



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P.
HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

**ANÁLISIS DE ARQUITECTURA MACULAR PRE Y POST
APLICACIÓN DE BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON
RETINOPATÍA DEL PREMATURO: SERIE DE CASOS**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:
DR. MARTÍN JAVIER GUZMÁN SÁNCHEZ

ASESOR:

DR. JUAN MANUEL JIMÉNEZ SIERRA
Médico adscrito del servicio de Retina

JEFE DE ENSEÑANZA
Dr. Daniel Ochoa Contreras

MEXICO D.F. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ANÁLISIS DE ARQUITECTURA MACULAR PRE Y POST
APLICACIÓN DE BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON
RETINOPATÍA DEL PREMATURO: SERIE DE CASOS

DR. MARTÍN JAVIER GUZMÁN SÁNCHEZ
Residente de tercer año

Email: martinjuzman@yahoo.com.mx

Este trabajo fue realizado en la Asociación para Evitar la Ceguera en México, hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”. Ubicado en calle Vicente García Torres No.46, colonia Barrio San Lucas Coyoacán, CP 04030, México DF; con número telefónico 1084-1400.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su apoyo incondicional.

A mi abuelo, por ser un paradigma tanto en la vida como en la medicina.

A la Dra. María Ana Martínez, por todos los conocimientos y oportunidades otorgadas para aprender las sutilezas de la retinopatía del prematuro.

Al Dr. Juan Manuel Jiménez Sierra, por ser un ejemplo de calidad humana y excelencia académica en la oftalmología.

A Pini, por hacerme ver que las mejores cosas están por venir.

ÍNDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Objetivo.....	5
Métodos.....	6
Resultados.....	7
Discusión.....	13
Conclusiones.....	15
Bibliografía.....	16

RESUMEN

Propósito:

Describir y comparar la morfología macular en pacientes con retinopatía del prematuro (ROP) (con indicación de tratamiento) antes y después de la administración de bevacizumab intravítreo, mediante el uso de Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral (SD-OCT) y Angiografía con Fluoresceína de la Retina (FAG).

Métodos:

Reporte de casos descriptivo y retrospectivo. Se evaluaron 6 pacientes (8 ojos) (edad media gestacional corregida al primer examen: 40.8 semanas) que acudieron al servicio de Retina de nuestro hospital con el diagnóstico clínico de ROP. Se realizaron SD-OCT y FAG sin sedación (anestesia tópica únicamente) a la llegada del paciente y posterior a la administración de una dosis de bevacizumab intravítreo.

Resultados:

Se evaluaron un total de 8 ojos. Seis ojos fueron clasificados como ROP tipo 1 y dos como ROP agresiva posterior. La edad media gestacional corregida al primer examen fue de 40.8 semanas. El SD-OCT previo a la inyección, reveló múltiples áreas confluentes espacios hiporreflectivos en las capas de la retina con una depresión foveal casi normal y pobre diferenciación de las capas internas y externas de la retina en los 8 casos; se hallaron

estructuras prerretinianas hiperreflécticas en 3 de los casos. Se realizó un nuevo estudio después de la inyección de bevacizumab a una edad media gestacional corregida de 49.4 semanas (una media de 9 semanas después del primer examen). En la FAG, la neovascularización tuvo regresión y la vascularización progresó más allá de la zona 2. El nuevo SD-OCT reveló la persistencia de los espacios quísticos maculares en 4 de los casos, de la estructura prerretiniana hiperrefléctica en los mismos 3 ojos y pobre diferenciación de las capas internas y externas de la retina en 4 ojos.

Conclusión:

En esta serie de casos se observaron anomalías en la arquitectura macular observadas en el SD-OCT. Aunque el beneficio en la progresión de la vascularización de la retina periférica se observó en todos los casos, sólo la mitad de los pacientes mostró cambios maculares.

PALABRAS CLAVE:

Retinopatía del prematuro, Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral, Bevacizumab, Arquitectura macular.

INTRODUCCIÓN

En América Latina existen cerca de 100, 000 niños ciegos de los cuales, 24, 000 son por causa de la retinopatía del prematuro.¹ Durante muchos años, la fotocoagulación con láser y la crioterapia han sido el tratamiento de elección,^{2,3} ya que ha sido probada su eficacia en el control de la enfermedad por su reducción en el riesgo de desprendimiento de retina, sin embargo estas terapias no sólo generan ablación de la retina tratada sino que además no previenen la pérdida de la visión, en especial en casos donde se ve afectada la zona I. Teniendo en cuenta que las complicaciones son generadas por la neovascularización, la utilización de los factores antiangiogénicos, como los anticuerpos anti-VEGF (anti-Factor de Crecimiento Vascular Endotelial) ha demostrado no sólo ser beneficiosa en el manejo y control de la enfermedad sino que además permite el desarrollo de la circulación retiniana periférica, a diferencia de los tratamientos ablativos antes mencionados. Se ha reportado que el SD-OCT es una herramienta útil para complementar la valoración en un paciente con ROP. Chavala et al, reportaron la presencia de retinosquisis macular mediante SD-OCT en pacientes previamente clasificados como estadio IVa por oftalmoscopia binocular indirecta. Vinekar et al, reportaron hallazgos maculares subclínicos en pacientes con ROP mediante el uso de SD-OCT. Hasta el momento, no se han encontrado reportes sobre los efectos del bevacizumab a nivel macular, por lo cual el objetivo de este trabajo es describir la morfología macular y el avance de la vascularización retiniana antes y después de la aplicación de bevacizumab.

OBJETIVO

Describir y comparar la arquitectura macular con SD-OCT y FAG en niños pretérmino con retinopatía del prematuro antes y después de la administración de una dosis de bevacizumab intravítreo.

MÉTODOS

Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes después de la explicación de la naturaleza y consecuencia del tratamiento y los estudios. Para realizar la toma de imágenes, se realizó dilatación y cicloplejia con una combinación de tropicamida 5 mg con clorhidrato de fenilefrina 50 mg solución oftálmica. En todos los pacientes se utilizaron lágrimas artificiales (carboximetilcelulosa sódica 0.5 mg). Se utilizó un blefarostato durante la realización de las imágenes para mantener los ojos abiertos. La angiografía con fluoresceína (FAG) se realizó utilizando la RetCam II (Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA) y la tomografía de coherencia óptica de dominio spectral portátil (iVue, Optovue, Inc, Freemont, CA) fueron realizadas después de la evaluación clínica y bajo anestesia tópica (clorhidrato de tetracaína 1.5 mg) en todos los casos en la primer visita. Las imágenes de FAG fueron evaluadas por un experto del servicio de retina de nuestro hospital (Dra. María Ana Martínez Castellanos) para estadificación del ROP y otros dos observadores describieron las imágenes del SD-OCT. Para la inyección intravítrea de bevacizumab (Avastin 0.625 mg in 0.025 ml) los ojos fueron preparados con yodo povidona al 5% y antibióticos tópicos (moxifloxacino) después se inyectó bevacizumab intravítreo con aguja de calibre 30 a 1 mm del limbo corneoescleral después de instilar anestesia tópica. Después de la inyección intravítrea se indicó la aplicación de antibióticos tópicos por 7 días. Se monitoreo a los pacientes clínicamente cada 1 o 2 semanas y nuevas imágenes incluyendo FAG y SD-OCT fueron realizadas en una media de 8.6 semanas después de la inyección de bevacizumab y fueron utilizadas para análisis.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 8 ojos. Dos expertos analizaron de manera separada las imágenes de FAG y SD-OCT para llegar a un acuerdo en el estadiaje de la enfermedad. Seis ojos fueron clasificados como ROP tipo 1 (zona 1 + cualquier estadio + plus; zona 2 + estadio 2 o 3 + plus) y dos como ROP agresiva posterior (dilatación y tortuosidad en 4 cuadrantes + proliferación fibrovascular en zona 1 o 2), mediante FAG y clínica.

La edad media gestacional corregida al primer examen fue de 40.8 semanas. El SD-OCT previo a la inyección, reveló múltiples áreas confluentes o casi confluentes de espacios hiporreflécticos, ópticamente vacíos en las capas de la retina con una depresión foveal casi normal y pobre diferenciación de las capas internas y externas de la retina en los 8 casos; se hallaron estructuras prerretinianas hiperreflécticas en 3 de los casos. Se realizó un nuevo estudio después de la inyección de bevacizumab a una edad media gestacional corregida de 49.4 semanas (una media de 9 semanas después del primer examen). En la FAG, la neovascularización mostró regresión y la vascularización retiniana progresó más allá de la zona 2. El nuevo SD-OCT reveló la persistencia de los espacios quísticos maculares en 4 de los casos, de la estructura prerretiniana hiperrefléctica en los mismos 3 ojos y pobre diferenciación de las capas internas y externas de la retina en 4 ojos.

Tabla 1: lista de resultados

Ojos	EGC preinyección	EGC postinyección	OCT preinyección	OCT post inyección	Estadío ROP
1	43 sem	55 sem	Espacios quísticos, ausencia de dif de capas int y ext	Depresión foveal >acentuada, aparición de ELM, IS	Estadío 3 zona 2
2	43 sem	55 sem	Espacios quísticos, , ausencia de dif de capas int y ext	Depresión foveal >acentuada, aparición de ELM, IS	Estadío 3 zona 1
3	50 sem	53 sem	Espacios quísticos, no depresión foveal, IRL- ORL no diferenciadas, estructura preretiniana hiperrefléctica	Dif capas int y ext, persistencia de espacios quísticos, persistencia de estructura preretiniana hiperrefléctica	Estadío 3 zona 1 + plus
4	35 sem	57 sem	Espacios quísticos, ausencia diferenciación capas int y ext y ausencia de depresión foveal	Dif capas int y ext, persistencia de IRL y espacios quísticos.	ROP estadío 3 zona 2 + plus
5	35 sem	57 sem	Espacios quísticos, ausencia diferenciación capas int y ext y depresión foveal ausente	Dif capas int y ext OI: quistes retinianos de menor tamaño, persistencia de IRL, más diferenciación de las externas	ROP estadío 3 en zona 2 con plus
6	38 sem	41 sem	Espacios quísticos, diferenciación escasa capas retinianas externas, retinosquis posterior a la línea de demarcación, estructuras preretinianas	Espacios quísticos, con poca diferenciación capas ext., persistencia de estructuras preretinianas, y capas internas en la zona foveal; retinosquis posterior a la línea de demarcación	Estadío 4a en zona 2
7	38 sem	41 sem	Banda hiperrefléctica en perfil anterior macular, banda hiporefléctica en retina externa, ausencia de depresión foveal, capas retinianas indiferenciadas	Persistencia de banda hiperrefléctica en línea de perfil macular anterior y menor espesor de hiporefléctividad en capas externas retinianas. No se aprecia depresión foveal ni diferenciación	Agresiva Posterior

				de capas retinianas.	
8	38 sem	41 sem	Banda hiperrefléctica prerretinal macular, banda hiporefléctica en retina externa, no depresión foveal, IRL y ORL indiferenciadas	Persistencia de banda hiperrefléctica en línea de perfil macular anterior y menor espesor de hiporeflexividad en capas externas retinianas. No se aprecia depresión foveal ni diferenciación de capas retinianas.	Agresiva Posterior

Abreviaciones: IRL: capas retinianas internas; ORL: capas retinianas externas;

ELM: membrana limitante externa, IS: segmento interno de fotorreceptores.

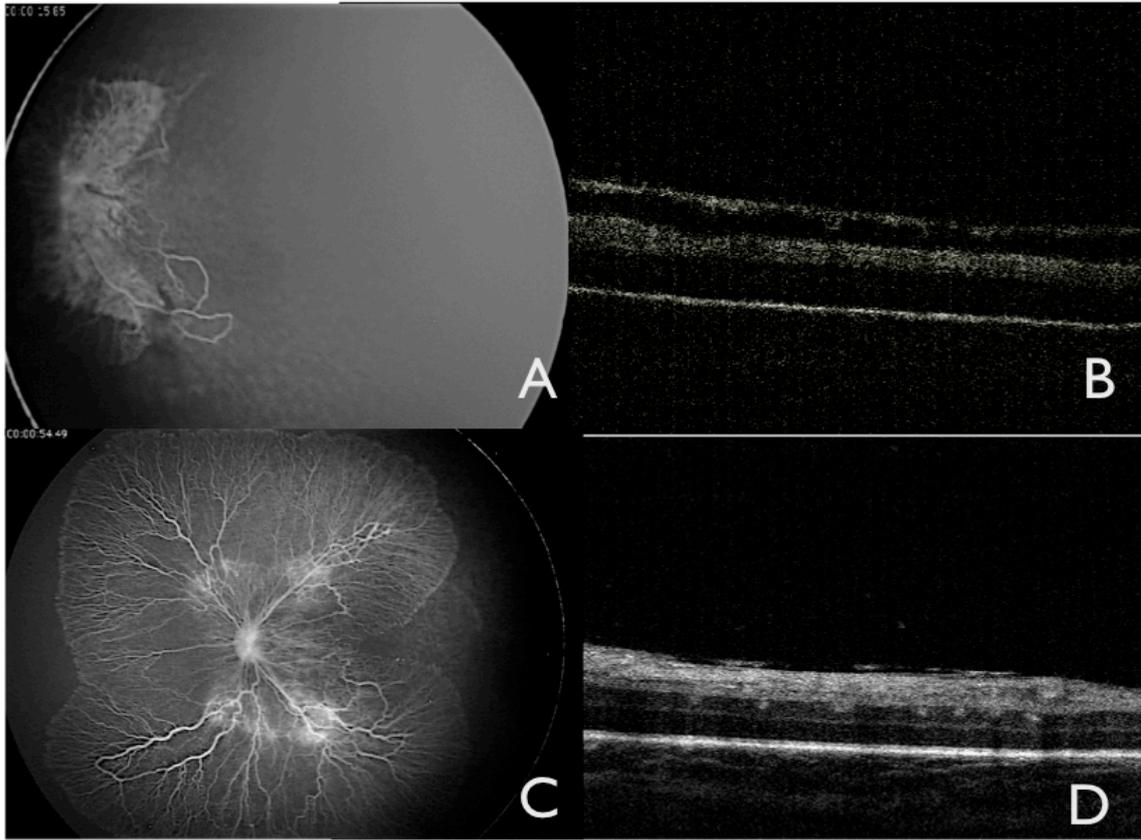


Figura 1: paciente de 38 semanas de edad gestacional corregida con ROP agresiva posterior (A). La estructura prerretiniana hiperrefléctica fue observada en el area macular, con hiporreflectividad en las capas retinianas externas (B). Se hace notar el desarrollo de la vascularización más allá de zona 1 (D).

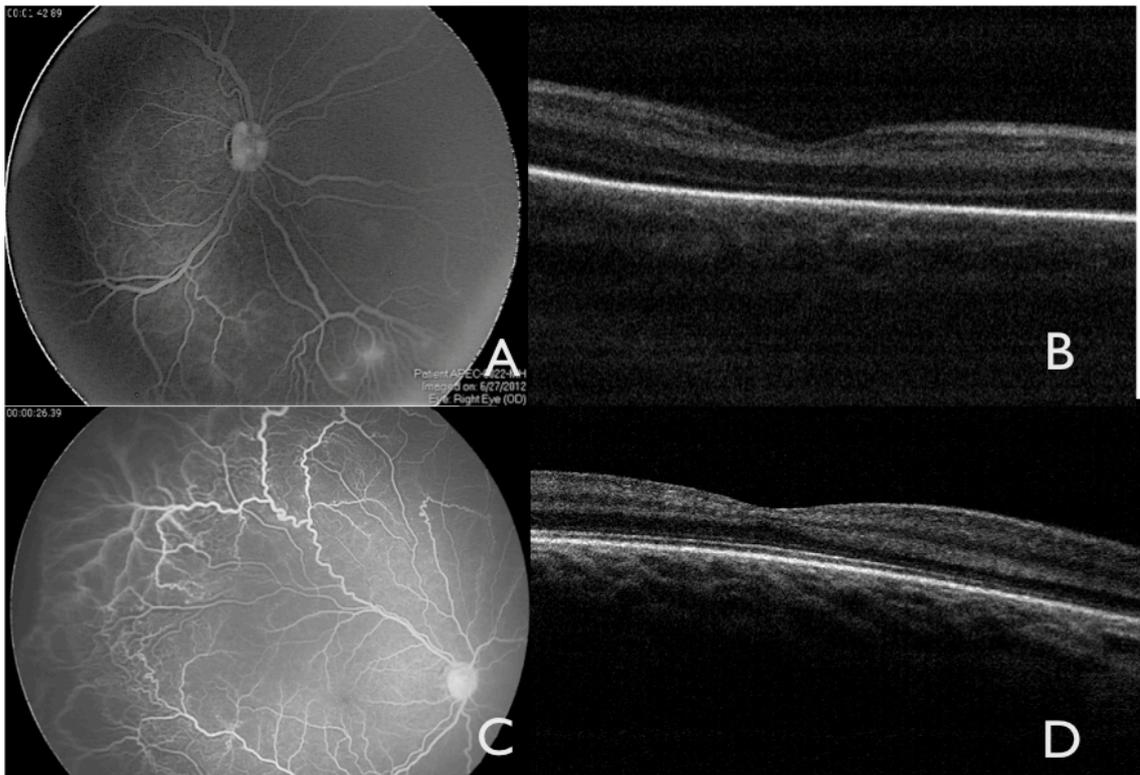


Figura 2: paciente de 35 semanas de edad gestacional corregida con ROP estadio 3 en zona 2 con enfermedad plus (A). El SD-OCT muestra el patrón quístico, con pobre diferenciación de las capas internas y externas de la retina (B). Cuatro semanas posterior al tratamiento, la vasculatura retiniana periférica se ha desarrollado, como se puede ver en la FAG (C) y han desaparecido los espacios quísticos hiporreflécticos y se han diferenciado las capas internas y externas de la retina como se puede ver en el OCT (D).

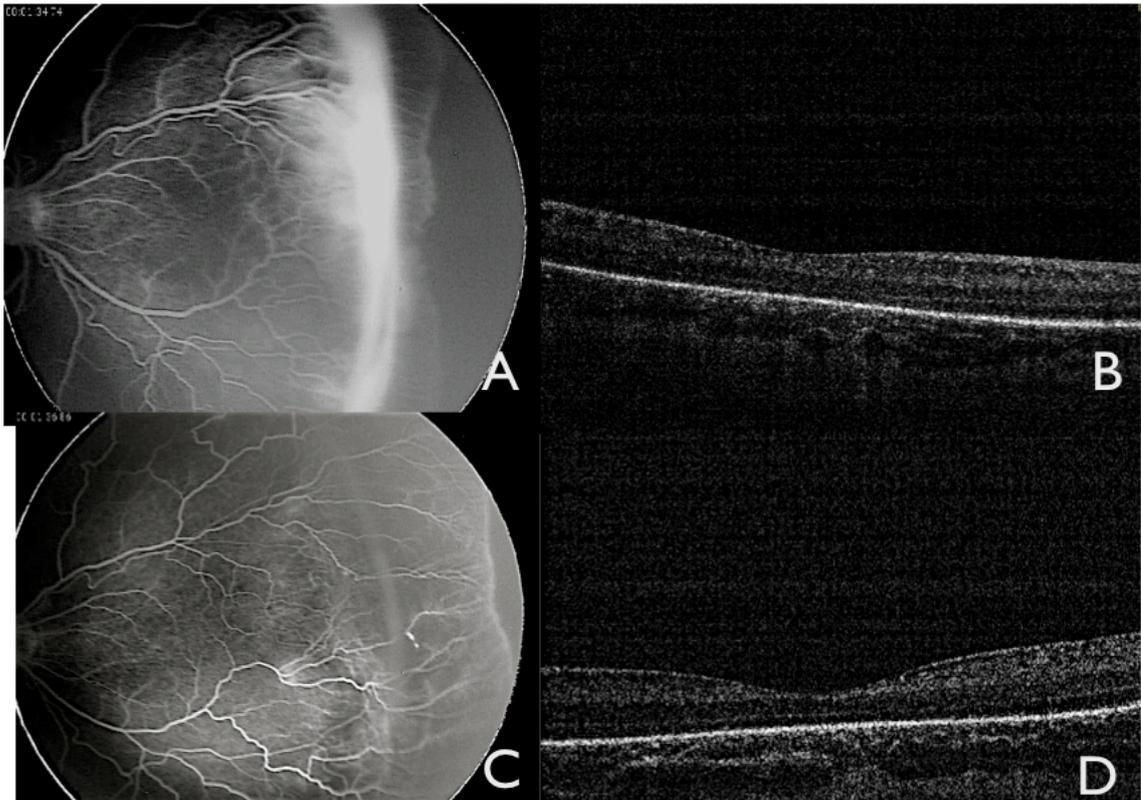


Figura 3: paciente de 37 semanas de edad gestacional corregida con ROP en estadio 3 zona dos con enfermedad plus (A); el SD-OCT muestra pobre diferenciación de las capas internas y externas de la retina con presencia de espacios hiporreflectivos quísticos (B). Después del tratamiento, la vasculatura se ha desarrollado (C) y se observa persistencia de la pobre diferenciación de las capas de la retina, los espacios quísticos, aunque se hace notar una depresión foveal más aparente (D).

DISCUSIÓN

Los exámenes previos a la inyección revelaron una arquitectura macular anormal en el 100% de nuestros pacientes. En 50% de los ojos, los espacios hiporreflécticos maculares persistieron a pesar de la terapia con bevacizumab. Pensamos que la diferenciación de las capas internas y externas de la retina (previamente indiferenciadas) observada en el 50% de los casos después del tratamiento, se correlaciona más al desarrollo macular que a un efecto del tratamiento (los ojos menos diferenciados tenían menos de 41 semanas de edad gestacional corregida al primer examen).

Estudios que realizaron correlación histológica con tomografía de coherencia óptica⁴ muestran que a las 41 semanas (fase 4) la depresión foveal se acentúa más por desplazamiento lateral de las capas retinianas internas pero no se identifican claramente las capas externas. Por primera vez aparece la banda correspondiente al segmento interno de los fotorreceptores que señala la elongación del segmento interno y externo de los mismos. Por otra parte, los cambios que se encuentran en el segundo examen (49.4 semanas de edad gestacional corregida) pueden explicarse por cambios relacionados al desarrollo macular normal: fusión en una sola capa a nivel foveal de capa de células ganglionares, capa plexiforme interna y capa nuclear interna. Los espacios quísticos pueden ser cambios que acompañen a la enfermedad y no corresponder a edema, ya que se observó que el bevacizumab no tuvo efecto alguno en resolver estas anomalías. Estos patrones quísticos también descritos en otras series (Vinekar et al) mostraron regresión a las 52 semanas de edad gestacional corregida.

Otros reportes en la literatura (Chavala et al) describen estructuras prerretinianas hiperreflécticas como aquellas encontradas en nuestro trabajo, sin embargo, no se ha reportado que presenten cambios en respuesta al tratamiento. Si bien no hay correlación histológica de estos hallazgos, podemos atribuir su presencia a cambios inducidos por la neovascularización en la hialoides posterior.

CONCLUSIONES

En esta serie de casos, se observaron anomalías en la arquitectura macular (evaluada por SD-OCT) en todos los pacientes. Aunque son claros los beneficios en la progresión de la vascularización retiniana periférica después del tratamiento, únicamente la mitad de los pacientes mostraron cambios maculares. La mejoría en la arquitectura macular puede corresponder más a la reanudación de la maduración normal de la mácula en pacientes con ROP que a un efecto propio del bevacizumab.

A nuestro saber, este es el primer estudio que reporta hallazgos en la arquitectura macular relacionados al uso de bevacizumab en pacientes con ROP.

Falta trabajo por hacer, sin embargo, la comprensión del desarrollo macular y los efectos de las terapias para esta enfermedad son pasos importantes para el correcto tratamiento de la ROP y obtención de resultados visuales cada vez más alentadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008 Mar;28(3 Suppl):S19-25.
2. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684–1696.
3. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity; ophthalmological outcome 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1110–1118.
4. Hendrickson A, Possin D, Vajzovic L, Toth CA. Histologic development of the human fovea from midgestation to maturity. *Am J Ophthalmol*. 2012 Nov;154(5):767-7.
5. Vinekar A, et al. Understanding clinically undetected macular changes in early retinopathy of prematurity on spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 15;52(8):5183-8.
6. Chavala SH, Farsiu S, Maldonado R, Wallace DK, Freedman SF, Toth CA. Insights into advanced retinopathy of prematurity using handheld spectral domain optical coherence tomography imaging. *Ophthalmology*. 2009 Dec;116(12):2448-56.