

**Research Article**

DOI: <http://dx.doi.org/10.22192/ijamr.2021.08.05.003>

**Diferencia en la respuesta del edema macular asociado a oclusión venosa retiniana de acuerdo al tiempo de inicio del tratamiento con antiangiogénico intravítreo.**

**Dr. Santiago Hernández Luis Freddy<sup>1</sup>, Dr. Rodríguez Martínez Efrén<sup>2</sup>, Dr. Jose I. Pozos Domingo<sup>3</sup>.**

<sup>(1)</sup>Residente de Oftalmología del Centro Médico Naval,

<sup>(2)</sup>Médico Adscrito del Servicio de Oftalmología del Centro Médico Naval,

<sup>(3)</sup>Médico Adscrito del Servicio de Oftalmología del Centro Médico Naval.

**RESÚMEN.**

El edema central macular asociado a oclusión venosa retiniana es la complicación con mayor repercusión clínica que afecta la agudeza visual, actualmente su tratamiento está enfocado a la disminución del edema central con antiangiogénicos intravítreos, y con ello lograr mejoría en la agudeza visual de acuerdo a los esquemas establecidos ya por distintos estudios de la última década. Se ha observado un comportamiento distinto en nuestra población en la cual al parecer la agudeza visual y la reducción del edema macular no han mostrado la mejoría esperada a pesar de haberse seguido los protocolos validados, se sospecha como causales el mayor retraso entre el inicio de los síntomas y del tratamiento, así como la predominancia de diabetes mellitus en nuestra población. Se realizó para ello un estudio retrospectivo observacional donde se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de edema macular asociado a oclusión venosa retiniana tratados en el Servicio de Oftalmología del Centro Médico Naval, con un total 53 pacientes, 28 hombres y 25 mujeres, con un promedio de edad de 64.2(±12.9) años. Fueron utilizadas una t pareada para comparar los promedios antes y después del Grosor Central Macular. Asimismo, fue utilizada una prueba de t de Student para comparar el promedio de inyecciones intravítreas por sexo, y por último fue utilizada una prueba Exacta de Fisher para observar la relación entre la agudeza visual en escala Log MAR inicial y final. Todas las pruebas se consideraron significativas con una  $p < 0.05$ , el promedio de inyecciones intravítreas fue de 4.20 (±1.08) con una mediana de 4,69.8% presentaron diabetes mellitus, 54.7% hipertensión arterial y 39.6% dislipidemia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la disminución del grosor central macular ( $p=0.763$ ) y para la mejoría de la agudeza visual final mejor corregida ( $p=0.938$ ) entre los grupos que recibieron el tratamiento antes y después de 90 días de haber presentado sintomatología visual. El análisis estadístico fue realizado con el

programa estadístico Stata V.15. Por lo que se concluye que a pesar de presentar mejoría estadísticamente significativa en cuanto a la agudeza visual y a la reducción del grosor central macular tras la aplicación de antiangiogénicos intravítreos no juega un papel importante para una mejor respuesta el inicio del tratamiento antes de los 90 días de iniciada la sintomatología. Así mismo la comorbilidad que más se presentó fue diabetes mellitus, lo cual contrasta con lo reportado hasta el momento con la literatura.

## INTRODUCCIÓN.

El ojo humano representa la parte tangible del sentido de la visión, es el elemento orgánico y fisiológico que nos comunica con el mundo de las formas y los colores, preservar su integridad desde tiempos remotos ha sido una necesidad de supervivencia, al mismo tiempo que representa una de las formas más claras de especialización de un órgano. En la actualidad, y basada en tales principios, la ciencia oftalmológica se centra en la procuración y preservación de dicho órgano, al tiempo que cuida también la salud social y psicológica del individuo<sup>7,11</sup>.

La inquietud del hombre por conocer los mecanismos a través de los cuales es posible la visión, lo ha llevado a emprender múltiples investigaciones, desde saber la conformación que hace saltar al sentido una revisión macroscópica hasta el uso de variados instrumentos disponibles en la actualidad para no permitir que la imaginación sea parte de la ciencia ocular y permitirnos entender el mundo invisible<sup>2</sup>.

Desde tiempos inmemorables el estudio de la retina dentro de la oftalmología ha sido base fundamental para el desarrollo de ésta ciencia como parte estructural y funcional en el proceso de la visión tal como se concibe en cada uno de nosotros. Misma que puede verse afectada por múltiples patologías teniendo una base anatómica para el cuadro clínico que presentan, de forma característica las asociadas con el área de mejor visión retiniana (mácula y fovea) guardan estrecha relación con el grosor central de la misma, que en términos de normalidad mide en promedio 250 micras; existen patologías que aumentan éste promedio provocando edema macular, son variadas, sin embargo por incidencia

la oclusión de vena retiniana ocupa una de las primeras posiciones, en la que intervienen de forma constante factores bioquímicos y receptores vasculares para su aparición y prolongación en el tiempo; a más de un siglo y medio del primer reporte formal de una oclusión de rama venosa retiniana donde el tratamiento era expectante hasta finales de la década de los 80's donde se inicia el empleo de la rejilla de láser como tratamiento con resultados alentadores, ya en las décadas siguientes con el desarrollo de esteroides intravítreos con sus respectivos adversos, y más recientemente el desarrollo de nuevas opciones de manejo: los antiangiogénicos intravítreos (anti-VEGF), quienes ostentan actualmente el tratamiento de primera elección para el edema macular asociado a obstrucción de vena retiniana<sup>1,2</sup>.

En éste contexto, es de importancia clínica valorar los resultados del empleo de los anti-VEGF sobre el grosor central macular (que representa la parte anatomopatológica) a través de determinaciones mensuales con el uso de un Tomógrafo de Coherencia Óptica (OCT, por sus siglas en inglés) para evaluar el progreso en el tratamiento. Al respecto, los estudios que se han reportado versan sobre mejoría desde la primera inyección intravítrea y en su seguimiento hacia los seis meses con remisión en un porcentaje importante de la población estudiada, sin embargo en nuestro medio se ha observado un comportamiento distinto en un porcentaje importante de la población tratada, encontrándose faltas de remisión del edema macular, estancamiento en algún punto de la remisión y reincidencias frecuentes antes de la siguiente aplicación de antiangiogénico<sup>14</sup>.

Dentro de los factores de riesgo se encuentran las asociaciones con hipertensión, diabetes, hipertrigliceridemia, tabaquismo, etcétera; mismos que se reportan en cada uno de los estudios revisados, sin embargo, no se reporta al final del período de tratamiento cual fue el grupo con los mejores resultados y cual con los peores, mismo que permitiría establecer un pronóstico del tratamiento desde el diagnóstico de edema macular asociado a oclusión de vena retiniana en un individuo con comorbilidades<sup>1</sup>.

Es por ello que la presente investigación se centra en determinar las variaciones que resultan en el grosor central macular posteriores al uso de antiangiogénicos en nuestra población tomando en consideración los puntos antes expuestos y compararlos con lo reportado hasta el momento en la literatura. Con ello se tendría además una herramienta que apoye un futuro estudio encaminado a determinar el uso de otro posible tratamiento.

### Generalidades.

La retina es la capa neuroceptiva del ojo. Así como la coroides y la esclera, la retina adopta la forma de una esfera abierta por delante, lo que permite considerar para su estudio dos caras, una externa y otra interna, además de dos extremos abiertos: el anterior, más amplio y el posterior asociado al segundo par craneal<sup>1</sup>. La cara externa es convexa y está íntimamente relacionada con la coroides. La interna, que es cóncava, lisa rosada, vascular, apenas contacta con el vítreo, salvo alrededor del nervio óptico y en su extremidad anterior, que son exactamente los lugares donde se evidencia la adherencia estrecha<sup>2</sup>.

El área central de la retina es la mácula, que se encuentra ubicada entre las arcadas vasculares temporales y el nervio óptico, mide 5,5 mm de diámetro y tiene un espesor de 160-190  $\mu\text{m}$ . La depresión central que tiene la mácula es la fovea (con 1,5 mm de diámetro). Con un diámetro de 0,35 mm y en el centro de la fovea, podemos apreciar a la foveola. El umbo es la última estructura en el centro de la foveola, de un diámetro de 150  $\mu\text{m}$ <sup>3</sup>.

En la fovea existe una zona sin presencia de vasos llamada zona avascular foveal (ZAF). Que es un punto de referencia para diferentes patologías. Alrededor de la fovea se encuentra un anillo de 0,5 mm denominado parafovea. Periférico a este último se encuentra un anillo de 1,5 mm: la perifovea. Por fuera de la mácula, la retina se divide en regiones. La periferia cercana es un anillo de 1,5 mm por fuera de las arcadas vasculares temporales. Luego continúa la retina periférica, que se encuentra entre la periferia cercana y la retina ecuatorial<sup>13</sup>.

La retina se divide en epitelio pigmentario y la retina sensorial. Ambos separados por un espacio virtual: espacio subretiniano (sensorial). La retina sensorial se extiende desde la papila (capa de fibras peripapilares) hasta la ora serrata, en el límite con la pars plana ciliar. Presenta dos áreas bien definidas: el polo posterior entre las arcadas vasculares temporales y la retina periférica. Desde el punto de vista histológico la diferencia se manifiesta por la presencia de un mayor número de células ganglionares del lado temporal a la papila. Siguiendo la bibliografía consultada nos encontramos frente a las siguientes capas (de interno a externo)<sup>2,15</sup>:

- Membrana Limitante Interna (MLI).
- Capa de Fibras Nerviosas (CFN).
- Capa de Células Ganglionares (CCG).
- Capa Plexiforme Interna (CPI).
- Capa Nuclear Interna (CNI).
- Capa Plexiforme Externa (CPE).
- Capa Nuclear Externa (CNE).
- Membrana Limitante Externa (MLE).
- Capa de Fotorreceptores.
- Epitelio Pigmentario (EPR).

### Oclusión de vena retiniana: Definición y clasificación.

La oclusión de vena retiniana (RVO) se define como un desorden vascular retiniano con complicaciones potenciales que pueden conducir a la ceguera<sup>4</sup>, es la segunda enfermedad vascular retiniana más frecuente detrás de la retinopatía diabética, y es la quinta causa principal de ceguera, tiene un inicio medio alrededor de los 55 años<sup>1</sup>. Aunque la etiología exacta es poco

conocida, se sospecha que la oclusión venosa induce un estado isquémico e hipóxico que conduce a secuelas visualmente significativas que incluyen edema macular y neovascularización retiniana y del segmento anterior. Generalmente, la RVO se clasifica en oclusión de rama de la vena central de la retina (BRVO), oclusión de vena hemiretiniana (HRVO) y oclusión de la vena central de la retina (CRVO) según el sitio de la obstrucción<sup>1,9</sup>. Si la oclusión se produce dentro o detrás de la cabeza del nervio óptico, se denomina CRVO, se determina que la oclusión en la bifurcación mayor es un HRVO, y cualquier obstrucción dentro de un afluente es un BRVO. A menudo, HRVO se considera una condición separada que se comporta de manera intermedia entre BRVO y CRVO<sup>8</sup>. La oclusión de rama se informó por primera vez en 1877 por Leber<sup>7</sup>. Comúnmente ocurre unilateralmente en el cruce arteriovenoso. En la mayoría de los casos de BRVO, la arteria se encuentra anterior a la vena en el cruce arteriovenoso afectado. En algunos casos, la vena es anterior a la arteria en el cruce. El CRVO es causado por una alteración circulatoria en el tronco de la vena retiniana central cerca de la lámina cribosa. Existe un espectro de gravedad tal que algunos pacientes pueden ser completamente asintomáticos y otros pueden perder la percepción a la luz<sup>10</sup>.

### Factores de riesgo.

Las siguientes condiciones han sido reportadas de manera variable como asociaciones de RVO: hipertensión sistémica, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hiperhomocisteinemia, trastornos de la coagulación, trastornos inflamatorios sistémicos, glaucoma, longitud axial corta e índice de masa corporal alto. Dos consecuencias principales de RVO que conducen a una disminución de la agudeza visual (AV) son el edema macular (EM) y la isquemia retiniana<sup>1</sup>.

Los factores de riesgo de aterosclerosis típicos se asocian comúnmente con todos los tipos de RVO, pero las oclusiones venosas también pueden ser secundarias a otros procesos como inflamación, vasoespasmo o compresión. Las variaciones

anatómicas locales pueden desempeñar un papel en la formación de todos los tipos de oclusión venosa, CRVO es más difícil de determinar debido a su ubicación dentro de la cabeza del nervio óptico<sup>8</sup>. El CRVO se asocia más probablemente con glaucoma, apnea del sueño, y puede tener asociaciones poco frecuentes con trombofilia, particularmente en pacientes jóvenes. De particular importancia, la homocistinuria no solo transmite un mayor riesgo de CRVO sino que también es tratable y tiene implicaciones para la salud cardiovascular<sup>9</sup>.

Otros factores también pueden afectar la historia natural de CRVO. Se han informado factores demográficos como la edad o el sexo masculino, sistémicos que incluyen factores de riesgo vascular o altos niveles de hematocrito en la sangre, y oculares como el cambio pigmentario macular, la formación de membrana epirretiniana después de EM de larga evolución, colaterales retinociliares y glaucoma<sup>12</sup>.

Tanto BRVO como CRVO tienen los siguientes puntos comunes: los pacientes con RVO a menudo tienen hipertensión sistémica y / o dislipidemia como una enfermedad preexistente; muestran algunos hallazgos de hemorragias retinianas superficiales o profundas, manchas de algodón, dilatación venosa y tortuosidad venosa en su fondo ocular; que a su vez pueden dividirse en isquémicos y no isquémicos. Los casos prolongados de edema macular conducen a malos pronósticos. Sin embargo, mientras que BRVO y CRVO comparten los elementos comunes mencionados anteriormente, CRVO no es simplemente un caso grave de BRVO<sup>20</sup>.

También hay diferencias significativas entre BRVO y CRVO. Los CRVO desarrollan glaucoma neovascular, lo que conlleva el riesgo de ceguera. En casos de obstrucción venosa grave, la perfusión arterial se retrasa y puede ir acompañada de oclusión arterial. Los casos de CRVO son inducidos más por variables distintas de la hipertensión sistémica y la arteriosclerosis, a diferencia de BRVO<sup>26</sup>.

## Epidemiología.

A nivel mundial la prevalencia de RVO ha sido reportada por Rogers y colaboradores<sup>5</sup> quienes sugirieron que aproximadamente 16 millones de personas pueden tener la afección, y la prevalencia estandarizada por edad y sexo fue de 5.2 por cada 1000 para cualquier RVO, 4.42 por 1000 para BRVO y 0.80 por 1000 para CRVO. No hubo diferencias entre las tasas de prevalencia estandarizadas por edad en hombres y mujeres, pero la prevalencia aumenta con la edad.

Prevalencias similares fueron reportadas por Branch<sup>24</sup>: el autor informa que BRVO es más común que CRVO; La prevalencia mundial de BRVO se estima en 0.4% y CRVO alrededor de 0.08% con distribución equitativa entre hombres y mujeres y mayor riesgo con la edad avanzada. El análisis agrupado de estudios solo con fotografía de fondo de ojo dilatado de 2 campos determinó que los grupos asiáticos e hispanos tenían un mayor riesgo de BRVO en comparación con las poblaciones blancas, sin diferencias detectables por etnia en individuos con CRVO. En el Beaver DamEye Study<sup>1</sup>, la incidencia acumulada de BRVO a los 15 años fue del 1,8%, mientras que la incidencia acumulada de CRVO fue del 0,5% a los 15 años. El mayor predictor del desarrollo de RVO es un RVO en el ojo contralateral. Las personas con BRVO en un ojo tienen un riesgo del 10% de cualquier RVO en el ojo contralateral dentro de los 3 años. El riesgo estimado de compromiso contralateral en personas con CRVO es de aproximadamente 1% por año, que aumenta a 7% a los 5 años<sup>22</sup>.

En América Latina y España se han desarrollado diversos estudios de prevalencia: Díaz Ramírez y colaboradores<sup>5</sup> desarrollaron un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo en Cuba entre el 2007 y 2008, enfocado en 54 pacientes con oclusiones venosas de la retina, en los que predominaba en los hombres con un 70,4%, en edades comprendidas entre los 60 y los 69 años, y en un 48,1% en ambos sexos. Los pacientes presentaron BRVO en un 70,3% de los casos, entre los cuales sobresalieron las formas no isquémicas (37,0%); las CRVO representaron el

grupo menos numeroso (29,7%), entre ellas las no isquémicas (20,4%). En relación con los factores de riesgo, este estudio demostró que la hipertensión arterial es la patología más significativa de todas (77,8%), seguidas por la diabetes mellitus (24,1%). No obstante, la diabetes mellitus es una patología que se considera un factor de riesgo importante, ya que está dentro del grupo de enfermedades que afectan la parte de la microvasculatura y puede ocasionar retinopatía, neuropatía y nefropatía.

Rodríguez Gaspar y colaboradores<sup>4</sup>, en un estudio realizado en el 2010 en el Hospital Universitario de Canarias, en 84 pacientes, de los cuales el 52% fueron hombres y el 48%, mujeres, con una edad promedio de 62 años, encontraron que la CRVO fue la enfermedad más frecuente (66%). De igual manera, analizaron los factores de riesgo de estos pacientes, los cuales demostraron alta prevalencia, sobre todo, a la hipertensión arterial (50%) y al síndrome metabólico (39%)<sup>5</sup>.

Se corrobora ésta información con el estudio de NapalLecumberri y colaboradores<sup>8</sup>, desarrollado en España en el 2013, en el que participaron 98 pacientes, 56 hombres y 42 mujeres, con una edad promedio de 66 años. Esta investigación demostró que la hipertensión arterial y la dislipidemia son los factores de riesgo más prevalentes e importantes en la génesis de la obstrucción venosa retiniana periférica, en el 69% de los casos, y central, en el 29%<sup>22</sup>.

Por otra parte en un estudio realizado en nuestro país por Méndez Martínez<sup>6</sup> en 2003, se observó que de la ORV, 43.2% correspondió a CRVO y 56.8% a BRVO, con un rango de edad de 26 a 86 años, siendo el promedio de 64.8 años, con una DE de 11.32. La hipertensión estuvo presente como antecedente en 67.6% de los casos, el grupo de edad más afectado en mujeres fue de 75 a 79 años y en hombres de 80 a 84 años. La tasa de incidencia ajustada por edad para toda la población fue de 2.76 por cada 100,000, ya ajustada por edad y sexo para hombres fue de 3.2 por 100,000 y para mujeres de 2.3 por 100,000. El grupo de mayor riesgo en el grupo de hombres fue

de 80 a 84 años (16.02 por 100,000) y en mujeres fue de 75 a 79 años (21.21 por 100,000). Siendo éste el único reporte en población mexicana hasta el momento.

### Características clínicas.

Los pacientes con RVO corren el riesgo de perder la visión debido a varias complicaciones del flujo sanguíneo interrumpido, como edema macular, isquemia macular, neuropatía óptica, hemorragia vítrea o incluso desprendimiento de retina traccional. Sin embargo, los síntomas de RVO pueden ser sutiles, si están presentes, especialmente si la gravedad es leve o la distribución del área afectada no involucra la mácula. Las anomalías del campo visual están presentes de forma variable pero son poco sintomáticas. El aumento de la presión intravenosa produce tortuosidad vascular, hemorragias retinianas, manchas en algodón y edema del nervio óptico<sup>4</sup>. La congestión capilar puede resultar en edema macular, causando metamorfopsias y amenazando la pérdida de agudeza visual. La congestión severa puede ocasionar hemorragia vítrea. Es importante distinguir la hemorragia vítrea por avance de la congestión de la neovascularización ocular con sus potenciales consecuencias. Los ojos con más falta de perfusión capilar tienen un mayor riesgo de neovascularización ocular, que conlleva un pronóstico visual más desfavorable. El crecimiento anormal de nuevos vasos sanguíneos pueden causar neovascularización del iris (NVI), el ángulo (NVA), nervio óptico (NVD) y retina (NVE). Si el ángulo está involucrado puede comprometer la salida del humor acuoso, resultando en glaucoma neovascular. Con el tiempo, la colateralización (anastomosis retina-retina y retina-coroides) puede evitar la obstrucción y mejorar los signos clínicos, de modo que las hemorragias, las manchas en algodón y el edema del nervio óptico pueden disminuir<sup>8, 28</sup>.

### Mecanismo fisiopatológico.

El mecanismo fisiopatológico que conduce a RVO todavía no está claro. BRVO ocurre comúnmente en el cruce arteriovenoso. Se supone que la arteria enferma comprime mecánicamente la vena. Sin embargo, se ha informado que la vena retiniana parece extenderse por debajo de la arteria en el cruce de los ojos con sobrecruzamiento arterial, y la luz venosa a menudo parece estar preservada, incluso en el cruce arteriovenoso, como se observa mediante un corte delgado con Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) en pacientes con BRVO agudo. Además, es posible que la vena se contraiga localmente de forma activa debido a un entorno bioquímico alterado<sup>1,12</sup>.

La tortuosidad de la vena es un hallazgo clínico en CRVO. Muraoka y colaboradores<sup>1</sup> informaron que la OCT se puede utilizar para visualizar la tortuosidad venosa anteroposterior y los cambios estructurales asociados al parénquima retiniano. Esto indica que la vena en sí misma tiene vasoactividad, y este fenómeno está asociado con el mecanismo fisiopatológico de CRVO. Un breve informe de Catier y colaboradores<sup>2</sup> hace 15 años reporta a un paciente con vasoespasmos momentos antes de una CRVO al encontrarse realizando una videoangiografía con verde de indocianina, lo que apoya lo reportado por Muraoka. Además, Paques y colaboradores<sup>15</sup> encontraron muescas venosas sin contacto arteriovenoso mediante imágenes de óptica adaptativa en 2015. Recientemente, Yu<sup>16</sup> sugirió la modulación local del tono de la vena retiniana mediante el uso experimental de la vena retiniana porcina perfundida aislada. El CRVO se encuentra en el tronco de la vena retiniana central cerca de la lámina cribosa. Kang y cols<sup>1</sup> documentaron las características morfométricas de endotelios arteriales y venosos en las diferentes regiones laminares de las cabezas normales del nervio óptico humano. Encontraron una apariencia arterial de endotelio venoso en la lámina cribosa posterior, donde se predice que las

fuerzas del gradiente de presión serán mayores y se sabe que el diámetro luminal de la vena retiniana central es más estrecho, lo que implica esto como un sitio de estrés hemodinámico alterado. Estos hallazgos reportados son entonces formas potenciales de visualizar la vasoactividad de la vena<sup>31</sup>.

Éstos hallazgos podrían ser capaces de explicar el origen que lleva a la CRVO y glaucoma de tensión normal (NTG). Aunque el mecanismo fisiopatológico del NTG también es desconocido. En un estudio reportado en 2017 por Teruyo Kida<sup>1</sup> donde fueron investigados retrospectivamente 234 pacientes japoneses con CRVO durante 5 años, con seguimientos de más de 12 meses, donde fue evaluada la prevalencia de glaucoma. De los 234 pacientes con CRVO, 18 (7.7%) fueron diagnosticados con NTG y 8 casos con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). La proporción de NTG con hipertensión sistémica fue baja. La presión intraocular (PIO) de los pacientes con NTG se elevó significativamente en la evaluación inicial de CRVO, incluso en presencia de fármacos antiglaucoma. Ya se sabe que la presión venosa retiniana aumenta en RVO, y entre los pacientes con GPAA, la pulsación venosa espontánea fue menos común en los pacientes con baja PIO en todas las etapas de la enfermedad.

En lo que respecta a RVO y al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la congestión de la vena en RVO puede conducir a hipoxia local, lo que aumenta el VEGF, que a su vez contribuye al edema macular. La terapia anti-VEGF conduce a una rápida reducción del edema macular y una mejora en la función visual. Sin embargo, la terapia anti-VEGF no mejora la agudeza visual en todos los pacientes con RVO, aunque existe una regresión en el edema macular después de realizar la terapia. Esto indica que otros factores además del VEGF también están potencialmente involucrados<sup>27</sup>.

Un posible candidato es la endotelina-1 (ET-1) la cual es un potente vasoconstrictor. Regula la barrera retiniana de la sangre, estimula el

crecimiento y la migración de las células y regula el transporte axoplásmico. Es esencial para el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular. Si bien ET-1 es producida principalmente por células endoteliales vasculares en condiciones fisiológicas, puede ser producido por cualquier otra célula en condiciones patológicas, como hipoxia o inflamación<sup>1</sup>. El aumento de VEGF apunta a una hipoxia local, donde las células hipóxicas oxidan menos del factor alfa 1 inducible por hipoxia (HIF). El HIF no oxidado es un factor de transcripción regulador de muchos genes, lo que trae como resultado que VEGF, ET-1 o eritropoyetina y otras moléculas se sobreexpresen<sup>27</sup>.

En otro estudio prospectivo realizado por Teruyo Kida<sup>1</sup> para evaluar los cambios en ET-1 después de una inyección de bevacizumab intravítreo (IVB), que es el agente anti-VEGF con la vida media en suero más larga, para determinar su efecto sobre el edema macular relacionado con BRVO, reporta que los niveles plasmáticos de ET-1 disminuyeron y el edema macular se resolvió después de la terapia anti-VEGF en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, algunos pacientes mostraron un aumento en el nivel plasmático de ET-1 con disminución leve de la agudeza visual. Lo que se traduce en que los agentes anti-VEGF reducen los niveles intraoculares de VEGF y los niveles sanguíneos de ET-1.

La sobreexpresión de VEGF sugiere una sobreexpresión simultánea de ET-1 y, muy probablemente, tanto VEGF como ET-1 están involucrados en la patogénesis del edema macular relacionado con RVO. Se ha descrito que el VEGF estimula la producción de óxido nítrico (NO), que es un factor relajante derivado del endotelio, y luego aumenta el flujo sanguíneo. Si la relación entre VEGF, NO y ET-1 se desequilibra en la retina, puede producirse RVO. Se sabe que una reducción de VEGF normalmente también conduce a una reducción en ET-1<sup>16</sup>. Sin embargo, el aumento reactivo en el nivel de ET-1 después del tratamiento con el agente anti-VEGF plantea la cuestión de si la combinación de una

terapia anti-VEGF con un tratamiento anti-ET-1 podría mejorar el pronóstico visual en estos pacientes. En la mayoría de los pacientes con RVO, el tratamiento anti-ET-1 podría no ser necesario porque los agentes anti-VEGF pueden neutralizar sus niveles intraoculares de VEGF<sup>27</sup>.

En un experimento de RVO realizado por éste mismo autor<sup>1</sup>, se reportó que los bloqueadores ET-1 mejoran la circulación retiniana. En pacientes con RVO encontró que los bloqueadores de los canales de calcio para la hipertensión sistémica y la reducción del vasoespasmo reducen la presión venosa retiniana, lo que reduce en parte el efecto de ET-1. Fueron investigados los cambios de los vasos en el fondo de ojo después de la inyección intravenosa de ET-1 en ratas. El vasoespasmo en uno de los vasos retinianos fue observado 30 minutos después de la inyección de ET-1. Además midieron al mismo tiempo el flujo sanguíneo de la retina mediante flujografía con escaneo láser antes y después de la inyección intravenosa de ET-1 en ratas encontrando que el flujo sanguíneo retiniano aumentó ligeramente 5 minutos después de la inyección y luego disminuyó a los 30 minutos y volvió al nivel inicial 1.5 horas después de la inyección, lo que podría inducir y explicar la condición patológica de RVO<sup>1, 22</sup>.

### **Edema macular.**

Se piensa que es el resultado de la permeabilidad capilar inducida por la hipoxia después de la oclusión venosa y la posterior hemorragia, que representa la complicación anatómica con repercusión visual más frecuente de la oclusión de la vena retiniana (edema macular cistoideo (CME)<sup>8</sup>). Varios ensayos históricos brindan orientación para mejorar los resultados visuales en comparación con la historia natural para personas con BRVO y CRVO. En general, la agudeza visual basal es predictiva de resultados cuando no se administra ninguna terapia. La presencia de una APD y el grado de no perfusión capilar influyen aún más en la probabilidad de pérdida de visión en BRVO y el CRVO, pero los pacientes con una APD a menudo se excluyen de

los ensayos de factor de crecimiento endotelial anti-vascular (VEGF), lo que hace que esta predicción sea menos cierta en la era de la terapia intravítrea<sup>27</sup>.

### **Neovascularización Ocular.**

Además del edema macular, la otra consecuencia visualmente amenazante de CRVO es el desarrollo y las consecuencias de la neovascularización ocular. La hipoxia y la falta de perfusión capilar deficiente aumentan las citocinas inflamatorias, incluido el VEGF, que promueve una mayor permeabilidad vascular y angiogénesis en respuesta a un estado isquémico, y se teoriza que juega un papel en la fisiopatología de CRVO. La neovascularización ocular es mucho más probable en los ojos sin perfusión, de modo que se desarrolla en el 35% de los ojos isquémicos en comparación con el 10% de los ojos no isquémicos. Se describe que el PRP profiláctico reduce la probabilidad de neovascularización ocular, pero la resolución rápida de la neovascularización ocular se produce con mayor frecuencia cuando se aplaza el tratamiento con láser. Debido a esto, se recomienda diferir el PRP hasta que se desarrolle neovascularización ocular<sup>23,27</sup>.

El glaucoma neovascular tiene un pronóstico visual sombrío sin tratamiento, y el suministro de PRP puede ser difícil si el paciente tiene dolor, la córnea está opacificada y/o la presión intraocular está elevada. El uso de medicamentos anti-VEGF de forma aguda para pacientes con glaucoma neovascular puede ayudar temporalmente a la resolución de la neovascularización hasta que se pueda aplicar el láser PRP cuando se espera que la córnea se despeje o que la presión disminuya a un nivel razonablemente seguro<sup>22</sup>.

### **Pruebas diagnósticas.**

Las oclusiones de la vena retiniana son un diagnóstico clínico que requiere exámenes exhaustivos para evaluar las indicaciones de un posible tratamiento. El examen de rutina incluye evaluación de la presión intraocular, examen con



lámpara de hendidura con gonioscopia no dilatada y fondo de ojo con pupila dilatada para detectar glaucoma, neovascularización ocular y/o edema macular. La presión venosa central puede ser predictiva para empeorar la gravedad de la enfermedad. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es útil para confirmar la presencia de edema macular y proporciona una evaluación cuantitativa del engrosamiento. Las imágenes obtenidas con OCT proporcionan información adicional, como la presencia de anomalías de la interfaz vitreoretiniana, desprendimientos neurosensoriales y/o pérdida de integridad retiniana externa que puede limitar aún más la visión y guiar la terapia<sup>30</sup>.

La angiografía con fluoresceína (FA) permite la visualización de la no perfusión capilar periférica, la isquemia macular y la detección de neovascularización sutil que puede no ser clínicamente aparente. En el Estudio de oclusión de venas ramificadas (BVOS) se utilizaron cinco o más áreas de disco de no perfusión capilar, y 10 o más áreas de disco en los Estudios de oclusión de venas centrales (CVOS), para clasificar el RVO en perfundido, no perfundido o indeterminado. Este marco fue útil para fines de estudio, pero en gran medida está desactualizado con la llegada de las pruebas de campo ultra amplio y otras pruebas predictivas para evaluar el estado de perfusión, como el defecto pupilar aferente (APD), la electroretinografía y el campo visual. La angiografía con fluoresceína puede ayudar a distinguir la colateralización de la neovascularización si hay incertidumbre en el examen: el primero no tiene fugas angiográficamente, mientras que el último sí<sup>31</sup>.

Investigadores y oftalmólogos han realizado esfuerzos para evaluar los cambios en la circulación del fondo del ojo mediante FA, angiografía con verde de indocianina (IA), velocimetría láser Doppler, flujografía con puntillero láser y oximetría retiniana en RVO durante años antes del desarrollo de la angiografía OCT. Es importante considerar el estado de perfusión en cada paciente con RVO<sup>19</sup>. Sin embargo, no está claro por qué la supresión de

VEGF en el vítreo por agentes anti-VEGF es tan efectiva para el edema macular. Por lo que es importante detectar los cambios en la circulación coriorretiniana y el flujo sanguíneo de la cabeza del nervio óptico antes y después del tratamiento<sup>26</sup>.

Recientemente, la tecnología de imagen OCT ha progresado rápidamente, convirtiéndose en una herramienta muy útil para evaluar la patología de RVO. Existen reportes de que la angiografía OCT puede visualizar anomalías microvasculares igual o mejor que la FA, permitiendo evaluar el plexo capilar profundo el cual parece estar más gravemente afectado que el plexo capilar superficial en RVO. Lo que podría conducir al descubrimiento de la condición patológica del flujo sanguíneo anormal en RVO<sup>27</sup>.

### **Tratamiento.**

Los pilares del tratamiento de la oclusión de vena retiniana se dirigen a las consecuencias del problema, en lugar de restablecer la circulación venosa normal. Teóricamente, si el retorno venoso pudiera desviarse de manera segura alrededor de la obstrucción, los signos de la oclusión venosa deberían mejorar. Sin embargo, las terapias dirigidas a la resolución de la oclusión venosa no han demostrado ser históricamente beneficiosas. Se han realizado intentos para crear anastomosis a través de la cirugía y el láser, o aliviar la obstrucción farmacológicamente a través de la administración de trombolíticos<sup>16</sup>. La mayoría de las limitaciones en estas estrategias son el resultado de complicaciones de la intervención realizada<sup>27</sup>.

Recientemente, se han desarrollado varios enfoques terapéuticos, como la terapia anti-VEGF y el implante intravítreo de esteroides. Para el edema macular relacionado con RVO, se dispone de inyección intravítrea de agente anti-VEGF, inyección de acetónido de triamcinolona por debajo de la Cápsula de Tenon, fotocoagulación con láser de cuadrícula y vitrectomía. Para RVO con neovascularización, la fotocoagulación retiniana es efectiva<sup>21</sup>. En pacientes jóvenes con

CRVO, existe una posible implicación de inflamación, y la prednisolona a veces se administra de forma sistémica. En general, la terapia anti-VEGF parece ser el tratamiento estándar para el edema macular relacionado con RVO en publicaciones recientes. La agudeza visual mejora en la mayoría de los casos, y hay pocas complicaciones. Se sabe que el edema macular relacionado con RVO responde bien al anti-VEGF intravítreo porque la causa predominante del edema macular son los altos niveles de VEGF. Sin embargo, algunos casos de RVO, en los que se desarrollan microaneurismas e inflamación crónica, no responden a los agentes anti-VEGF y se necesitan inyecciones repetidas en estado crónico<sup>18</sup>.

Como hallazgo macular, la hemorragia subretinianafoveal no es infrecuente en RVO y puede causar daño posterior a la capa fotorreceptorafoveal. Para evitar la función visual deficiente, se debe iniciar un tratamiento temprano para la hemorragia subretinianafoveal que abarca la atrofia del epitelio pigmentario retiniano (RPE) y fibrosis. La terapia anti-VEGF también es efectiva para la hemorragia subretinianafoveal en RVO<sup>14</sup>.

### Láser para el edema macular.

A principios de la década de 1980, el National Eye Institute condujo al mencionado BVOS a explorar el uso del tratamiento con láser para CME de BRVO. Los pacientes con BRVO perfundido y agudeza visual de 20/40 o peor y CME angiográfica fueron asignados al azar a láser de cuadrícula u observación. Más pacientes mejoraron 2 líneas o más de agudeza visual desde el inicio con tratamiento con láser en comparación con aquellos sin tratamiento (65% frente a 37%). Además, los pacientes con láser tenían una probabilidad casi 2 veces mayor de agudeza visual final superior a 20/40. La duración de BRVO influyó en los resultados de manera que las personas con un inicio de más de 12 meses tenían menos probabilidades de recuperar 2 líneas o más que las personas con un inicio de menos de 12 meses (53% frente a 78%)<sup>14</sup>.

Por otro lado el también mencionado CVOS fue diseñado para responder varias preguntas sobre el uso del láser para CRVO. Con respecto a su uso para el edema macular, el CVOS demostró una falta de beneficio en la población de prueba. Sin embargo, el análisis posterior reveló una probabilidad reducida de empeoramiento de la visión en el subgrupo más joven. En general, el láser no se usa para tratar el edema macular asociado a CRVO debido a opciones más efectivas<sup>27</sup>.

Más recientemente, varios investigadores exploraron racionalmente el uso de la fotocoagulación láser "dirigida" periférica a la retina no perfundida angiográficamente para intentar disminuir la carga del tratamiento asociado con la terapia intravítrea anti-VEGF. Teóricamente, si la retina isquémica periférica está impulsando los niveles de VEGF, disminuir en extensión citada fuente podría lograrse potencialmente con la ablación con láser de la retina afectada. Sin embargo, en este momento, ningún estudio ha demostrado un beneficio en el uso de láser periférico para el edema macular<sup>4</sup>.

### Esteroides para el edema macular.

La inflamación juega un papel importante en la patogénesis de RVO, promoviendo la permeabilidad vascular que contribuye al edema macular. Veinte años después del BVOS / CVOS, el siguiente avance terapéutico histórico para el CME asociado a RVO fue el estudio Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE)<sup>14</sup>. El grupo SCORE examinó el acetónido de triamcinolona intravítrea sin conservantes y sin etiqueta (IVTA) en 2 dosis (1 mg y 4 mg) en una aleatorización 1: 1: 1 en comparación con la atención estándar. El estándar de atención para BRVO fue el láser de cuadrícula, mientras que el estándar de atención para CRVO fue la observación<sup>13</sup>. En los estudios SCORE el OCT se usó para guiar la terapia en los intervalos de retratamiento de 4 meses y permitió una evaluación de la respuesta anatómica.

En el SCORE BRVO, los tres grupos tuvieron tasas similares de tres líneas de mejora visual, con un 29% de mejoría con láser, un 26% con 1 mg de IVTA y un 27% con 4 mg de IVTA, que no fueron resultados estadísticamente diferentes. Se observaron tasas significativamente mayores de eventos adversos con 4 mg de IVTA, de modo que el 35% tenía progresión de cataratas y el 41% requería terapia de reducción de la presión intraocular. En todos los grupos, el grosor de OCT mejoró durante 1 año con reducciones medias similares en el grosor del punto central. Con base en estos resultados, los investigadores de SCORE recomendaron considerar el láser de rejilla como tratamiento de primera línea para pacientes con BRVO asociado con edema macular<sup>18</sup>.

En el SCORE CRVO<sup>14</sup>, ambos grupos activos experimentaron una mayor proporción de sujetos con una mejoría de tres líneas en comparación con la observación (26-27% vs 7%). Sin embargo, los sujetos en la cohorte de 1 mg tuvieron una tasa menor de cataratas, cirugía de cataratas y aumentos de la presión intraocular que los individuos en el grupo de 4 mg. Actualmente el IVTA sin conservantes se usa con poca frecuencia en la práctica clínica debido al perfil de efectos secundarios y la sólida eficacia de la terapia anti-VEGF<sup>13</sup>.

El implante intravítreo de dexametasona (OZURDEX)<sup>13</sup> es un esteroide de liberación lenta en forma de polímero biodegradable que dura entre tres y cuatro meses. En el estudio de Evaluación global de la Dexametasonaimplantable en el ensayo de oclusión venosa retiniana con edema macular (GINEBRA) se investigaron 2 dosis de implantación intravítrea de dexametasona en comparación con placebo para individuos con BRVO y CRVO. Los datos agrupados de ambas condiciones incluyeron 34% con CRVO y 66% con BRVO. Todos los sujetos tenían una agudeza visual de 20/50 o peor y un grosor central de OCT mayor de 299  $\mu\text{m}$ . Ambos brazos exploraron un resultado de 6 meses después de una inyección intravítrea única de ambas dosis (0,7 mg frente a

0,35 mg) del implante aleatorizado 1: 1: 1 a placebo<sup>1</sup>. En la cohorte BRVO, el porcentaje de ojos que lograron una ganancia de agudeza visual de tres líneas fue mayor a los treinta días que a los noventa días, lo que sugirió una disminución del efecto del tratamiento. A los seis meses (punto final primario), no se detectaron diferencias en los resultados visuales o anatómicos en los tres grupos. La hipertensión ocular fue más común en los grupos de tratamiento activo, ya que el 4% de los ojos desarrollaron presión intraocular elevada en comparación con el 0,7% en el grupo con placebo<sup>18</sup>. El implante de dexametasona fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para CME asociado a RVO en 2009. Debido al perfil de efectos secundarios, se usa con menos frecuencia que la terapia anti-VEGF y las estrategias de dosificación óptimas (tiempo y uso en combinación con anti-VEGF) todavía se están dilucidando<sup>16</sup>.

En el estudio SOLO<sup>21</sup> (Resultados funcionales y anatómicos después de una inyección intravítrea única de Ozurdex en la oclusión de la vena retiniana), Beztas y colaboradores evaluaron el período de eficacia del implante de dexametasona en la EM relacionada con CRVO y BRVO. Al igual que el estudio de GINEBRA, este estudio mostró que la reinyección temprana del implante de dexametasona después de 16 semanas en lugar de 24 semanas era necesaria en la mayoría de los casos. El 40.7% del grupo BRVO y el 15% del grupo CRVO requirieron reinyección después de 17.5 y 17.6 semanas, respectivamente.

Hoerauf y colaboradores en el estudio COMRADE C (Eficacia clínica y seguridad de ranibizumab versus dexametasona para CRVO)<sup>23</sup> evaluaron la eficacia del implante de dexametasona versus ranibizumab en ojos con CRVO-EM. Mostraron que aunque ambos grupos de tratamiento tuvieron un resultado similar en los primeros dos meses, la eficacia del ranibizumab se mantuvo durante todo el estudio, mientras que el efecto terapéutico de la dexametasona disminuyó a partir del mes tres en adelante. La limitación fue que todos los ojos en el grupo de

dexametasona fueron tratados con una sola dosis durante el período de seis meses del estudio. Según los estudios de GINEBRA y SOLO<sup>21</sup>, el efecto del tratamiento disminuye gradualmente después de tres meses y es necesaria la reinyección. En otras palabras, en la práctica clínica, la reimplantación de dexametasona puede ser necesaria antes de los seis meses.

En un ensayo clínico aleatorizado realizado por Gado y cols.<sup>2</sup> se evaluó la eficacia del implante intravítreo de dexametasona versus las inyecciones repetidas de bevacizumab (IVB) en seis meses. Mostraron que ambos medicamentos proporcionaron el mismo efecto sobre la ganancia de AV y la reducción del CMT después de los primeros seis meses de tratamiento, aunque hubo una tasa significativamente mayor de aumento de la PIO en el grupo de implantes de dexametasona en comparación con el grupo de IVB a los tres y seis meses.

### **Anti-VEGF para el edema macular.**

El factor de crecimiento endotelial vascular es una citocina inflamatoria que promueve la permeabilidad vascular y está altamente regulada en los ojos con oclusiones venosas. Tres diferentes agentes anti-VEGF se administran habitualmente mediante inyección intravítrea en la práctica clínica; Tanto ranibizumab (Lucentis<sup>TM</sup>; Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA, and NovartisPharma AG, Basel, Switzerland) como aflibercept (VEGF-TrapEye, Eylea<sup>TM</sup>; RegeneronPharmaceuticals, Inc., and Bayer Pharma AG, Berlin, Germany) están aprobados por la FDA. Aunque el bevacizumab (Avastin<sup>TM</sup>; Genentech, San Francisco, CA, USA) no está indicado en su etiqueta para el edema macular asociado a CRVO, es mucho menos costoso que las alternativas y es elegido por la mayoría de los especialistas en retina en los Estados Unidos como terapia inicial preferida. Ranibizumab y bevacizumab son anticuerpos monoclonales humanizados con actividad contra la molécula de VEGF-A. El ranibizumab fue formulado para uso intraocular y le falta la porción Fc del dominio de anticuerpos<sup>13,27</sup>.

### **Marco de referencia.**

Ranibizumab. El estudio ROCC (un estudio aleatorizado que compara el ranibizumab con el tratamiento simulado en pacientes con EM secundario a CRVO)<sup>14</sup> se realizó para comparar el régimen de ranibizumab con placebo en pacientes con CRVO-EM. En cada punto de tiempo, BCVA mejoró en el grupo de ranibizumab en comparación con la pérdida visual en el grupo simulado ( $P = 0.001$ ). El ochenta por ciento de los casos ( $n = 12$ ) en el grupo de ranibizumab requirió más de tres inyecciones iniciales ( $4.3 \pm 0.9$ ) durante el estudio. Llegaron a la conclusión de que la inyección mensual de ranibizumab mejoró significativamente EM y BCVA; mantener la mejora inicial sería posible con inyecciones repetidas consecutivas.

Ranibizumab para el tratamiento del edema macular después del ensayo CRVO (CRUISE)<sup>16</sup> de oclusión de la vena central de la retina comparó la eficacia de ranibizumab 0.3 mg o 0.5 mg con placebo en CRVO-EM. Después de seis meses, la AV de los pacientes tratados con ranibizumab de 0.3 mg o 0.5 mg mejoró significativamente más que el grupo placebo. Además, los cambios anatómicos se correlacionaron bien con las mejoras visuales. Más tarde, Campochiaro y colaboradores publicaron los resultados de 12 meses del ensayo CRUISE. En esta extensión del estudio, los pacientes fueron elegibles para ser tratados con 0,5 mg de ranibizumab en forma pro re nata (PRN: según se requiriera) si el BCVA era menor de 20/40 o el grosor central macular (CMT, por sus siglas en inglés) era mayor de 250 micras. La superioridad con respecto a la ganancia media de letras ETDRS después de un año se mantuvo en los grupos de tratamiento con ranibizumab en comparación con el grupo de placebo. Después de 12 meses, la reducción media de CMT fue similar entre los grupos de estudio. El número de inyecciones necesarias fue de interés ya que determinó la carga financiera. El número medio de inyecciones entre todos los pacientes asignados al azar fue de 3,3 a 3,8 en los meses 6 a 12 según el enfoque PRN. Como resultado, el ranibizumab

fue superior al placebo en función de la mejora visual en los meses 6 y 12, y el grupo de 0,5 mg de ranibizumab fue un régimen más eficaz en el tratamiento de CRVO-EM, según este estudio.

El ensayo HORIZON (Ranibizumab para el edema macular debido a oclusiones de la vena retiniana: seguimiento a largo plazo)<sup>13</sup> proporcionó datos sobre el uso de ranibizumab en 24 meses y analizó la seguridad y la eficacia a largo plazo del ranibizumab en la EM relacionada con RVO (ya sea BRVO o CRVO). Fue un estudio multicéntrico con 304 pacientes del BRAVO y 304 pacientes de los estudios CRUISE reclutados. Fueron evaluados a intervalos de tres meses y eran candidatos a 0.5 mg de ranibizumab intravítreo si se identificaba la recurrencia de EM o una caída en la AV. De hecho, HORIZON fue un estudio de extensión de los estudios BRAVO y CRUISE. En el segundo año, menos inyecciones de ranibizumab en pacientes con CRVO se asociaron con un empeoramiento de los resultados visuales en comparación con los pacientes con BRVO. Una explicación razonable es que la isquemia retiniana es más extensa en CRVO, lo que lleva a un mayor impulso de VEGF que requiere dosis más frecuentes de inyecciones de ranibizumab. Por lo tanto, menos inyecciones de ranibizumab y un seguimiento reducido en el segundo año de tratamiento resultaron en una disminución en la AV de los pacientes con CRVO.

Un estudio de análisis posterior basado en los datos obtenidos por BRAVO y CRUISE<sup>25</sup> evaluó los efectos de ranibizumab en la EM relacionada con RVO (789 pacientes: BRAVO, n = 397; CRUISE, n = 392). La mejora de la AV se observó justo después de siete días después de la inyección y fue persistente hasta 12 meses por el régimen de PRN. El tiempo hasta la primera ganancia de 15 letras ETDRS de AV en el grupo CRVO fue de 4 meses y en el grupo BRVO fue de 5,2 meses después de inyecciones mensuales de ranibizumab de 0,5 mg repetidas. En general, más de la mitad de los pacientes que recibieron un régimen mensual lograron una mejora funcional significativa después de los primeros seis meses del tratamiento.

Bevacizumab. Varios estudios retrospectivos y prospectivos<sup>20,21,23</sup> informaron la eficacia de la inyección intravítreo de bevacizumab en la mejora de la AV y la reducción del EMC. En un ensayo clínico prospectivo controlado por Epstein y colaboradores después de seis meses, tres veces más pacientes en el grupo de estudio habían ganado al menos 15 letras que el grupo simulado. La reducción media de EMC fue significativamente más pronunciada en el grupo de bevacizumab en comparación con el grupo de control. Los autores continuaron el estudio con un período de extensión de seis meses. De 6 a 12 meses, todos los pacientes de ambos grupos fueron candidatos para recibir tratamiento con bevacizumab PRN cada seis semanas. La reducción del EMC fue prominente tanto en los grupos placebo/bevacizumab como en los de bevacizumab/bevacizumab. Sin embargo, la mejora de la visión fue más prominente en el grupo bevacizumab/bevacizumab versus el grupo placebo/ bevacizumab. Aunque se produjo una mejora anatómica después del cruce de pacientes con placebo a bevacizumab, la mejora funcional fue limitada. Por lo tanto, un tratamiento temprano podría conducir a mejores resultados.

Rajacopare y cols. en el estudio CRAVE (Becavizumab versus ranibizumab en el tratamiento del edema macular debido a la oclusión venosa retiniana)<sup>25</sup> compararon la eficacia de ranibizumab o bevacizumab mensuales para RVO-EM en un ensayo clínico aleatorizado. Después de seis meses, los cambios en EMC y AV no fueron diferentes entre los grupos de tratamiento. Aunque se informa que la eficacia de bevacizumab y ranibizumab es bastante similar en el tratamiento de CRVO-EM en muchos estudios, el uso de bevacizumab en el tratamiento de RVO-ME permanece fuera de la etiqueta de uso.

Ding y cols.<sup>23</sup> evaluaron la seguridad y eficacia de inyección de triamcinolona (IVT) versus inyección de Bevacizumab (IVB) para CRVO-EM. Después de nueve meses, 5 de los 16 ojos IVT y 12 de los 16 ojos IVB necesitaron un nuevo tratamiento. El número medio de inyecciones en

el grupo de triamcinolona (1.3) fue menor que en el grupo de bevacizumab (2.4). La mejoría de BCVA ocurrió en todos los puntos de tiempo después de las inyecciones en ambos grupos de estudio, y no se observó diferencia significativa entre los dos grupos.

Algunos estudios no aleatorios informaron más posibilidades de ganar visión en los ojos tratados con una combinación de dexametasona e IVB que en los ojos que recibieron monoterapia con implante de dexametasona<sup>9</sup>.

**Aflibercept.** La proteína VEGF Trap-Eye (aflibercept) comprende dominios clave de los receptores 1 y 2 de VEGF humanos, fusionados con el fragmento de IgG FC humano. De hecho, todas las isoformas de VEGF-A y el factor de crecimiento placentario serían bloqueadas por esta proteína. La principal ventaja de aflibercept es su mayor duración de actividad. Por lo tanto, puede reducir los intervalos de dosificación de las inyecciones intravítreas en comparación con ranibizumab y bevacizumab. GALILEO (Evaluación general que limita la infiltración de exudados en la oclusión de la vena retiniana central con VEGF Trap-Eye) y COPERNICUS (Trap-Eye del factor de crecimiento vascular endotelial VEGF: Investigación de eficacia y seguridad en la oclusión venosa central de la retina)<sup>1</sup> son estudios clínicos aleatorios multicéntricos que evaluaron los efectos intravítreos de aflibercept en pacientes con CRVO-EM.

En el estudio COPERNICUS<sup>1</sup>, la mejora de la AV y la reducción del grosor macular después de seis meses fueron significativamente más en los ojos tratados con aflibercept que en el grupo control. También informaron que se observó una reducción de la neovascularización ocular en el grupo aflibercept. Más tarde, Brown y colaboradores<sup>18</sup> informaron los resultados a 12 meses del estudio COPERNICUS en el que los grupos previamente establecidos para el EMC fueron elegibles para ser tratados con dosis de PRN de aflibercept 2 mg cada cuatro semanas desde el mes 7 hasta el mes 12. Después de 12

meses, la mejoría promedio de AV fue 16.2 y 3.8 letras en el grupo aflibercept + PRN y el grupo placebo + PRN, respectivamente. Llegaron a la conclusión de que menos inyecciones de aflibercept después del período de carga podrían mantener la ganancia de AV<sup>14</sup>; sin embargo, un retraso en el tratamiento de EM podría conducir a daños irreversibles debido a edema crónico y capas retinianas desintegradas. Heier informó los resultados de 24 meses del estudio. Después del primer año, según el protocolo del estudio, los pacientes fueron evaluados cada tres meses y fueron tratados con aflibercept si fuera necesario. La ganancia visual fue significativamente mayor en el grupo aflibercept/PRN que en el grupo placebo/PRN después de dos años (13 versus 1.5 letras en cada grupo, respectivamente). El número medio de inyecciones PRN fue menor en aflibercept + PRN ( $2.7 \pm 1.7$ ) en comparación con el grupo placebo + PRN ( $3.9 \pm 2.0$ ) durante los meses 7 a 12, mientras que durante los meses 13 a 24 el número de inyecciones PRN fue de  $3.3 \pm 2.1$  versus  $2.9 \pm 2.0$  en los dos grupos, respectivamente. También demostraron que las mejoras funcionales y anatómicas, después de una dosificación fija durante seis meses, seguido de un régimen de PRN y monitoreo mensual de los meses 7 al 12, se redujeron después del régimen de PRN continuo y una frecuencia de monitoreo reducida de los meses 12 al 24. Sugirieron un efecto beneficioso del tratamiento anti-VEGF en cualquier grupo de pacientes con CRVO isquémico o no isquémico; éste efecto fue significativamente menor si el tratamiento se iniciaba con un retraso en ambos subgrupos. Teniendo en cuenta el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento, informaron que la proporción de pacientes con una ganancia de 15 letras o más después de seis meses fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron la primera inyección intravítrea de aflibercept durante los primeros dos meses de diagnóstico<sup>20</sup>.

En un ensayo similar doble enmascarado llamado GALILEO<sup>1</sup>, los pacientes con CRVO fueron asignados al azar a aflibercept intravítrea 2 mg o placebo mensualmente durante seis meses. Según los informes de GALILEO, el cambio medio en

BCVA y CMT fue más marcado en pacientes que recibieron aflibercept que en el grupo simulado en la semana 24 ( $P = 0,0001$ ). Del mes 7 al 12, los pacientes fueron monitorizados mensualmente; el grupo de aflibercept fue tratado con el fármaco intravítreo sobre una base PRN, y el grupo de placebo continuó recibiendo el fármaco simulado. Desde los meses 13 al 18, los pacientes fueron monitorizados cada dos meses y ambos grupos fueron tratados con aflibercept intravítreo PRN. Este estudio mostró que las mejoras funcionales y anatómicas después de la dosificación mensual fija en los primeros seis meses se mantuvieron en gran medida incluso con la extensión de los intervalos de tratamiento. Los pacientes con un BCVA basal de 20/200 o peor tuvieron una mejoría visual después de 12 meses en comparación con los pacientes con un BCVA basal mejor que 20/200. Similar al estudio de COPERNICUS, este estudio reveló que, aunque el tratamiento retrasado con aflibercept condujo a una mejora anatómica, la mejora funcional fue limitada, y el efecto podría persistir por dos años. Mostró que podría producirse una mejoría de la visión si el tratamiento se iniciara antes.

Según estos estudios<sup>20,21,23</sup>, se produjeron mejoras visuales y anatómicas significativas en los primeros seis meses con inyecciones mensuales fijas de aflibercept. Estas mejoras se mantuvieron en gran medida mediante la inyección de aflibercept PRN con una media de 2.5 a 2.7 inyecciones en los próximos seis meses. Por lo tanto, una dosis de carga mensual de hasta tres meses seguida de aflibercept bimestral puede tener una eficacia similar a la del ranibizumab mensual.

Saishin y colaboradores<sup>30</sup> evaluaron la eficacia de aflibercept intravítreo bimensual y ranibizumab en CRVO-ME. Llegaron a la conclusión de que, aunque no se observaron diferencias significativas en la mejora visual entre los dos grupos, el VEGF puede no neutralizarse por completo mediante inyecciones bimensuales de ranibizumab en todos los pacientes con CRVO, lo que puede conducir a la recurrencia de EM.

Recientemente, en el estudio SCORE II<sup>1</sup>, la eficacia de bevacizumab mensual se comparó con aflibercept mensual en pacientes con CRVO-EM. Según este estudio, el bevacizumab mensual no fue inferior al aflibercept con respecto a la mejora visual después de seis meses. En un informe reciente de un ensayo clínico aleatorizado<sup>1,2</sup>, se investigó la frecuencia de inyección de aflibercept y ranibizumab en el tratamiento de CRVO-ME. Los pacientes fueron asignados para recibir aflibercept intravítreo (2 mg) o ranibizumab (0,5 mg) en un régimen de tratamiento y extensión. Después de 18 meses, el número de inyecciones fue significativamente menor en el grupo de aflibercept (10.9) en comparación con el grupo de ranibizumab (14.4) ( $p = 0.001$ ). El intervalo medio de tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de aflibercept en comparación con el grupo de ranibizumab (10.0 versus 6.6 semanas) ( $p = 0.001$ ). Los cambios medios en BCVA y EMC fueron similares entre los grupos. Los autores concluyeron que la aplicación de un régimen de tratamiento y extensión con aflibercept en ojos con CRVO podría reducir la carga del tratamiento y, en cierta medida, la necesidad de una estrecha monitorización de los pacientes.

Es indudable el avance en el tratamiento para el edema macular asociado a obstrucción de vena retiniana en las últimas décadas, diversos estudios<sup>1,2,14,16</sup> han demostrado la eficacia del uso de antiangiogénicos intravítreos dentro de éste espectro de acción, siendo actualmente ésta la terapéutica de primera línea, no obstante, se ha observado en nuestro medio hospitalario proporciones poblacionales con un comportamiento distinto al reportado en la literatura para el resultado esperado del tratamiento, como falta de remisión del edema macular, estancamiento en alguna fase del seguimiento o recidencias del edema en menos de 2 meses sin que se trate de un nuevo evento de oclusión venosa retiniana, mismos que podrían obedecer a algunos otros factores asociados como retraso en el inicio del tratamiento, mal control de sus comorbilidades, la dieta regional, falta de actividad física, etc. Nuestra Institución al contar

con éste tratamiento para sus militares y derechohabientes nos permite saber en primer plano los resultados de su uso, por lo que es de observancia generar los reportes necesarios que nos permitan conocer los resultados obtenidos de los protocolos terapéuticos seguidos en el Centro Médico Naval (CEMENA) para estar en condiciones de ser comparados con la literatura mundial, y de ésta forma determinar su seguimiento como hasta ahora o realizarse las modificaciones necesarias que puedan ofrecer un mejor desenlace estructural y anatómico en los pacientes tratados, puesto que, como ya se comentó, se ha observado que algunos pacientes a pesar de su adecuado seguimiento no logran la remisión esperada del edema macular asociado a oclusión de vena retiniana.

El presente trabajo se realizó a través de la revisión de los expedientes clínicos y estudios de Tomografía de Coherencia Óptica de los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión previa autorización para su uso por el CEMENA en un período comprendido de enero de 2018 a enero de 2020 con el objetivo de determinar la diferencia en el incremento de la agudeza visual en pacientes con edema macular asociado a oclusión venosa retiniana con el tratamiento con antiangiogénicos intravítreos cuando se inicia antes y después de 90 días.

Partiendo de lo reportado por estudios de las últimas décadas: BRAVO, HORIZON, ROCC, CRUISE, CRAVE, GALILEO, COPERNICUS, SCORE II<sup>1,2,14,16</sup>, donde se concluye que existen cambios estadísticamente significativos en el grosor central macular con el uso de anti-VEGF intravítreos para el tratamiento del edema macular secundario a oclusión venosa retiniana y se proponen regímenes de tratamiento con lo cual se forman las bases de la terapéutica actual, con un estrato anatómico susceptible de medición a través de un Tomógrafo de Coherencia Óptica (OCT, por sus siglas en inglés), mismos que han coincidido en describir porcentajes de remisión superiores al 80% en las poblaciones estudiadas no se reportaron en alguno de ellos porcentajes de falta de respuesta al tratamiento, estancamiento en

algún punto de la remisión o reincidencias sin ser un nuevo evento de oclusión venosa, que en nuestro medio se han podido observar, los cuales se ha visto son secundarios a un retraso mayor a 3 meses en el inicio del tratamiento con antiangiogénicos intravítreos desde la aparición de los síntomas visuales. Es por ello que concluimos que era importante realizar el análisis de los resultados anatómicos del grosor central macular de acuerdo a los protocolos llevados a cabo en nuestro hospital para el tratamiento de edema macular relacionado con obstrucción venosa retiniana dando especial atención a los puntos antes mencionados.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Una vez aprobado por los comités de Bioética e Investigación, y a su vez contando con la autorización del Centro Médico Naval para uso de los expedientes (ya sea en formato electrónico o físico) con fines de investigación, se procedió a la identificación de cada paciente para integrar nuestra base de datos de la siguiente manera: sujetos que de enero de 2018 a enero de 2020 fueron tratados con inyecciones de antiangiogénicos intravítreos, de ellos, se agruparon a los que el motivo de tratamiento fue la existencia de edema macular, y de éstos, aquéllos que presentaron asociación con obstrucción de vena retiniana; se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para cada uno de ellos mediante la revisión sistemática de las variables de interés, las cuales fueron anotadas en la hoja de recolección de datos, así mismo se hizo la revisión de la base de datos del Tomógrafo de Coherencia Óptica (OCT) del Servicio de Oftalmología del Centro Médico Naval de los pacientes cuyo expediente cumplió con los criterios de inclusión, aplicando para ellos los criterios de inclusión y exclusión específicos para los registros de OCT y anotándose de la misma forma en la hoja de recolección de datos, los que fueron eliminados en ésta fase desaparecieron por completo del estudio, obteniéndose así el grupo de expedientes con los cuáles se generaron los resultados. Así mismo se crearon dos grupos: mayores y menores de 90 días entre la aparición



de la sintomatología visual y el inicio del tratamiento con antiangiogénicos intravítreos.

Todos los datos recolectados fueron concentrados en hojas de cálculo electrónicas para su posterior análisis. Las variables demográficas y de enfermedades crónicas fueron descritas por frecuencias y porcentajes. Las variables edad, Grosor Central Macular (GMC) pre y post tratamiento por promedios y desviaciones estándar. Fueron utilizadas una t pareada para comparar los promedios antes y después del Grosor Central Macular (GMC). Asimismo, fue utilizada una prueba de t de Student para comparar el promedio de inyecciones intravítreas por sexo, y por último fue utilizada una Prueba Exacta de Fisher para observar la relación entre la agudeza visual Log MAR inicial y final. El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico Stata V.15

### Consideraciones éticas.

El estudio se realizó de acuerdo a las consideraciones éticas internacionales vigentes y tomando en cuenta el reglamento de la Ley General de Salud Mexicana en materia de investigación para la salud, además de ser

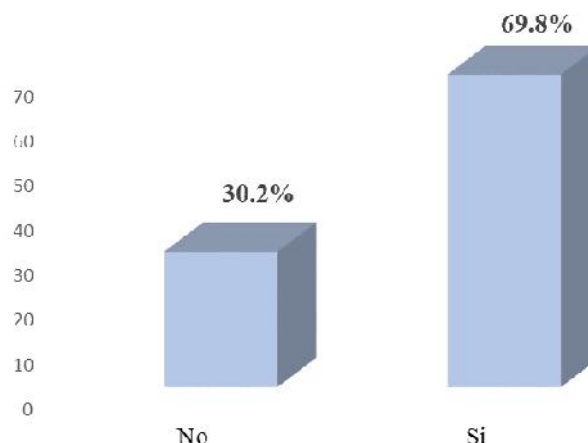
autorizado y avalado por los comités de Ética y de Investigación del Centro Médico Naval (número: 44/2020) con autorización de la Institución para el uso de los expedientes clínicos con fines de investigación, tomando en cuenta el artículo 20 y 21 de la Ley General de Salud con respecto a la dignidad humana, a la protección de la privacidad, derechos de bienestar, protegiendo la integridad e individualidad del participante.

### RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 53 pacientes 52.8% del sexo masculino y 47.2% del sexo femenino, con un promedio de edad de 64.2 ( $\pm 12.9$ ) años. De acuerdo con el diagnóstico de edema macular asociado a oclusión venosa retiniana fueron incluidos 37.7% de ojo derecho y 62.3% de ojo izquierdo.

De acuerdo con las enfermedades crónicas que presentan los pacientes el 69.8% presenta diabetes mellitus, 54.7% hipertensión arterial, 39.6% dislipidemia, 13.2% insuficiencia venosa periférica, 1.9% presenta glaucoma de ángulo cerrado, 1.9% linfoma no Hodgkin y 1.9% cardiopatía isquémica.

**Figura 1.** Prevalencia de diabetes en pacientes con diagnóstico de edema macular asociado a oclusión venosa retiniana tratados con antiangiogénico intravítreo en el Servicio de Oftalmología del CEMENAV.



Por sexo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para diabetes (p=0.743), hipertensión arterial (p=0.353), glaucoma de ángulo cerrado (p=0.340), linfoma

no Hodgkin (p=0.285), insuficiencia venosa periférica (p=0.061), cardiopatía isquémica (p=0.285) y dislipidemia(p=0.610).

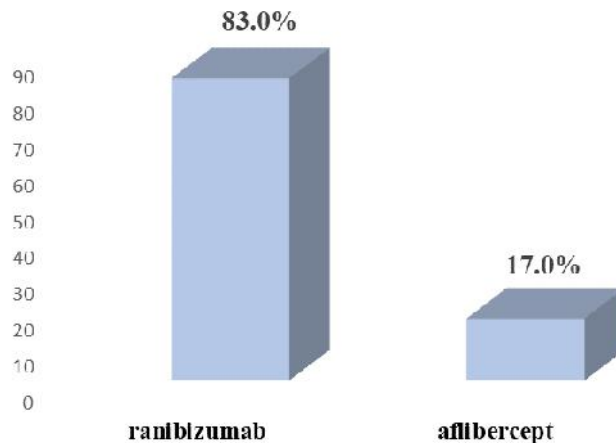
	Promedio (Desviación estándar)	p
GMC PRE-TX	446.0 (±130.0)	<0.001
GMC POST-TX	302.9 (±86.0)	
Diferencia	143.0 (±125.5)	

**Tabla 1.** Grosor Central Macular (GCM) pre y post tratamiento en pacientes con diagnóstico de edema macular asociado a oclusión venosa retiniana tratados con antiangiogénicointravítreo en el Servicio de Oftalmología del CEMENAV.

	Promedio (Desviación estándar)	Mediana	p
Hombres	3.9 (±0.97)	4	0.043
Mujeres	4.5 (±1.12)	5	

**Tabla 2.** Promedio de inyecciones intravítreas por sexo en pacientes con diagnóstico de edema macular asociado a oclusión venosa retiniana tratados con antiangiogénicointravítreo en el Servicio de Oftalmología del CEMENAV.

**Figura 2.** Tipo de antiangiogenico utilizado en pacientes con diagnóstico de edema macular asociado a oclusión de vena retiniana tratados con anti angiogénicointravítreo en el Servicio de Oftalmología del CEMENAV.



Escala Log MAR	Frecuencia	%
<b>0.0 - 0.99</b>	31	58.5
<b>1.00 - 1.99</b>	17	32.1
<b>2.0</b>	5	9.4
<b>Total</b>	53	100.0

**Tabla 3. Agudeza visual mejor corregida inicial** en pacientes con diagnóstico de edema macular asociado a oclusión venosa retiniana tratados con antiangiogénicointravítreo en el Servicio de Oftalmología del CEMENAV.

Escala Log MAR	Frecuencia	%
<b>0.0 - 0.99</b>	35	66.0
<b>1.00 - 1.99</b>	15	28.3
<b>2.0</b>	3	5.7
<b>Total</b>	53	100.0

**Tabla 4. Agudeza visual mejor corregida final** en pacientes con diagnóstico de edema macular asociado a oclusión venosa retiniana tratados con antiangiogénicointravítreo en el Servicio de Oftalmología del CEMENAV.

	<90 días n=37	90 días n=16	Diferencia	p
GMC POST-TX	300.5 ( $\pm$ 70.8)	308.4 ( $\pm$ 116.5)	7.86	0.763

**Tabla 5. Disminución del Grosor Central Macular (GCM) por grupo (<90 días y 90 días)** en pacientes con diagnóstico de edema macular asociado a oclusión venosa retiniana tratados con antiangiogénicointravítreo en el Servicio de Oftalmología del CEMENAV.

Escala Log MAR	<90 días n=37 n (%)	90 días n=16 n (%)	p
<b>0.0 - 0.99</b>	25 (67.6)	10 (62.5)	0.938
<b>1.00 - 1.99</b>	10 (27.0)	5 (31.2)	
<b>2.0</b>	2 (5.4)	1 (6.3)	
<b>Total</b>	37 (100.0)	16 (100.0)	

**Tabla 6. Relación de la agudeza visual mejor corregida final por grupo (<90 días y 90 días)** en pacientes con diagnóstico de edema macular asociado a oclusión venosa retiniana tratados con antiangiogénicointravítreo en el Servicio de Oftalmología del CEMENAV.

## DISCUSIÓN.

Nuestro estudio se dirigió a la búsqueda de una causa por la cual los resultados tanto clínicos como anatómicos no son los esperados dentro del tratamiento del edema macular asociado a

oclusión venosa retiniana en nuestra población, dentro de ello tomamos como posibles causas el retraso de más de 90 días para el inicio del tratamiento a partir de las primeras manifestaciones visuales y agregamos una mayor prevalencia de diabetes mellitus.

Con respecto al primer punto, se ha identificado en estudios previos que el retraso de más de 3 meses para el inicio del tratamiento influye de forma negativa en la respuesta visual y anatómica del edema macular por cualquier causa, por lo que inferimos se incluye el asociado a oclusión venosa retiniana; nuestros resultados muestran que entre los grupos formados (los del inicio del tratamiento antes y después de los 90 días de las primeras manifestaciones visuales) para la evaluación de dicha respuesta no existió una diferencia estadísticamente significativa entre grupos tanto en la agudeza visual ( $p=0.938$ ) como en el grosor central macular ( $p=0.763$ ). Lo que indicaría que esta variable no juega un papel de relevancia en la disminuida respuesta de estos pacientes. No así que para toda la población se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para la disminución del grosor central macular pre y post tratamiento ( $p<0.001$ ) y para la mejoría de la agudeza visual inicial y final mejor corregidas ( $p<0.001$ ). Lo que indicaría una adecuada respuesta al tratamiento con antiangiogénicos intravítreos aplicados a los pacientes con diagnóstico de edema macular asociado a oclusión venosa retiniana, en tanto que existe mejoría de estas dos variables sin que se alcance una remisión completa.

Tomando en consideración el segundo punto, la prevalencia de diabetes mellitus en nuestra población, se encontró que ésta ocupa el primer lugar en frecuencia con un 69.8%, seguida de hipertensión arterial con un 54.7%, y en tercer lugar dislipidemia 39.6%, contrastando esto con diversos reportes de prevalencia de comorbilidades presentes al momento del diagnóstico de edema macular asociado a oclusión venosa retiniana realizados en España, Cuba y México, donde el primer lugar corresponde a la hipertensión. Coincidiendo en la edad promedio de presentación (entre 60 y 70 años) y en la tendencia hacia una mayor prevalencia en hombres (no así con el estudio realizado por Martínez para población mexicana en el 2003, donde se reporta mayor prevalencia en el sexo femenino). De forma adicional se encontró mayor incidencia de afectación hacia el ojo izquierdo representando el 62.3% de los casos.

En tanto que el promedio de inyecciones intravítreas fue de 4.20 ( $\pm 1.08$ ) para un período de tratamiento de 6 meses, lo cual cumple con los esquemas validados en la literatura.

Sin embargo, nuestro principal limitante podría entenderse con el universo de la población recabada ya que si bien cumple con una  $n$  significativa, ésta podría mejorar aumentando el número de individuos en el estudio; por el diseño del presente trabajo no se tuvo el control de las variables analizadas, por lo que éste podría ser otro punto de sesgo importante, así pues, el desarrollo de un futuro estudio prospectivo podría arrojar resultados que complementen a los encontrados en esta investigación.

Con lo analizado se sientan las bases para nuestra línea de investigación, esperando que en el futuro no solo nos limitemos a aspectos descriptivos, sino encontremos en nuestro entorno la inspiración creativa que nos lleve a nuevos descubrimientos.

## CONCLUSIONES.

En la tabla 1 se puede observar que el promedio del GCM al inicio de tratamiento fue de 446.0 micras y después del tratamiento 302.9 micras encontrando una diferencia de 143.0 micras, por lo tanto, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al inicio y final del tratamiento ( $p<0.001$ ). Lo que parece indicar adecuada respuesta al uso de antiangiogénicos intravítreos en nuestra población de estudio con respecto a la disminución del edema macular hasta un valor final aceptable.

De acuerdo con el tipo de antiangiogénico el 83.0% utilizaron a bevacizumab y 17.0% aflibercept, el tiempo de tratamiento fue de seis meses. Por otra parte, el promedio de inyecciones intravítreas fue de 4.20 ( $\pm 1.08$ ) con una mediana de 4. Lo cual, para el tiempo de empleo de acuerdo al seguimiento del tratamiento, se encuentra dentro del número de inyecciones recomendadas.

En la tabla 2 se observa que el promedio de inyecciones intravítreas fue mayor en mujeres en comparación con hombres al igual que la mediana, por lo tanto, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las inyecciones ( $p=0.043$ ).

En la tabla 3 podemos observar que para la agudeza visual mejor corregida inicial en escala LogMAR 2.0 había 5 sujetos y en el intervalo 0.0 - 0.99 había 31 sujetos que corresponde al 58.5%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la escala Log Mar inicial ( $p=0.342$ ). En tanto que en la tabla 4 se observa que para la escala LogMAR 2.0 solo quedaron 2 sujetos y en el intervalo 0.0 - 0.99 había 35 sujetos que corresponde al 66.0%. Por lo que se presentó mejoría en la agudeza visual dentro de los grupos 1.0-1.99 y  $\geq 2.0$  los cuales corresponden a agudezas visuales por Snellen entre 20/200 y 20/2000. Al comparar la tabla 3 y 4 se observó un cambio de 4 pacientes en la escala 0.0 - 0.99 y se encontraron diferencias estadísticas significativas ( $p<0.001$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la escala Log Mar final ( $p=0.338$ ).

En la tabla 5 se puede observar que el promedio del GCM al final por grupo  $<90$  días fue de 300.5 micras y en el grupo de 90 días fue de 308.4 micras, encontrando una disminución de 7.86 micras, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.763$ ). En la tabla 6 se puede observar que el mayor número de sujetos se encontraron en el grupo de 0.0 - 0.99, para el grupo de  $<90$  días con un porcentaje de 67.6% en comparación con 62.5% en el grupo de 90 días, por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.938$ ). Lo que parece indicar que el retraso de más de 90 días en el inicio del tratamiento desde la aparición de la sintomatología visual no influyó en la respuesta al tratamiento al menos para estas dos variables, puesto que tanto los grosores centrales maculares como los intervalos Log MAR se mantuvieron en ambos grupos. Con lo cual el objetivo general del presente trabajo se

alcanza al determinarse que no existe diferencia en la agudeza visual de pacientes con edema macular asociado a oclusión venosa retiniana tratados con antiangiogénicos intravítreos cuando se inicia antes y después de 90 días.

Para tal fin se cumplió con los objetivos específicos al determinar la agudeza visual y el grosor central macular antes y después del tratamiento de 6 meses, con lo que se estuvo en condiciones de poder comparar el cambio de estas dos variables entre los grupos de estudio, se describieron además las variables sociodemográficas de nuestra población y se determinó el promedio de inyecciones intravítreas recibidas.

En tanto que se acepta que la agudeza visual posterior al tratamiento con antiangiogénicos intravítreos para el edema macular asociado a oclusión venosa retiniana no se modifica para ambos grupos cuando éste se inicie antes o después de los 90 días. Lo cual contrasta con lo reportado por algunos estudios en los que se ha determinado que éste período (inferior a los 90 días) es crucial para una mejor respuesta al tratamiento y por ende mejoría en la agudeza visual y disminución del grosor central macular. Haría falta un estudio donde se determine la causa de dicho resultado, nosotros creemos que puede existir una fuerte asociación con las comorbilidades propias de nuestra población. Así mismo faltaría determinar el grado de apego al tratamiento o las intermitencias del mismo.

Por lo que concluimos que:

1.- De manera muy particular y de acuerdo a nuestros resultados, pensamos que es importante brindar el tratamiento oportuno con antiangiogénicos intravítreos aún el período desde el inicio de la sintomatología visual y el diagnóstico sean superiores a los 90 días, no fiarse del todo en que no se obtendrán por éste hecho malos desenlaces.

2.- Debido a que la disminución del grosor central macular y la mejoría de la agudeza visual post-tratamiento fueron estadísticamente significativos, mantenemos el uso de los antiangiogénicos intravítreos como primera línea de tratamiento para el edema macular asociado a oclusión venosa retiniana.

3.- En nuestra población de estudio la comorbilidad con mayor prevalencia fue la diabetes mellitus, lo cual difiere de otros reportes, por lo que es de observancia tratar de determinar el grado de asociación de ésta patología con el edema macular asociado a oclusión venosa retiniana, así mismo, determinar cuántas veces más aumenta el riesgo de falta de respuesta a los anti-VEGF.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Teruyo Kida. Mystery of Retinal Vein Occlusion: Vasoactivity of the Vein and Possible Involvement of Endothelin-1. *BioMedResearch International*. 2017; 72 (2): 80-96.
2. Arévalo J. Fernando, Agüero Carlos, Arzabe Carlos W. y cols. *Retina 2019*. Pan-American Association of Ophthalmology. Segunda edición. USA: PAAO; 2019.
3. Paul L. Kauffman, Albert Alm. *Fisiología del ojo, aplicación clínica*. Décima edición. Madrid, España: Elsevier; 2004.
4. Rodríguez L. José, Graue Wiechers Federico. Oclusión de la vena central de la retina. *RevMexOftalmol*. 2003; 77(2): 83-87.
5. Chiang Rodríguez C., Toledo González Y., González Díaz R. y colaboradores. Estudio clínico y epidemiológico de las oclusiones venosas retinianas. *RevCubOftalmol*. 2018; 1 (3): 44-48.
6. Méndez Martínez N. Características epidemiológicas de la enfermedad oclusiva venosa de la retina en población mexicana. *RevMexOftalmol*. 2003; 77(6): 217-220.
7. Ríos Torres M. La oftalmología desde la antigüedad. *RevCubOftalmol*. 2016; 29 (4): 747-757.
8. Pineda Ocampo S., Carrizosa Murcia M. Aspectos clínicos relevantes en el diagnóstico de las oclusiones venosas retinianas: revisión. *CiencTecnol Salud Vis Ocul*. 2017;15(1):91-111.
9. Moreno Páramo D., Rayón Rodríguez M., García Leonardo J. Oclusión mixta de arteria y vena central de la retina; primera manifestación de lupus en paciente pediátrico. *Arch SocEspOftalmol*. 2018; XXX (XX): XXX-XXX.
10. Kanski Jack, Bowling Brad. *Oftalmología Clínica*. Séptima edición. Barcelona, España: Elsevier; 2012.
11. Hernández Da Mota Sergio. Historia de la Cirugía del desprendimiento de retina hasta Gonin. *RevMexOftalmol*. 2008; 82 (5):331-334.
12. Gómez Ulloa F., Abraldes M. J., Basauri E. y colaboradores. Guía de práctica clínica de la SERV: manejo de las oclusiones venosas de la retina. *ArchSocEspOftalmol*. 2010; 85 (9): 294-309.
13. Basauri E., Fernández M., García-Layana A. y colaboradores. Manejo de las oclusiones venosas de la retina: segunda revisión, marzo de 2015. Guías de práctica clínica de la SERV. Segunda edición. España: SERV; 2015.
14. LashayAlireza, Riazi-Esfahani H., y colaboradores. Intravitreal Medications for Retinal Vein Occlusion: Systematic Review and Meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019; 14 (3): 336–365.
15. Gómez Leal A. *Desarrollo del globo ocular y sus anexos*. Primera edición. México: Publicaciones educación en oftalmología; 2000.
16. KhayatMeiaad, Williams M., Lois Noemi. Ischemic Retinal Vein Occlusion: characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion. *Surv of Ophth*. 2018; 12 (3): 332-365.

17. Gómez Ulla F., Basauri E., Arias L., Martínez Sanz F. Manejo de las inyecciones intravítreas. *ArcSocEspOftalmol.* 2009; 84: 377-388.
18. Méndez Martínez Noé, Sepúlveda Chapa H., López Meza Oscar. Diagnóstico y tratamiento de la oclusión venosa de retina. Primera edición. Ciudad de México, México: GPC CENETEC; 2013.
19. Lang Gerhard K. *Oftalmología.* Primera edición. Stuttgart, Germany: ApplWemding; 2000.
20. Pierru A., Girmens J., Héron E., Paques M. Oclusiones venosas retinianas. *J Fr Ophtalmol.* 2017; 12(3):1—15.
21. Sawada Osamu, OhjiMasahito. Retinalveinocclusion. *Dev Ophthalmol.* Basel. 2016; 55: 147–153.
22. Yanoff Myron, Duker Jay. *Ophthalmology.* Quinta edición. USA: Elsevier; 2014.
23. Ip Michael, Hendrick Andrew. Retinal Vein Occlusion Review. *Asia-Pac J Ophthalmol.* 2018;7 (2):40–45.
24. Abreu B. Miguel A., Ángel Muñoz Edna, Arellanes García L. *Retina y vítreo.* Primera edición. Ciudad de México, México: JGH Editores, 2000.
25. Patel Amy, Nguyen C., Lu Stephanie. Central Retinal Vein Occlusion: A Review of Current Evidence-based Treatment Options. *MEAJO.* 2016; 23 (1): 44-48.
26. Riordan-Eva Paul, CunninghamEmmett T. Jr. *Oftalmología general.* Décima octava edición. Ciudad de México, México: Mc Graw Hill; 2012.
27. Abdullah Ozkaya, GokhanDemir, AsliKirmaci. Comparison of aflibercept and ranibizumab in diabetic macular edema associated with subretinal detachment. *EJO.* 2019; 0 (00): 1-7.
28. Ryan Stephen, Schachat Andrew. *Retina.* Primera edición en español. España: MARBÁN; 2009.
29. Skuta Gregory L., Cantor Louis B., Weiss Jayne S. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology.* Décima edición. USA: LEO; 2011.
30. Figueroa M. S. Nuevas perspectivas en el abordaje de la oclusión de vena central de la retina. *ArchSocEspOftalmol.* 2015;90 (1):15–23.
31. Skuta Gregory L., Cantor Louis B., Weiss Jayne S. *Retina and Vitreous.* Décima edición. USA: LEO; 2011.

<b>Access this Article in Online</b>	
	Website: <a href="http://www.ijarm.com" style="color: blue;">www.ijarm.com</a>
<b>Quick Response Code</b>	Subject: <a href="http://www.ijarm.com" style="color: blue;">Medical Sciences</a>
DOI: <a href="https://doi.org/10.22192/ijamr.2021.08.05.003" style="color: blue;">10.22192/ijamr.2021.08.05.003</a>	

**How to cite this article:**

Santiago Hernández Luis Freddy, Rodríguez Martínez Efrén, Jose I. Pozos Domingo. (2021). Diferencia en la respuesta del edema macular asociado a oclusión venosa retiniana de acuerdo al tiempo de inicio del tratamiento con antiangiogénico intravítreo. *Int. J. Adv. Multidiscip. Res.* 8(5): 55-77.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22192/ijamr.2021.08.05.003>