetato de Triamcinolona + anti-angiogénico intravítreo para poder establecer su eficacia en el tratamiento de esta afección, así como también seguridad y mejoría a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health*. junio de 2019;9(1):010427.
2. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Domalpally A, Doft BH, et al. Baseline characteristics and response to treatment of participants with hemiretinal compared with branch retinal or central retinal vein occlusion in the standard care vs corticosteroid for retinal vein occlusion (SCORE) study: SCORE study report 14. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. diciembre de 2012;130(12):1517–24.
3. Lashay A, Riazi-Esfahani H, Mirghorbani M, Yaseri M. Intravitreal Medications for Retinal Vein Occlusion: Systematic Review and Meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019;14(3):336–66.
4. Wang YX, Zhang JS, You QS, Xu L, Jonas JB. Ocular diseases and 10-year mortality: The Beijing Eye Study 2001/2011. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2014;92(6):e424–8.
5. Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: Natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res*. julio de 2014;0:1–25.
6. Hayreh SS. Physiological Anatomy of the Retinal Vasculature. En: Dartt DA, editor. *Encyclopedia of the Eye [Internet]*. Oxford: Academic Press; 2010 [citado el 30 de abril de 2023]. p. 431–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123742032001718>
7. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina Phila Pa*. mayo de 2013;33(5):901–10.
8. Burns SA, Elsner AE, Gast TJ. Imaging the Retinal Vasculature. *Annu Rev Vis Sci*. el 15 de septiembre de 2021;7:129–53.
9. Baldoncini M, Campero A, Moran G, Avendaño M, Hinojosa-Martínez P, Cimmino M, et al. Microsurgical Anatomy of the Central Retinal Artery. *World Neurosurg*. octubre de 2019;130:e172– 87.
10. Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1993;21(4):213–7.
11. Weinberg DV, Egan KM, Seddon JM. Asymmetric distribution of arteriovenous crossings in the normal retina. *Ophthalmology*. enero de 1993;100(1):31–6.
12. Muraoka Y, Tsujikawa A. Arteriovenous crossing associated with branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*. septiembre de 2019;63(5):353–64.
13. Sawada O, Ohji M. Retinal Vein Occlusion. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:147–53.
14. Lam FC, Chia SN, Lee RMH. Macular grid laser photocoagulation for branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. el 11 de mayo de 2015;(5):CD008732.

15. Margolis R, Singh RP, Kaiser PK. Branch retinal vein occlusion: clinical findings, natural history, and management. *Compr Ophthalmol Update*. 2006;7(6):265–76.
16. Fujino T, Curtin VT, Norton EWD. Experimental Central Retinal Vein Occlusion: A Comparison of Intraocular and Extraocular Occlusion. *Arch Ophthalmol*. el 1 de marzo de 1969;81(3):395–406.
17. Hamilton AM, Marshall J, Kohner EM, Bowbyes JA. Retinal new vessel formation following experimental vein occlusion. *Exp Eye Res*. el 1 de junio de 1975;20(6):493–7.
18. Szigeti A, Schneider M, Ecsedy M, Nagy ZZ, Récsán Z. Association between retinal vein occlusion, axial length and vitreous chamber depth measured by optical low coherence reflectometry. *BMC Ophthalmol*. el 30 de abril de 2015;15:45.
19. Mandelcorn MS, Nrusimhadevara RK. Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. *Retina Phila Pa*. junio de 2004;24(3):348–55.
20. Park HM, Kim YH, Lee BR, Ahn SJ. Topographic patterns of retinal edema in eyes with branch retinal vein occlusion and their association with macular edema recurrence. *Sci Rep*. el 1 de diciembre de 2021;11(1):23249.
21. Feltgen N, Franko Zeitz P. [Retinal vascular diseases reflecting generalized vascular alterations. What can be mutually learnt?]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. enero de 2014;111(1):10–4.
22. Takahashi K, Kashima T, Kishi S. Massive macular hard exudates associated with branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*. 2005;49(6):527–9.
23. Muraoka Y, Tsujikawa A, Murakami T, Ogino K, Kumagai K, Miyamoto K, et al. Morphologic and functional changes in retinal vessels associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. enero de 2013;120(1):91–9.
24. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*. julio de 2005;24(4):493–519.
25. Argon Laser Scatter Photocoagulation for Prevention of Neovascularization and Vitreous Hemorrhage in Branch Vein Occlusion: A Randomized Clinical Trial. *Arch Ophthalmol*. el 1 de enero de 1986;104(1):34–41.
26. Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: Natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res*. julio de 2014;0:1–25.
27. Finkelstein D. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Ophthalmology*. julio de 1986;93(7):975–7.
28. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. noviembre de 1999;106(11):2054–62.
29. Yin X, Li J, Zhang B, Lu P. Association of glaucoma with risk of retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. noviembre de 2019;97(7):652–9.

30. Chen TY, Uppuluri A, Zarbin MA, Bhagat N. Risk factors for central retinal vein occlusion in young adults. *Eur J Ophthalmol*. septiembre de 2021;31(5):2546–55.
31. Dărăbuș DM, Pac CP, Munteanu M. Retinal vein occlusions associated or complicated with glaucoma. Aspects of prediction and paths of progression. *Romanian J Ophthalmol*. 2023;67(1):97–103.
32. Schmid-Schönbein H. Microrheology of erythrocytes, blood viscosity, and the distribution of blood flow in the microcirculation. *Int Rev Physiol*. 1976;9:1–62.
33. Hofman P, van Blijswijk BC, Gaillard PJ, Vrensen GF, Schlingemann RO. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. junio de 2001;119(6):861–6.
34. Spooner K, Hong T, Fraser-Bell S, Chang AA. Current Outcomes of Anti-VEGF Therapy in the Treatment of Macular Oedema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusions: A Meta-Analysis. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2019;242(3):163–77.
35. Natural History and Clinical Management of Central Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmol*. el 1 de abril de 1997;115(4):486–91.
36. Chan CK, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Scott IU, Tolentino MJ, et al. SCORE Study report #11: incidences of neovascular events in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. Julio de 2011;118(7):1364–72.
37. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. Junio de 2010;117(6):1113- 1123.e15.
38. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Servais GE, Perkins ES. Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1990;228(4):281–96.
39. A Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Intravitreal Triamcinolone With Observation to Treat Vision Loss Associated with Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study Report 5. *Arch Ophthalmol*. El 14 de septiembre de 2009;127(9):1101.
40. A Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Intravitreal Triamcinolone With Standard Care to Treat Vision Loss Associated With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study Report 6. *Arch Ophthalmol*. El 14 de septiembre de 2009;127(9):1115.
41. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion.

Ophthalmology. Diciembre de 2011;118(12):2453–60.

42. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) | Ophthalmologica | Karger Publishers [Internet]. [citado el 9 de octubre de

2023]. Disponible en:
<https://karger.com/oph/article/242/3/123/255797/Guidelines-for-the-Management-of-Retinal-Vein>

43. Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Macular Edema Secondary to Retinal Vascular Diseases. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:432685.
44. Cunha-Vaz J. The Blood-Retinal Barrier in the Management of Retinal Disease: EURETINA Award Lecture. *Ophthalmologica.* 2017;237(1):1–10.
45. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *J Physiol.* junio de 2004;557(3):889–907.
46. Aveleira CA, Lin CM, Abcouwer SF, Ambrósio AF, Antonetti DA. TNF- α Signals Through PKC ζ /NF- κ B to Alter the Tight Junction Complex and Increase Retinal Endothelial Cell Permeability. *Diabetes.* el 1 de noviembre de 2010;59(11):2872–82.
47. Liu Y, Biarnés Costa M, Gerhardinger C. IL-1 β Is Upregulated in the Diabetic Retina and Retinal Vessels: Cell-Specific Effect of High Glucose and IL-1 β Autostimulation. Maedler K, editor. *PLoS ONE.* el 16 de mayo de 2012;7(5):e36949.
48. Mesquida M, Drawnel F, Lait PJ, Copland DA, Stimpson ML, Llorenç V, et al. Modelling Macular Edema: The Effect of IL-6 and IL-6R Blockade on Human Blood–Retinal Barrier Integrity In Vitro. *Transl Vis Sci Technol.* el 28 de octubre de 2019;8(5):32.
49. Giebel SJ, Menicucci G, McGuire PG, Das A. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood–retinal barrier. *Lab Invest.* mayo de 2005;85(5):597–607.
50. Effects of Periocular Administration of Triamcinolone Acetonide on Leukocyte-Endothelium Interactions in the Ischemic Retina | IOVS | ARVO Journals [Internet]. [citado el 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2164379>
51. Zhang W, Liu Y, Sang A. Efficacy and effectiveness of anti-VEGF or steroids monotherapy versus combination treatment for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* el 6 de diciembre de 2022;22(1):472.
52. Lee K, Jung H, Sohn J. Comparison of Injection of Intravitreal Drugs with Standard Care in Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Korean J Ophthalmol KJO.* febrero de 2014;28(1):19–25.
53. Vinkovič M, Bosnar D, Tedeschi Reiner E, De Salvo G, Matić S. COMBINED TREATMENT WITH BEVACIZUMAB AND TRIAMCINOLONE ACETONIDE FOR MACULAR EDEMA DUE TO RETINAL VEIN OCCLUSION. *Acta Clin Croat.* Diciembre de 2020;59(4):569–75.

54. Hao Z. Meta-analysis of anti-VEGF drugs combined steroids for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int Eye Sci.* 2021;99–105.