



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

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ

RESULTADOS EN EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN DE VENA CENTRAL
DE LA RETINA TRATADO CON BEVACIZUMAB CON EL MÉTODO TRATAR Y EXTENDER

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:
DR. JOSÉ LUIS MONTIEL ZAMORA

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
DR. SERGIO ROJAS JUÁREZ
Adscrito al departamento de Retina y Vítreo
Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

DRA. ADRIANA SAUCEDO CASTILLO
Jefe de Enseñanza
Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

Ciudad de México. Noviembre 2017



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.

Nombre del protocolo:

RESULTADOS EN EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN DE VENA CENTRAL DE LA RETINA TRATADO CON BEVACIZUMAB CON EL MÉTODO TRATAR Y EXTENDER.

Identificación de los investigadores:

José Luis Montiel Zamora

Médico residente de Oftalmología 3er año
Fundación Hospital Nuestra Señora De La Luz I.A.P.
Teléfono y correo electrónico
442 1 73 0 551
jlmontielz@gmail.com

Nombre de asesores y participantes:

Dr. Sergio Rojas Juárez

Cirujano Oftalmólogo, subespecialista en Retina y Vítreo.
Médico Adscrito
Fundación Hospital Nuestra Señora De La Luz I.A.P.
Teléfono y correo electrónico
777 3 16 32 99
srojas11@yahoo.com

Dr. Andrés Traslosheros Enkerlin

Médico residente de Oftalmología 2do año
Fundación Hospital Nuestra Señora De La Luz I.A.P.
Teléfono y correo electrónico
552 3 43 70 51
talacheros@gmail.com

*ESTA REVISIÓN FUE REALIZADA EN LA FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.,
UBICADA EN LA CALLE EZEQUIEL MONTES #135, COLONIA TABACALERA, C.P. 06030.
CIUDAD DE MÉXICO. TELÉFONO: 51281140*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RECURSOS FINANCIEROS	15
ASPECTOS ÉTICOS	15
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	22
CONCLUSION	24
REFERENCIAS	27
ANEXOS	29

INTRODUCCIÓN

La oclusión de vena central retiniana (OVCR) es la 2da patología vascular más frecuente de la retina con complicaciones que potencialmente pueden causar ceguera; las 2 principales son: glaucoma neovascular y edema macular secundario⁽¹⁾.

El mecanismo de edema macular secundario se debe al aumento de la presión intraluminal ocasionando un incremento de trasudación de sangre y plasma con aumento de la presión de fluido intersticial; existe una ruptura de la barrera hematorretiniana como resultado del daño de las uniones de células endoteliales, adhesión vítreoretiniana con tracción macular, isquemia y fuga desde los capilares perifoveales o paramaculares por aumento en sustancias inflamatorias y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

La tomografía de coherencia óptica (OCT) tiene una sensibilidad para el diagnóstico de edema macular secundario del 98.6% y especificidad del 100%, por lo que este método es un estudio no invasivo, seguro, reproducible y confiable para realizar el diagnóstico y seguimiento de edema macular secundario.

La terapia anti-VEGF se ha convertido en el estándar de oro para el manejo del edema macular independientemente de su etiología. Desde el primer informe de la eficacia de Bevacizumab intravítreo (un anticuerpo monoclonal recombinante con unión a todas las isoformas del VEGF) en un paciente con edema macular secundario a OVCR en 2005 ⁽²⁾, varias series han demostrado el beneficio de este tratamiento con una mejoría visual y una disminución del grosor central macular medido por OCT ^(3y10), sin embargo ha sido descrito que la principal limitación para esta modalidad de tratamiento es su corta efectividad y una alta recurrencia con la consiguiente necesidad de múltiples dosis, resultados obtenidos por Prager y colaboradores.⁽³⁾

Es por lo anterior de importancia, buscar nuevas estrategias de tratamiento para el edema macular secundario a OVCR, con la que se puedan lograr resultados visuales y anatómicos óptimos, y que además reduzca significativamente la carga de la atención y los costos en general de los pacientes y de los sistemas de salud.

ANTECEDENTES

La oclusión de vena central de la retina (OVCR) es una patología frecuente de la retina con complicaciones que potencialmente pueden causar ceguera. Las 2 principales son: glaucoma neovascular y edema macular secundario. Afecta principalmente a pacientes mayores de 50 años de edad con comorbilidades asociadas (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia) teniendo un origen multifactorial, sin predisposición de sexo. La prevalencia de OVCR es de 0.7% entre los 49 y 60 años y 4.6% en mayores de 80. Mediante fluorangiografía puede dividirse en no isquémica, isquémica o indeterminada. En la OVCR no isquémica (75%) existen menos de 10 áreas de disco papilares de falta de perfusión, lo que traduce un mejor pronóstico. Por su parte en la OVCR isquémica (25%) se afectan más de 10 áreas de disco, presenta mayores tasas de neovascularización pudiendo presentar glaucoma neovascular hasta en el 60% de los casos.

El mecanismo de edema macular secundario se debe a la fuga desde los capilares perifoveales o paramaculares. El aumento de la presión intraluminal ocasiona un incremento de trasudación de sangre y plasma con aumento de la presión de fluido intersticial; existe una ruptura de la barrera hematorretiniana como resultado del daño de las uniones de células endoteliales, adhesión vítreoretiniana con tracción macular, isquemia y fuga desde los capilares perifoveales o paramaculares por aumento en sustancias inflamatorias y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Se debe tener una toma de agudeza visual con la mejor visión corregida, ya que es un dato principal para valorar el pronóstico final de la agudeza visual final de estos pacientes. La tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) tiene una sensibilidad para el diagnóstico de edema macular secundario del 98.6% y especificidad del 100%, por lo que este método diagnóstico es un estudio no invasivo, seguro, reproducible y confiable para realizar el diagnóstico de edema macular secundario.

En cuanto al tratamiento es conveniente en primer lugar manejar cualquier enfermedad sistémica. Ya que esta patología es multifactorial, no existe tratamiento uniforme para su abordaje. El estudio de la oclusión de la vena central de la retina (CVOS, por sus siglas en inglés) fue el primero en dar las pautas para el manejo con fotocoagulación láser; en dicho estudio se determinó que la panfotocoagulación profiláctica no era efectiva para prevenir la neovascularización en el iris.⁽¹⁾

Como se mencionó anteriormente, en las retinopatías hipóxicas como las oclusiones, existe liberación de células proinflamatorias, así como VEGF, el cual es uno de los factores más potentes que libera una retina hipóxica y que influye entre otras causas al aumento de la permeabilidad vascular que es lo que ocasiona el edema macular secundario. La terapia anti-VEGF se ha convertido en el estándar de oro para el manejo de degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) húmeda así como para el edema macular diabético (EMD). La neo vascularización y reducción de la agudeza visual causada por edema macular ocurren en cualquiera de las 3 patologías (OVCR, DMRE y EMD) por lo que resulta lógico el uso de antiangiogénicos intravítreos en estos padecimientos. Así pues, una alternativa para los pacientes con edema macular secundario a OVCR es la terapia anti-VEGF intravítreo.

Desde el primer informe de la eficacia de Bevacizumab intravítreo (un anticuerpo monoclonal recombinante con unión a todas las isoformas del VEGF) en un paciente con edema macular secundario a OVCR en 2005 ⁽²⁾, varias series de casos han demostrado el beneficio de este tratamiento con una mejoría visual y una disminución del grosor central macular medido por OCT ^(3 y 10), sin embargo ha sido descrito que la principal limitación para esta modalidad de tratamiento su corta efectividad y una alta recurrencia con la consiguiente necesidad múltiples dosis, resultados obtenidos por Prager y colaboradores ⁽³⁾.

Los resultados de los ensayos CRUISE y BRAVO con Ranibizumab en el tratamiento del edema macular secundario a OVCR y oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) respectivamente han sugerido que dicho tratamiento es eficaz y seguro para esta complicación ^(4 y 5); sin embargo, existen reportes en donde la frecuencia del tratamiento resulta trascendental en determinar si los resultados serán malos o alentadores. Sarah M. y colaboradores demostraron que la terapia clásica cuatrimestral con Ranibizumab no fue satisfactoria en reducir el edema macular, y que por el contrario el tratamiento mensual mejora la agudeza visual obteniendo un mejor resultado anatómico y funcional.⁽⁶⁾

Por otro lado, los grandes multicéntricos (GALILEO Y COPERNICUS) demostraron que el tratamiento precoz con Aflibercept intravítreo (otra terapia anti VEGF) consigue mejores resultados visuales que cuando el tratamiento se retrasa 6 meses o 1 año, además que dichos beneficios visuales se ven afectados por la reducción en la frecuencia de monitorización durante el seguimiento de estos pacientes. ^(7,8 y 9)

Mientras que las inyecciones mensuales de terapia intravítrea anti-VEGF para la DMRE húmeda ha producido resultados visuales superiores a los tratamientos previos, la frecuencia de las visitas al consultorio y las inyecciones pueden ocasionar una enorme carga económica para los pacientes y los sistemas de salud.

El régimen “Tratar y Extender” (TRES) es un método de mantenimiento adaptado para la degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) variedad húmeda, que tiene como objetivo lograr resultados visuales óptimos. Consiste en al menos tres inyecciones mensuales iniciales, y una vez que se logra una agudeza visual mejor corregida (AVMC) estable, hay ausencia de hemorragia y por OCT se evidencia una DMRE seca, el paciente es instruido para volver en seis semanas, momento en donde se re-evalúa la AVMC, OCT y se aplica nuevamente el tratamiento. El intervalo para la próxima visita se basa en un cambio observado en los parámetros anteriores. Si no hay cambios, dicho intervalo se extiende a 2 semanas más (a las 8 semanas); de ahí el término “Treat & Extend o Tratar y Extender”. Sin embargo, si hay evidencia de actividad de la enfermedad, el intervalo para la siguiente inyección programada y la revisión clínica se acorta 2 semanas. Uno de los objetivos del régimen TRES es reducir la carga del tratamiento mediante la reducción del número de consultas médicas y el número de estudios de imagen realizados. El segundo objetivo es reducir el riesgo de nuevas hemorragias submaculares que amenazan la agudeza visual entre cada revisión. ⁽¹¹⁾

Existen estudios prospectivos, controlados y aleatorizados en los cuales la estrategia de utilizar el régimen TRES se ha comparado con la dosificación mensual en pacientes con DMRE húmeda obteniendo resultados anatómicos y funcionales adecuados y comparables en ambas técnicas ⁽¹²⁾. Es así que el régimen TRES reduce significativamente la carga de la atención y los costos en general ⁽¹³⁾ y es utilizado por más del 77% de los retinólogos afiliados a la Sociedad Americana de Especialistas en Retina en los Estados Unidos. ⁽¹⁴⁾

Dirani y Mantel evaluaron de manera retrospectiva la estabilidad de un régimen TRES modificado en pacientes con edema macular recurrente secundario a OVCR. Fue una serie de casos (12 ojos – 12 pacientes) realizados en el hospital oftalmológico Jules Goning en Suiza en donde concluyeron que el método TRES muestra una alta estabilidad visual pudiendo ser una estrategia valiosa a largo plazo en el seguimiento de estos pacientes. Estos resultados abren una puerta hacia la posibilidad de manejar estos pacientes con un régimen distinto al mensual o PRN (pro re nata). ⁽¹⁵⁾

De manera más reciente Rahimy E. y colaboradores publicaron en la Academia Americana de Oftalmología, de manera retrospectiva, los resultados anatómicos y funcionales a 12 meses de 60 pacientes sometidos a un régimen TREX tratados con Bevacizumab o Ranibizumab para edema macular secundario a OVCR, concluyendo que el método TREX es eficaz para lograr una mejoría visual y anatómica adecuadas durante el primer año de tratamiento. ⁽¹⁶⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El edema macular secundario a Oclusión de Vena Central de la Retina es una complicación frecuente que conlleva a baja visual en los individuos afectados por esta patología. Requiere de revisiones mensuales tanto clínicas como con estudios de OCT para lograr un éxito anatómico y funcional satisfactorio lo que genera altos costos para los pacientes y los sistemas de salud.

El régimen de “Treat and Extend” (Tratar y Extender) es un método de mantenimiento adaptado que tiene como objetivo lograr resultados visuales óptimos reduciendo el intervalo de tratamiento y revisiones. Dicho régimen es utilizado por más del 77% de retinólogos afiliados a la Sociedad Americana de Especialistas en Retina en los Estados Unidos para degeneración macular relacionada a la edad húmeda ⁽¹⁴⁾. La neo vascularización y reducción de la agudeza visual causada por edema macular ocurre tanto OVCR como DMRE, por lo que una alternativa para los pacientes con edema macular secundario a OVCR es la terapia anti-VEGF.

JUSTIFICACIÓN

Conocer y demostrar resultados anatómicos mediante OCT y funcionales mediante agudeza visual mejor corregida en pacientes con edema macular secundario a OVCR tratados bajo un régimen “Tratar y extender” puede disminuir los costos y tiempo en la atención de estos pacientes, obteniendo resultados similares a terapias convencionales lo que podría dar lugar un consenso y estandarización en el intervalo de tratamiento, revisiones y seguimiento de estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los resultados anatómicos y funcionales evaluados mediante OCT macular y agudeza visual mejor corregida en pacientes con edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina tratados con un régimen “Tratar y Extender”?

HIPÓTESIS

El régimen “Tratar y Extender” puede ser una estrategia valiosa a largo plazo en el seguimiento de los pacientes con edema macular secundario a OVCR. No existen diferencias clínicas significativas en pacientes tratados bajo el régimen TREX comparados con en pacientes tratados de manera convencional (mensualmente) en la literatura.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar los resultados anatómicos y funcionales (mediante tomografía de coherencia óptica y agudeza visual mejor corregida) en pacientes con edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina tratados con Bevacizumab intravítreo bajo un régimen “Tratar y Extender”

Objetivos Específicos:

- Conocer el perfil epidemiológico de los pacientes afectados con edema macular secundario a OVCR
- Describir las principales comorbilidades que afectan a individuos con edema macular secundario a OVCR

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue prospectivo, analítico, intervencionista y serie de casos. Se seleccionaron a 25 ojos de 24 pacientes con diagnóstico de edema macular (confirmado por OCT) secundario a OVCR para ser sometidos a un protocolo TREX con Bevacizumab en el departamento de retina y vítreo de la FHNSL entre marzo de 2016 a marzo 2017.

Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico de OVCR y edema macular secundario con grosor macular central mayor a 250 micras y toma de agudeza visual mejor corregida (AVMC) con cartilla de Snellen convertida a logMAR (logaritmo de mínimo ángulo de resolución) de manera inicial y en cada consulta subsecuente. La dosis de Bevacizumab intravítreo fue de 1.25 mg/0.05 ml. Se excluyeron a pacientes con 1 o más de las siguientes características: (1) pacientes embarazadas, (2) patologías oculares concomitantes como retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, degeneración macular relacionada a la edad, membrana epirretiniana, glaucoma neovascular, catarata > LOCS 3

o cirugía de catarata en 6 meses anteriores, afaquia, hemorragia vítrea o desprendimiento de retina (pérdida de AV por causas diferentes a OVCR), y (3) pacientes con tratamientos previos: Panfotocoagulación retiniana (PFC) previa, cirugía filtrante, cirugía vitreoretiniana, uso de corticoides intra o perioculares previos, uso de anti VEGF o tratamientos del edema macular. Se eliminaron a los pacientes que no realizaron el tratamiento con anti angiogénico en los tiempos adecuados.

Para los resultados anatómicos se realizaron escaneos maculares con un OCT Spectralis® Heidelberg Engineering, Germany, obteniendo grosor central macular (GCM), volumen macular y características tomográficas de manera inicial, a los 3 meses y 1 mes posterior a las dosis de extensión.

Régimen tratar y extender:

El método TREX consiste en al menos tres inyecciones mensuales iniciales de antiangiogénico, y una vez que se logra una AVMC estable y por OCT se evidencien criterios de mejoría (GCM menor a 300 micras, ausencia de quistes o líquido intra/sub retiniano), el paciente es instruido para volver en seis semanas, momento en donde se toma AVMC, OCT y se aplica nuevamente el tratamiento. El intervalo para la próxima visita se basa en un cambio observado en los parámetros anteriores. Si no hay cambios, el intervalo para la próxima visita se extiende a 2 semanas más (a las 8 semanas) y así sucesivamente. Sin embargo, si hay evidencia de actividad de la enfermedad o presencia de criterios de retratamiento (aumento de 50 micras del GCM, edema quístico de novo, y en agudeza visual, pérdida ≥ 5 letras en la mejor AV corregida comparado con la mejor visión previa), el intervalo para la siguiente inyección programada y la revisión clínica se acorta 2 semanas.

Como terapia de rescate para pacientes no respondedores (pacientes que no mostraron cambios significativos en mejoría de AVMC o GCM), se propuso el uso del implante de Dexametasona intravítrea 0.7 mg (Ozurdex®) y en caso de cumplir criterios de mejoría continuar el protocolo TREX con Bevacizumab.

Análisis estadístico:

Se registraron las siguientes características demográficas: género, edad, presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica o alguna comorbilidad sistémica adicional, presencia de enfermedades oculares en ambos ojos, tiempo de inicio de la sintomatología al diagnóstico e inicio de tratamiento, AVMC inicial en Snellen y logMAR, presión intraocular (PIO), defecto refractivo asociado. También se realizó la diferenciación por fluorangiografía en tipo de OVCR (isquémica, no isquémica o indeterminada).

Las variables de seguimiento fueron la necesidad de PFC, complicaciones, AVMC, PIO, GCM y volumen macular. En cuanto a la PFC, los pacientes que desarrollaron neo vascularización en el segmento anterior, en el nervio óptico o en la retina, recibieron tratamiento con láser durante el estudio.

Las variables se vertieron de manera inicial en una base de datos de Excel® para valorar las características iniciales y de seguimiento de cada paciente. Se realizaron tablas con la información condensada y gráficos. Empleando el software STATA 11.2®, se realizó prueba de Chi cuadrada con valor de significancia del 0.05 para variables categóricas. Para variables continuas se realizó prueba de ANOVA de mediciones repetidas, con prueba t de student pareada para análisis de grupos, con corrección de Bonferroni.

Aspectos Éticos:

El protocolo recibió la aprobación por parte del comité de ética del Hospital Fundación Nuestra Señora de la Luz I. A. P. (FHNSL). Requirió la firma de 2 consentimientos informados (participación en protocolo y aplicación de Bevacizumab), con énfasis de complicaciones descritas para este procedimiento en la literatura: desgarros periféricos iatrogénicos, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina, enfodtalmisits entre otras.

Recursos:

Financiamiento: Fue cubierto por los investigadores y pacientes incluidos en el estudio.

Factibilidad: Fue factible de realizar ya que se cuenta con los recursos humanos y materiales.

RESULTADOS

Un total de 25 ojos de 24 pacientes con edema macular secundario a OVCR fueron incluidos en el protocolo TREX con Bevacizumab. La edad promedio fue de 60.37 años (+ 11.77) con un rango de 38 a 80 años. Las características demográficas basales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas basales

Características Basales	TREX (N=24 pacientes, 25 ojos)
Edad (años) Promedio \pm SD	60.37 (\pm 11.77)
Género (N = 24) Masculino Femenino	9 (33.3%) 16 (66.6%)
Hipertensión (N = 24) Si No	17 (70.83%) 7 (29.16%)
Diabetes Mellitus (N = 24) Si No	5 (20.83%) 19 (79.16%)
Ojo afectado (N = 25) Derecho Izquierdo	12 (48%) 13 (52%)
Tipo de OVCR (N = 25) Isquémica No isquémica Indeterminada	8 (32%) 15 (60%) 2 (8%)
AVMC en logMAR Promedio \pm SD	1.48 (\pm 2.22)
GCM (micras) Promedio \pm SD	852.96 (\pm 384.23)
VOL (mm ³) Promedio \pm SD	14.27 (\pm 4.89)

OVCR = Oclusión de vena central de la retina; AVMC = Agudeza visual mejor corregida; GCM = Grosor central macular; VOL = Volumen macular; TREX = Treat & Extend.

En cuanto a las comorbilidades oculares: 4 pacientes padecen de glaucoma y 4 tienen sospecha de glaucoma, 3 tienen retinopatía diabética no proliferativa en el mismo ojo, 1 paciente cuenta con escleritis anterior difusa. Además, 2 pacientes cuentan con antecedente de oclusión de rama venosa retiniana y una paciente con oclusión de vena central de retina en el ojo contralateral.

El promedio de la sintomatología al diagnóstico fue de 4.7 semanas (con un mínimo de 1 semana y un máximo de 12 semanas). El defecto refractivo más común fue astigmatismo miópico compuesto. Ningún paciente mostró miopía mayor a -4 o datos clínicos de miopía patológica.

Once pacientes requirieron tratamiento de PFC retiniana por presentar neovascularización tanto en segmento anterior como papila o retina, 1 de estos (4%) presentó a su vez glaucoma neovascular que se controló con hipotensores oculares.

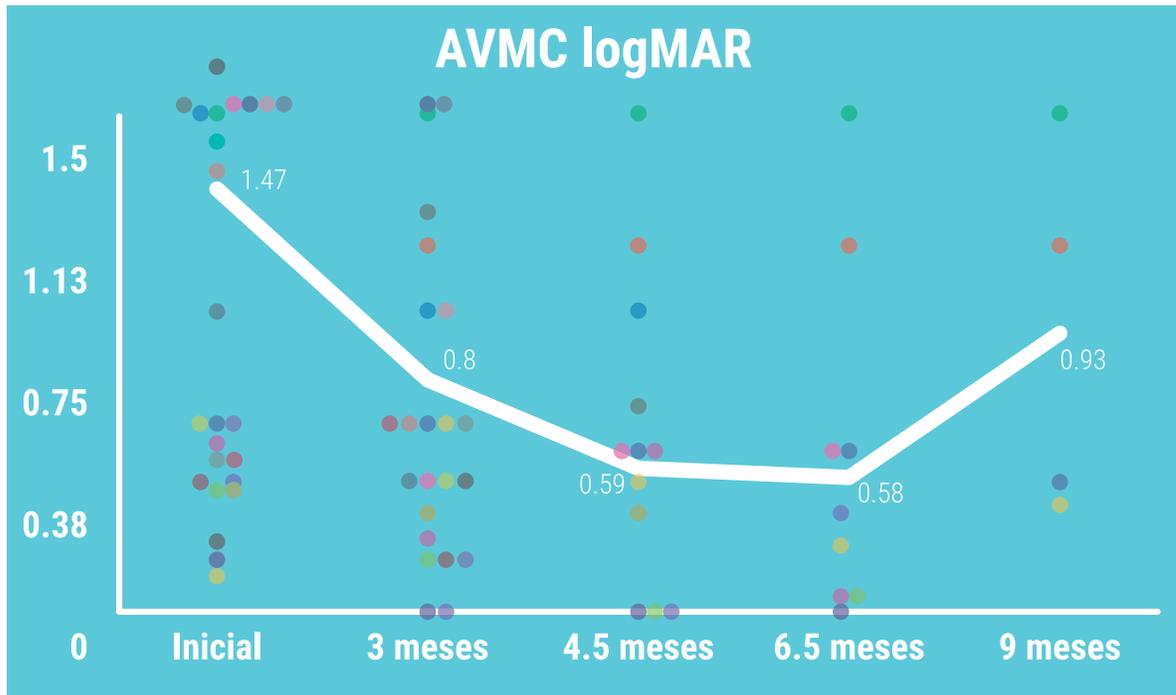
Ningún paciente presentó complicaciones por el tratamiento antiangiogénico, tanto oculares como sistémicas.

Resultados funcionales:

El promedio de AVMC en logMAR mejoró de 1.48 (que corresponde a 20/800 en Snellen) a 0.72 (20/100 en Snellen) después de las 3 primeras dosis mensuales de impregnación, resultado estadísticamente significativo (**p 0.005**). Posterior a la 1er aplicación de extensión (4.5 meses) la AVMC promedio fue de 0.60 (20/80 en Snellen). A la 2da aplicación de extensión (6.5 meses) la AVMC se mantuvo en 0.56 (20/70 en Snellen) y después de la 3er aplicación de extensión (9 meses) la AVMC promedio descendió a 0.95 (20/160 en Snellen). Sin embargo durante la fase de extensión no existieron diferencias estadísticamente significativas (**p 0.95**).

Gráfica1.

Gráfica 1. Comparación de la AVMC (agudeza visual mejor corregida) con logaritmo de mínimo ángulo de resolución (LogMAR) de la línea base a 9 meses de seguimiento.



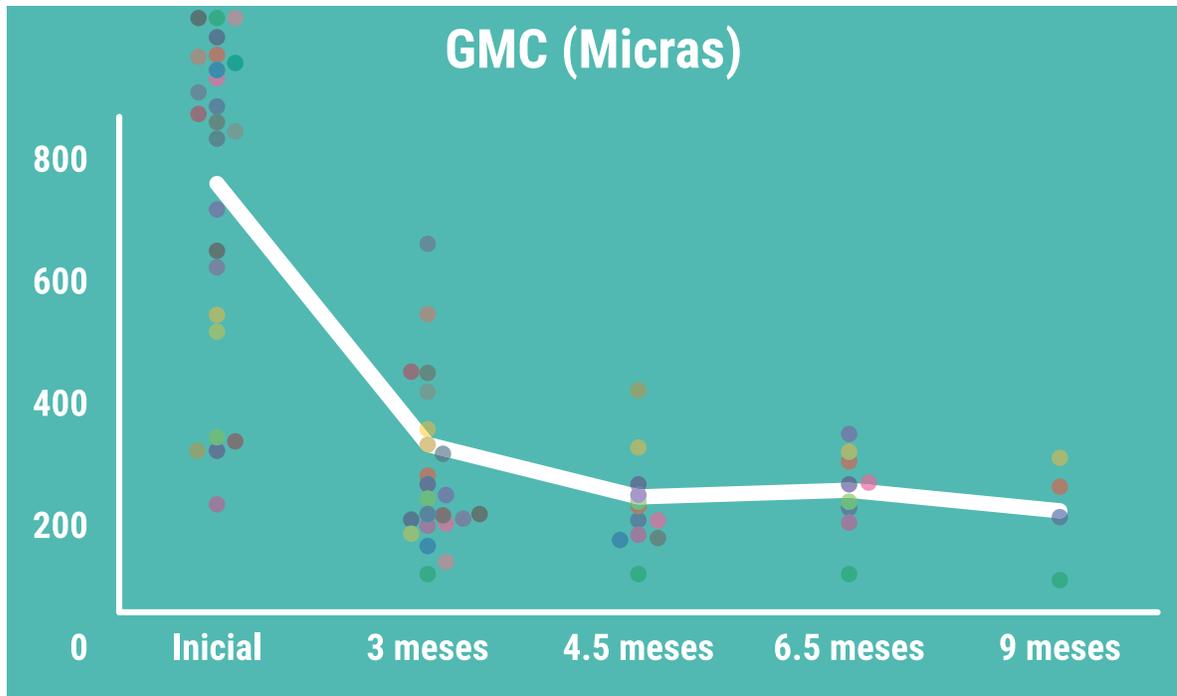
En cuanto a la presión intraocular no existieron diferencias estadísticamente significativas a lo largo del seguimiento. Se realizó una asignación de color a cada paciente partícipe del estudio.

Resultados anatómicos:

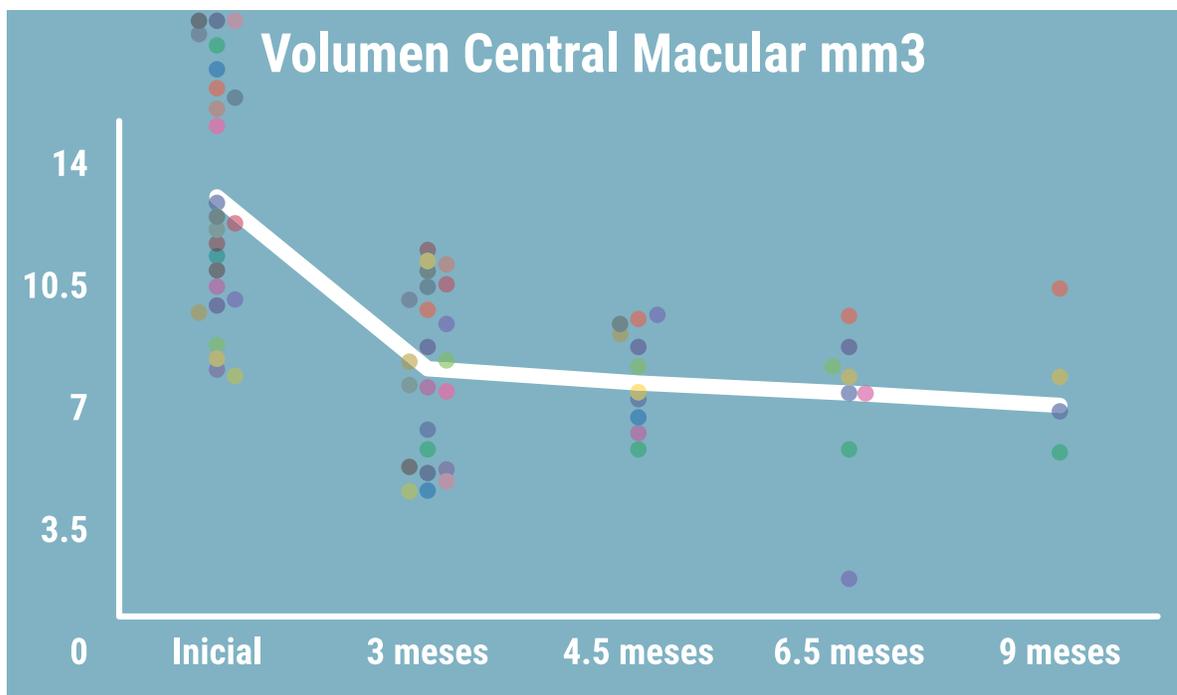
El GCM basal promedio se redujo significativamente a los 3 meses y se mantuvo estable a 9 meses de seguimiento. *Gráfica 2.* Los pacientes demostraron un GCM inicial promedio de 852.96 (+ 384.23) que descendió a 306.60 micras después de 3 meses de tratamiento (**p 0.00005**) y siguió estable durante la fase de extensión con 250.83 micras a los 4.5 meses, 265.22 micras a los 6.5 meses y 237 micras a los 9 meses.

En cuanto al volumen macular los resultados fueron similares, con una disminución de 14.27 mm³ a 8.54 mm³ al tercer mes (**p 0.0001**) y manteniéndose estable sin diferencias estadísticamente significativas al 9no mes (**p 0.84**). *Gráfica 3.*

Gráfica2. Comparación de GCM (grosor central macular) de la línea base a 9 meses de seguimiento.



Gráfica3. Comparación de VOL (volumen macular en mm3) de la línea base a 9 meses de seguimiento.



Régimen Tratar y Extender:

De manera inicial, el tratamiento con Bevacizumab pudo extenderse en 18 pacientes (55%) con sólo 3 dosis de impregnación; por el contrario el resto se catalogó como grupo de respondedores retardados a los pacientes que requirieron de dosis extra de Bevacizumab mensual o terapia de rescate con implante de Dexametosa intravítreo (el caso de 1 paciente).

De los pacientes que comenzaron con la extensión, 2 presentaron criterios de retratamiento posterior a la 2da dosis de aplicación (a los 6.5 meses) teniendo que ser re intervenidos con Bevacizumab 2 semanas antes de la fecha esperada.

Se realizó una prueba t de Student pareada para el análisis de subgrupos en OVCR isquémica y OVCR no isquémica. La disminución en el LogMAR basal al compararlo con el LogMAR a la 4° dosis de Bevacizumab, fue estadísticamente significativa ($p=0.0098$), lo mismo se observó con respecto al grosor macular central ($p=0.0001$) y volumen macular ($p=0.0035$) en los pacientes con OVCR no isquémica. En el subgrupo de las OVCR isquémicas no se encontró un valor de p estadísticamente significativo para la disminución en el LogMAR entre el basal y la 4° aplicación, sin embargo fue significativa para disminución en el grosor macular central ($p=0.05$) y el volumen macular ($p=0.05$). La diferencia en los valores entre la 4° dosis y la 7° (fase de extensión) no fueron significativas en ninguno de los subgrupos.

A continuación se muestra imágenes de OCT de una paciente que cumplió con los criterios de mejoría anatómicos y su comparación inicial, al tercer y cuarto mes respectivamente.

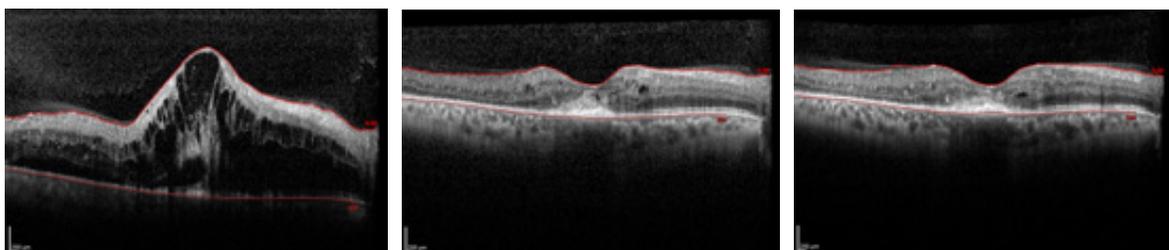


Imagen 1. Imágenes de OCT macular inicial, a los 3 y 4.5 meses de seguimiento en un paciente respondedor con poca ganancia de agudeza visual por presentar fibrosis en líneas externas . GCM inicial 1107 micras, GCM a 4.5 meses 259 micras.

DISCUSIÓN

Dirani y Mantel evaluaron de manera retrospectiva la estabilidad de un régimen TREX modificado en pacientes con edema macular recurrente secundario a OVCR. Fue una serie de casos (12 ojos – 12 pacientes) realizados en el hospital oftalmológico Jules Goning en Suiza en donde concluyeron que el método TREX muestra una alta estabilidad visual pudiendo ser una estrategia valiosa a largo plazo en el seguimiento de estos pacientes. 11 de 12 pacientes se logró la extensión de manera exitosa.⁽¹⁵⁾

Ehsan Rahimy y colaboradores recientemente en 2016 publicaron series de casos retrospectivos, intervencionistas y consecutivos para determinar el régimen el TREX en edema macular secundario a OVCR en 60 ojos de 58 pacientes entre mayo de 2010 y junio de 2014. Los ojos fueron tratados con Bevacizumab y / o Ranibizumab durante un mínimo de 1 año mostrando resultados alentadores y concluyendo que el régimen TREX es efectivo para lograr mejoras visuales y anatómicas en pacientes con edema macular secundario a la OVCR durante el primer año de tratamiento. En este estudio se catalogó como extensión exitosa si podría aplazarse hasta 8 semanas.⁽¹⁶⁾

La principal comorbilidad asociada fue la presencia de hipertensión arterial sistémica, datos que no difieren de lo reportado en la literatura.

En cuanto a las características del edema macular, a pesar de cumplir los criterios de mejoría, no se obtuvo una ganancia significativa en cuanto a agudeza visual mejor corregida a los 3 meses en los pacientes con edema macular asociado a un grosor central macular inicial mayor a 800 micras, pues dichos pacientes a pesar de disminuir significativamente el grosor macular central, desarrollaron fibrosis en los segmentos externos. (*Imagen 1*).

Por otro lado, los pacientes que mostraron una ganancia significativa en agudeza visual al tercer mes presentaron un GCM inicial menor a 800 micras y los segmentos externos íntegros, sin desprendimiento de retina seroso asociado.

Cuatro pacientes obtuvieron una agudeza visual mayor de 20/40 en Snellen. (capacidad visual adecuada para realizar cualquier tarea). Las características tomografías en estos pacientes fue la presencia de edema macular difuso menor a 400 micras en grosor central macular con segmentos externos íntegros de manera inicial.

Además del tiempo del inicio de los síntomas al tratamiento fue menor en los pacientes con mejoría en agudeza visual en comparación con los pacientes que no ganaron letras (menor a 8 semanas).

La paciente con presentación inicial de desprendimiento de retina seroso perifoveal y nasal a la papila cumplió con los criterios de mejoría por OCT; sin embargo a pesar de también presentar mejoría en su AVMC en Snell (20/80 a 20/40) al tercer mes, presentó una disminución paradójica de su visión al 4to mes por la formación de una membrana epirretiniana grado 1 asociado a metamorfopsias.

En cuanto la presión intraocular (PIO), no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su estabilidad; sin embargo una paciente presentó un aumento PIO (20 a 35 mmHg) posterior a la primera aplicación de antiangiogénico, dicha paciente fue valorado por médicos del departamento de glaucoma de la fundación, concluyendo la presencia de contracción de la malla trabecular como efecto anti antiangiogénico en un ángulo con presencia de neovasos previamente; la presión intra ocular estabilizó con tratamiento tópico hipotensor triple.

No hubo efectos adversos sistémicos ni oculares en los pacientes tratados con antiangiogénico. Sólo un paciente presentó 25 días posteriores a la aplicación de antiangiogénico un cuadro de encefalopatía hipertensiva por falta de apego a su tratamiento hipotensor oral, descartando con tomografía axial computada y resonancia magnética la presencia de eventos vasculares cerebrales.

Como se mencionó previamente el subgrupo de pacientes con OVCR isquémica mostró resultados estadísticamente significativos para variables anatómicas (GCM y VOL), sin embargo no se encontró un valor de p estadísticamente significativo para la disminución en el LogMAR entre el basal y el 3er mes. Estos datos se relacionan a lo descrito en la literatura, ya que se sabe que a mayor isquemia la repercusión en la agudeza visual es peor.

Ehsan Rahimy y colaboradores excluyeron en su grupo de estudio a los pacientes que fueron sometidos a PFC para no generar un sesgo por la disminución de VEGF que tiene la fotocoagulación retiniana. Al ser nuestro estudio un análisis prospectivo, los pacientes que

presentaron neovascularización (pacientes con OVCR isquémicas) fueron sometidos a terapia láser como cualquier tratamiento convencional. Los resultados visuales de estos pacientes no fueron óptimos, lo que nos hace inferir que el grado de isquemia tiene un mayor peso para lograr un resultado visual no satisfactorio que la misma ausencia de PFC con la disminución teórica de VEGF.

Hay muchas ventajas descritas del régimen tratar y extender comparado con un régimen PRN o mensual incluyendo la reducción de consultas medidas, menos valoraciones oftalmológicas y menor administración de tratamientos intravítreos (lo que disminuye a su vez el riesgo de desarrollar endoftalmitis). De manera adicional, un régimen TREX busca evitar fluctuaciones en agudeza visual, un control más regular del edema macular lo que disminuye de manera teórica el daño crónico en los fotorreceptores obteniendo resultados funcionales estables a largo plazo.

El estudio continúa aún en seguimiento con un avance del 75% aproximadamente, se espera completar los resultados de los 25 pacientes a 12 meses.

CONCLUSIONES

Como se ha mencionado previamente el régimen TREX pretende obtener una alta estabilidad visual pudiendo ser una estrategia valiosa a largo plazo en el seguimiento pacientes con edema macular secundario a OVCR, sin embargo, a conocimiento de los autores, existen pocos estudios publicados en donde se analice la experiencia y resultados anatómico funcionales en esta patología tratado bajo un régimen TREX de manera intervencionista y prospectiva.

Este protocolo con resultados a 9 meses, demuestra que la terapia TREX con Bevacizumab puede ser una medida eficaz en el tratamiento de edema macular secundario a OVCR acortando el intervalo de visitas, la necesidad de estudios seriados y de nuevas reintervenciones repercutiendo de una manera positiva en la economía del paciente y de los

sistemas de salud.

En cuanto a pronóstico, el grosor central macular inicial mayor a 800 micras, el grado de isquemia y el tiempo transcurrido hasta la primera intervención mayor de 2 meses son factores que se relacionaron con una pobre ganancia en la AVMC. Por el contrario, la pronta identificación e intervención, las OVCR no isquémicas y un GCM menor fueron el común denominador en los pacientes que presentaron una adecuada ganancia de su agudeza visual.

Las limitaciones del estudio son el tamaño de la muestra menor y el no contar con un grupo control para comparar de manera estadística los resultado.

Se requiere completar el seguimiento a un año, para observar y determinar si el método TREX con Bevacizumab en edema macular secundario o OVCR es efectivo como las inyecciones mensuales y un régimen por razón necesaria (PRN).

BIBLIOGRAFÍA

1. Central Vein Occlusion Study Group. Baseline and early natural history report - The central vein occlusion study. Arch Ophthalmol. 111:1087-1095, 1993.
2. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005;36:336-9
3. Prager et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. Br J Ophthalmol 2009;93:452-456. doi:10.1136
4. Brown et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion. CRUISE Study. Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. Ophthalmology. Volume 117, Number 6, June 2010
5. Campochiaro et al. Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. BRAVO Study. Ophthalmology Volume 117, Number 6, June 2010
6. Sarah M. Et a. Intravitreal Ranibizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Retina, The Journal of Retinal and Vitreous Diseases. 2011. Volume 31. Number 6
7. Heier et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Due to CRVO. Two-Year Results from the COPERNICUS Study. Ophthalmology Volume 121, Number 7, July 2014
8. Yuichiro Ogura, Et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 18-Month Results of the Phase 3 GALILEO Study. American Journal of Ophthalmology November 2014
9. M.S. Figueroa. Nuevas perspectivas en el abordaje de la oclusión de vena central de la retina. Arch soc esp oftalmol. 2015;90 (supl 1):15-23

10. Siegfried g. Et al. Intravitreal Bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion. Six-month results of a prospective trial. *Retina, The Journal of Retinal and Vitreous Diseases* 2007. Volume 27. Number 8
11. Michael Engelbert, MD
K. Bailey Freund, MD. The “Treat and Extend” Dosing Regimen of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration
12. Charles C et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology* Volume 122, Number 12, December 2015
13. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117:2134–40.
14. American Society of Retinal Specialists. PAT Survey. 2014. Available at: http://www.asrs.org/content/documents/_2013asrspatsurveyresults.pdf 2014. Accessed May 12, 2015
15. Dirani A y Mantel I. Recurrent Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion Treated with Intravitreal Ranibizumab using a Modified Treat and Extend Regimen. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde [Klin Monbl Augenheilkd]* 2015 Apr; Vol. 232 (4), pp. 538-41. Date of Electronic Publication: 2015 Apr 22.
16. Rahimy, Ehsan, et al. “Treat-and-Extend Regimen for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 12-Month Results.” *Ophthalmology Retina* 1.2. 2017: 118-123.

ANEXO 1.

Carta de consentimiento firmado



CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

En esta institución se desarrollan investigaciones que forman parte de nuestro que hacer científico. Las características de su padecimiento son consideradas de interés para participar en este estudio de acuerdo a las especificaciones siguientes:

Datos generales

Datos del paciente	Nombre: Fecha de nacimiento:	
Expediente clínico No.		
Médico informante (investigador principal):	Dr. José Luis Montiel Zamora	Firma:
Diagnóstico	Edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina	

Datos de la investigación

Nombre del protocolo	"Resultados en edema macular secundario a Oclusión de vena central de la retina tratado con Bevacizumab con el método Tratar y Extender"
Investigadores	Dr. José Luis Montiel Zamora, Dr. Sergio Rojas Juárez.
Justificación y objetivos	Describir los resultados funcionales y anatómicos en en edema macular secundario a Oclusión de vena central de la retina tratado con Bevacizumab con el método Tratar y Extender
Periodo de estudio o duración	1 año

Cantidad de sujetos que participarán	Muestra por conveniencia (pacientes con edema macular secundario a Oclusión de vena central de la retina)
Descripción de los métodos a emplear y su propósito	Bevacizumab 1.25 mg / 0.25 ml intra vítreo en régimen tratar y extender
Beneficios esperados	Contribuir a desarrollar un colorante ideal, aclarando la seguridad e indicaciones óptimas de nuevas tinciones.
Alternativas	Vigilancia
Riesgos o molestias	Descritas en consentimiento informado quirúrgico.
Grupo de control	No aplica.
Gastos	Los gastos de la investigación serán cubiertos por la institución.
Confidencialidad	Su identidad y la información que proporcione como parte de esta investigación serán tratadas bajo criterios de confidencialidad. En caso de que los resultados exijan su identificación, previamente se le solicitará la autorización correspondiente.
Dudas, aclaraciones y actualización	<p>El participante tendrá derecho a recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y su tratamiento.</p> <p>Asimismo, durante el presente estudio le proporcionaremos información actualizada sobre su estado de salud para que esté en posibilidad de decidir si continua participando.</p> <p>Es importante que sepa que retirar su participación no afectará su atención en el hospital.</p>

Consentimiento

Por este medio manifiesto mi satisfacción con la información recibida y, consciente de las especificaciones y en qué consiste la investigación descrita en este documento, sus beneficios, riesgos y consecuencias, **otorgo mi consentimiento para incorporarme a ella, asumiendo el compromiso de (1) asistir puntualmente a las citas que se me indiquen y (2) proporcionar verazmente la información de mi evolución en la forma y periodicidad que se requiera.**

Asimismo, entiendo que puedo retirarme de esta investigación voluntariamente en cualquier momento sin mayor requisito que la manifestación al investigador principal o a la Dirección Médica de este hospital.

Ciudad de México a ___ de _____ de ____.

Firma del paciente

Testigos

Nombre y firma

Nombre y firma

Domicilio:

Domicilio:

Relación con el paciente:

Relación con el paciente:

