



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN EL GROSOR  
MACULAR MEDIDO POR TOMOGRAFÍA DE  
COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES CON EDEMA  
MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN DE VENA  
CENTRAL DE LA RETINA O RAMA DE VENA CENTRAL  
DE LA RETINA TRATADOS CON RANIBIZUMAB  
INTRAVÍTREO DE ENERO DE 2013 A DICIEMBRE DE  
2016 EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA  
ESPECIALIDAD, PEMEX.**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:  
DRA. MARÍA YANELY PERALTA GÓMEZ

TUTOR DE TESIS  
DR. SALVADOR HUERTA VELÁZQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO DE 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.

**DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS****DIRECTORA HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD,  
PETRÓLEOS MEXICANOS****DR. JESÚS REYNA FIGUEROA****JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS  
MEXICANOS****DR. SALVADOR HUERTA VELAZQUEZ****TUTOR DE TESIS Y JEFE DE SERVICIO DE OFTALMOLOGIA DEL  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS  
MEXICANOS**

**AGRADECIMIENTOS:**

*A mis padres y dos hermanos, por su apoyo incondicional por muchos años, han sido el pilar y fuente de inspiración. ¡Este logro es de los cinco!*

*A mis maestros, por compartir su sabiduría, experiencia y muy buenos momentos durante estos tres años.*

**ÍNDICE**

TITULO .....	06
INTRODUCCIÓN .....	07
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	08
MARCO TEÓRICO .....	09
JUSTIFICACIÓN .....	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	26
HIPÓTESIS .....	26
OBJETIVO GENERAL .....	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	27
TIPO DE ESTUDIO .....	28
DISEÑO .....	28
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN	
MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	
DEFINICIÓN DE VARIABLES	
MATERIAL Y MÉTODOS	
RECURSOS Y LOGÍSTICA .....	32
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	33
RESULTADOS .....	34
DISCUSIÓN .....	39
CONCLUSIONES .....	43

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	44
ANEXOS .....	47

**TÍTULO:**

EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN EL GROSOR MACULAR MEDIDO POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES CON EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN DE VENA CENTRAL DE LA RETINA O RAMA DE VENA CENTRAL DE LA RETINA, TRATADOS CON RANIBIZUMAB INTRAVÍTREO DE ENERO DE 2013 A DICIEMBRE DE 2016 EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PEMEX.

## INTRODUCCIÓN

La oclusión venosa de la retina es una de las principales causas de ceguera en población en edad productiva, siendo el edema macular de sus principales complicaciones. Por años se han buscado alternativas para el tratamiento del edema macular, con el objetivo de restaurar la agudeza visual y el grosor macular normal. Ya existen reportes de estudios internacionales en los que utilizan antiangiogénico para el tratamiento de esta patología, sin embargo, existe poca literatura en población mexicana.

En el presente trabajo se realiza un análisis de los resultados anatómicos y funcionales posterior al tratamiento con ranibizumab para el edema macular secundario a oclusión venosa de la retina en paciente del Hospital Central Sur de Alta Especialidad-PEMEX.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El edema macular secundario a oclusión venosa de la retina es la segunda patología retiniana con afección importante de la agudeza visual, requiere un diagnóstico y tratamiento oportuno para mejorar el pronóstico del paciente. Ya se han realizado estudios extensos en otros países que han mostrado que con el tratamiento estandarizado de un ciclo de ranibizumab en estos pacientes, tiene beneficios tanto en la agudeza visual como en el grosor macular. En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad-PEMEX, se realizó un estudio durante el periodo de tiempo de enero de 2013 a diciembre de 2014, en el cual se evaluó la respuesta del edema macular secundario a oclusión venosa de la retina mediante tomografía de coherencia óptica y toma de la agudeza visual tanto al inicio y al final del tratamiento estandarizado con la aplicación de un ciclo de tres inyecciones de ranibizumab de manera mensual; sin embargo, tanto el periodo en el cual se realizó el estudio, así como la población incluida fueron limitados, por lo que, es necesario ampliar los datos estadísticos, para obtener resultados que sean representativos a la población mexicana en general.

## MARCO TEÓRICO

La oclusión venosa de la retina (OVR) se presenta como uno de los cuadros más dramáticos en oftalmología. Es sólo superada por la retinopatía diabética como causa vascular de la pérdida de la visión, y el efecto de esta condición, puede ser significativo en la agudeza visual y la calidad de vida<sup>1</sup>.

Factores de riesgo.

La OVR es probablemente el resultado de causas locales y sistémicas. Los mecanismos reales que producen el cuadro clínico de la OVR se pueden dividir a grandes rasgos en las condiciones que producen un bloqueo físico en el plano de la lámina cribosa, y aquellas condiciones en las que los factores hemodinámicos resultan en una obstrucción al flujo de sangre. Estos mecanismos probablemente coexisten en muchos pacientes con OVR<sup>1</sup>.

La OVR ocurre con mayor frecuencia en personas mayores de 50 años. La diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica, y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica son las enfermedades médicas subyacentes más frecuentemente asociado; sin embargo, su relación directa con la patogenia sigue siendo especulativa. Los pacientes con antecedentes de glaucoma tienen aproximadamente cinco veces más probabilidades de tener OVR, probablemente debido a alteraciones estructurales de la lámina cribosa inducida por la presión intraocular elevada, e incluso, el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede precipitar la obstrucción de la vena central de la retina<sup>2</sup>. Para las mujeres, el riesgo

disminuye con el uso de estrógeno después de la menopausia y aumenta con una velocidad de sedimentación globular superior<sup>1</sup>.

Fisiopatología.

La evaluación histopatológica demuestra una oclusión en o justo por detrás de la lámina cribosa. En este lugar, ciertos factores anatómicos predisponen a la vena central de la retina a la oclusión. En primer lugar, el lumen de la arteria central de la retina y la vena central de la retina son más estrechos de lo que son en el canal óptico orbitario y los vasos están unidos por una vaina adventicia común. En segundo lugar, la lámina cribosa es un “sieve-like”, que además de proporciona apoyo al nervio óptico, también limita la expansión y el desplazamiento del nervio óptico y los vasos dentro de ella<sup>1</sup>.

La OVR isquémica consta de un infarto hemorrágico de la retina que afecta principalmente a las capas retinianas internas. Pueden desarrollar neovascularización del iris y el ángulo de la cámara anterior; y con menor frecuencia, también puede ocurrir la neovascularización retiniana. Esta neovascularización está probablemente relacionada con la expresión no regulada de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en las células de la retina neurosensorial cuando se ven afectados por la hipoxia. Los cambios posteriores incluyen el engrosamiento de la retina y gliosis reactiva<sup>1</sup>.

Clasificación.

El reconocimiento de la gravedad de la oclusión es útil, principalmente en la predicción del resultado clínico. Cuando hay una disminución mínima o moderada de la perfusión retiniana

(menos de 50%), se denomina no isquémica o perfundida; cuando la falta de perfusión es significativa (mayor que 50%), se denomina isquémica. La cantidad de isquemia se determina mediante la angiografía retiniana con fluoresceína<sup>1</sup>.

Ambos tipos de OVR, isquémica y no isquémica, comparten hallazgos similares: venas retinianas tortuosas y dilatadas, y hemorragias de la retina en los cuatro cuadrantes. La distinción entre las dos variedades es importante, ya que ayuda al clínico en la predicción del riesgo de neovascularización posterior, el pronóstico visual, las probabilidades de mejoría visual y la decisión de los intervalos de seguimiento<sup>2</sup>.

#### Características clínicas.

- No isquémica:

Corresponde a 75-80% del total de los casos de oclusión<sup>2</sup>. En promedio, son pacientes 5 años más jóvenes respecto a la oclusión isquémica<sup>1</sup>.

Los pacientes manifiestan leve a moderada disminución de la agudeza visual, aunque puede variar de visión normal, disminución visual transitoria o a cuenta dedos. El reflejo rara vez revela un defecto aferente. En el fondo de ojo se observan hemorragias retinianas en punto o llama, edema de la papila, congestión y tortuosidad de las venas retinianas, y las lesiones algodinosas (Fig. 1). Cuando se disminuye la visión, generalmente es el resultado de hemorragia vítrea o edema macular. La neovascularización del segmento anterior o posterior es rara (menos de 2% de incidencia), aunque la progresión de una obstrucción inicialmente no isquémica a la variedad isquémica es bastante común<sup>2</sup>.

El curso natural es relativamente benigno, excepto en aquellos que llegan a desarrollar isquemia. Las hemorragias y la congestión vascular se resuelven gradualmente durante varios meses. La mayoría de los pacientes tendrá una agudeza visual final de 20/40 o mejor<sup>1</sup>.

- Isquémica:

Representa el 20-25% de todos los casos de OVR. Se presenta de manera aguda, con una marcada disminución de la agudeza visual, la cual oscila entre 20/200, hasta movimiento de manos, el defecto pupilar aferente es típico, se puede producir dolor, si se ha desarrollado glaucoma neovascular. El fondo de ojo se caracteriza por extensas hemorragias de la retina centradas en el polo posterior, pueden ser tan extensas que bloquea la visualización detallada de la retina; la papila generalmente tiene edema, las venas están dilatadas y tortuosas, puede presentar múltiples manchas algodonosas (Fig. 2). El edema macular es a menudo grave, pero puede estar oculto por la hemorragia. La incidencia de la neovascularización del segmento anterior es del 60% o superior y se ha documentado 9 semanas después de la aparición. La neovascularización del ángulo y glaucoma neovascular pueden ocurrir dentro de los 3 meses de inicio de la enfermedad (glaucoma de los 90 días), y puede resultar en una presión elevada. La neovascularización del disco óptico y neovascularización retiniana son menos comunes<sup>2</sup>.

El pronóstico visual es generalmente pobre, y se produce debido a edema macular, isquemia, hemorragia (retina o vítreo), o una combinación de todos estos<sup>1</sup>. El grado y la velocidad de recuperación de la retina probablemente depende en cierta medida de la

rapidez con que se forman vasos colaterales, y cómo estos mecanismos compensatorios restaurar el flujo de salida normal<sup>1</sup>.

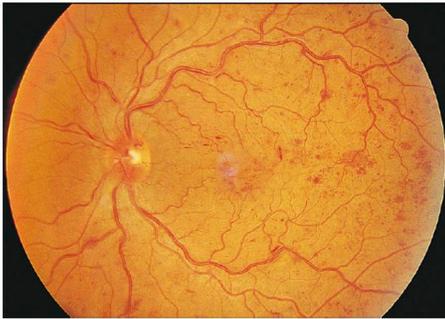


Fig. 1. OVCR no isquémica, se observan hemorragias retinales difusas, edema de la cabeza del nervio óptico, dilatación y tortuosidad venosa y una lesión algodonsa<sup>2</sup>.



Fig. 2. OVCR isquémica. Se observan hemorragias retinales extensas, dilatación y tortuosidad de venosa y lesiones algodonsas dispersas<sup>2</sup>.

## Diagnóstico.

- Angiografía retiniana con fluoresceína (FAR):

Es la prueba auxiliar más útil para la evaluación de las complicaciones más comunes de la OVR, la neovascularización del segmento anterior y edema macular<sup>2</sup>.

No isquémica: El patrón angiográfico puede mostrar un tiempo de tránsito venoso prolongado. La dilatación de la circulación venosa de la retina, la tinción leve de las paredes de las venas, y grados variables de edema de papila y macula puede estar presente (Fig. 3). La falta de perfusión capilar no es una característica frecuente, ni la neovascularización<sup>1</sup>.

Isquémica: La apariencia angiográfica es muy variable, dependiendo de la extensión de la recuperación. Los hallazgos en la fase aguda son: congestión venosa y capilar, microaneurismas, hemorragias en llama, fluorescencia extravascular irregular, falta de perfusión capilar, y pueden persistir indefinidamente (Fig. 4). Los vasos colaterales, si están presentes, pueden ser la única característica patognomónica<sup>1</sup>.

La fluorescencia en la mácula indica fuga capilar y edema; esto no sólo se relaciona con la importante pérdida visual inicial en la fase aguda, sino también puede llegar a resultar en cambios estructurales permanentes<sup>1</sup>.

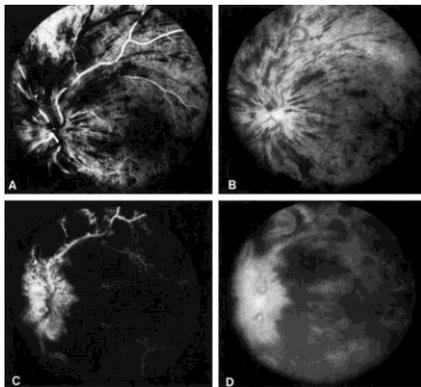


Fig. 3. A y B. OVCR no isquémica. C y D. Seis semanas más tarde con disminución de la visión, y glaucoma neovascular. El tipo de oclusión ahora es isquémica<sup>1</sup>.

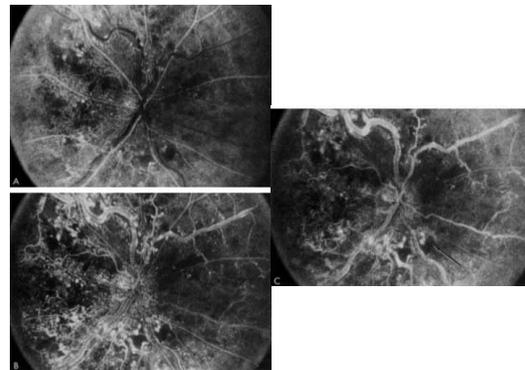


Fig. 4. OVCR isquémica. A. fase venosa temprana, capilares dilatados, fluorescencia de microaneurismas y áreas de fuga capilar; B. fase venosa media, retraso del retorno venoso y coalescencia de zonas de fluorescencia; C. fase venosa tardía, fluorescencia a lo largo de los márgenes de la vena y áreas dispersas de isquemia<sup>1</sup>.

Una región avascular de más de 10 diámetros papilares tiene un alto riesgo para el desarrollo de la neovascularización (los estudios sugieren que debe clasificarse como isquémica<sup>2</sup>), mientras que un área de no perfusión capilar menor a 5 diámetros papilares tiene un riesgo muy bajo de la neovascularización. La FAR identifica los neovasos por su fuga del colorante angiográfico<sup>6</sup>.

- Tomografía de coherencia óptica (OCT):

Es un instrumento óptico de precisión asistida por un ordenador que genera imágenes de cortes transversales (tomografías) de las estructuras oculares con una resolución axial cerca de 10 micras. La tecnología se basa en la interferometría de baja coherencia para generar las imágenes. Un haz de luz cercano al infrarrojo (820 nm) de baja coherencia se dirige hacia el tejido diana; la magnitud y la ubicación relativa de la luz retrodispersada de microestructuras del tejido son interpretados por la OCT para generar una imagen. La imagen generada se basa en las propiedades ópticas de las microestructuras presentes en el tejido<sup>4</sup>.

La imagen final de la OCT se presenta utilizando un mapa de colores falsos que corresponden a la detección de los niveles de retrodispersion de la luz incidente. Las señales de alta reflectividad están representadas por los colores blanco y rojo, mientras que las señales de baja reflectividad están representadas por los colores negro y azul. La dispersión por cataratas, hemorragia vítrea y edema de la córnea, produce una reducción de la intensidad de la imagen; Sin embargo, no se degrada la calidad, excepto en los casos de opacidad severa<sup>4</sup>. La OCT es un estudio útil en la cuantificación y el seguimiento de edema macular en pacientes con OVR<sup>2</sup>.

En las Fig. 5 y 6, podremos observar una línea de exploración a través de la mácula que muestra engrosamiento difuso con espacios hiporreflectivos dentro de las capas externas de la retina consistentes con edema macular quístico. También puede observarse un poco de líquido subretiniano, que probablemente es secundario a un exceso de líquido intrarretiniano “desbordado” en dicho espacio<sup>3</sup>.

Las ventajas de la OCT incluyen una alta reproducibilidad y precisión; es más sensible en la evaluación de pequeños cambios en el grosor retiniano que el examen con lámpara de hendidura. La FAR muestra la pérdida vascular, pero no proporciona una evaluación cuantitativa. Por lo tanto, los pacientes pueden presentar pérdida de la visión con un incremento en el espesor de la retina en ausencia de fuga vascular detectable por FAR. Las mediciones de la OCT del grosor macular tienden a correlacionarse con la agudeza visual en pacientes con edema macular, aunque siempre en función de la cronicidad<sup>4</sup>.

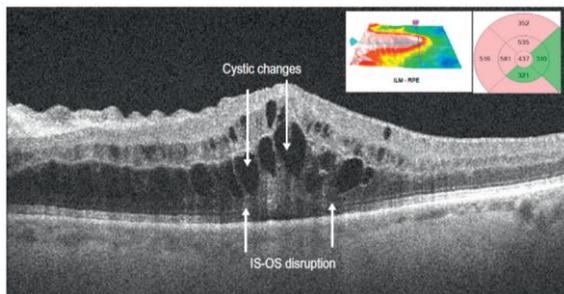


Fig. 5. Se observa engrosamiento intrarretiniano. cambios quísticos que abarcan múltiples capas de la retina. Hay algo de líquido subretiniano<sup>3</sup>.

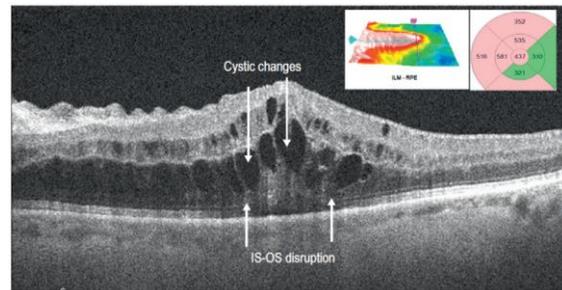


Fig. 6. El mismo paciente después del tratamiento con antiangiogénico<sup>3</sup>.

- Pruebas y exámenes adicionales:

Se debe realizar una evaluación médica general, con monitorización de la presión arterial y estudios de laboratorio que incluya biometría hemática, prueba de tolerancia a la glucosa, perfil lipídico, electroforesis de proteínas séricas, perfil bioquímico, y serología de sífilis. Si existe una historia de diátesis de coagulación sistémica, puede considerarse realizarse pruebas hematológicas. Los niveles elevados de homocisteína también se han asociado con el desarrollo de la enfermedad oclusiva vascular retiniana<sup>2</sup>.

No se espera que el diagnóstico y el tratamiento de una enfermedad asociada mejore el resultado visual en el ojo afectado, pero pueden ayudar a prevenir la obstrucción posterior en el ojo contralateral<sup>2</sup>.

#### Tratamiento.

El tratamiento de referencia de la OVR (de rama o de vena central) se basaba en los resultados de dos estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados iniciados por el NEI (National Eye Institute) en la década de 1970. Uno denominado BVOS (Estudio de la Oclusión de Rama Venosa) y CVOS (Estudio de la Oclusión de Vena Central) respectivamente, estos estudios han evaluado la historia natural y ha demostrado la efectividad de varios tratamientos dirigidos para disminuir el edema macular, mejorar la visión, y disminución de la neovascularización<sup>7</sup>.

El BVOS sugiere la observación durante 3 meses para la resolución espontánea del edema macular y la mejoría de la visión. Permitiendo a su vez, la compensación de cualquier hemorragia intrarretiniana en el centro de la fovea que podrían contribuir a la pérdida de la visión. Posteriormente, se realiza una FAR para determinar el estado de la perfusión de la mácula, si se observa perfusión y fuga de los vasos en la mácula, se recomienda aplicación de láser en patrón de rejilla. En concreto, el BVOS mostró que, por 3 años, el 63% de los ojos tratados con láser en patrón de rejilla ganó cerca de 2 líneas de visión en comparación con el 36% de los ojos no tratados. Sin embargo, la ganancia visual media de agudeza visual para el grupo tratado fue de solamente 1 línea de visión en comparación con los ojos no tratados<sup>7</sup>.

El CVOS clasifico la OVR en no isquémica (menos de 10 diámetros de disco de isquemia retiniana) e isquémica (mayor de 10 diámetros de disco de isquemia retiniana) basado en las características angiográficas de fluoresceína<sup>7</sup>. Sin embargo, sus resultados no fueron significativamente estadísticos en cuanto al tratamiento.

- Laser:

El láser en patrón de rejilla se realiza con un láser de argón azul-verde con un punto de quemadura medio de 50-100 micras de diámetro, a 0,1 segundos de duración, en la zona de fuga angiográfica y fuera de la zona avascular foveal. Teóricamente el láser estimula las células epiteliales del pigmento de la retina para reabsorber fluidos de la retina edematosa y permite una mayor difusión de oxígeno a partir de la coriocapilar a las capas internas la retina. El aumento de la concentración de oxígeno puede permitir la constricción vascular retiniana y así limitar el edema vasogénico<sup>7</sup>.

El BVOS demostró el beneficio del láser en patrón de rejilla en los ojos que se habían desarrollado neovascularización retiniana. Sin embargo, en los ojos tratados con láser profiláctico para la retina isquémica tuvieron una incidencia de neovascularización retiniana de 20% comparado con 40% en el grupo que no recibió tratamiento. Por tanto, la BVOS ha defendido el uso de fotocoagulación con láser sólo después de que la neovascularización de la retina se manifieste clínicamente con el fin de prevenir hemorragia vítrea, reduciendo la incidencia en un 60% en los ojos sin tratar a 36% en los ojos tratados<sup>7</sup>.

Actualmente, junto con la FAR, la OCT se utiliza para seguimiento del edema macular con el tiempo, y si se observa edema persistente, el láser en patrón de rejilla adicional se puede considerar<sup>7</sup>.

El CVOS demostró que el láser en patrón de rejilla no fue eficaz para mejorar la visión en ojos con edema macular no isquémico. Aunque el edema macular se resolvió en casi el 30% de los ojos tratados en comparación con el 0% de los ojos no tratados a 1 año, con una agudeza visual media de 20/200 para los ojos tratados y 20/160 para los no tratados en 3 años. Por lo que, recomienda que, para los casos de no perfusión, era mejor retrasar el láser hasta la aparición de la neovascularización, en lugar de realizar un tratamiento profiláctico<sup>7</sup>.

- Triamcinolona:

Los estudios experimentales han demostrado que los corticoesteroides inyectados por vía intravítrea, tales como acetato de triamcinolona, contrarrestan y limitan los efectos de los mediadores inflamatorios intraoculares vasogénicos, como el VEGF, por lo tanto, ayudan a estabilizar la barrera hematorretiniana y disminuyen la permeabilidad vascular. Las pequeñas series de casos retrospectivos y prospectivos intervencionistas han demostrado la eficacia de acetato de triamcinolona intravítrea a dosis de 4 mg/ml en la disminución del edema macular y la mejora de la agudeza visual después de OVR<sup>7</sup>.

La semivida media de triamcinolona intravítrea es de aproximadamente 19 días, con una concentración medible de 3 meses de duración. La semivida media es incluso más corta para los ojos vitrectomizados, de aproximadamente 3 días<sup>7</sup>.

Se ha demostrado en varios pequeños estudios de cohorte, que la mayoría de los ojos con OVR tuvieron ganancia significativa de la agudeza visual dentro de unos meses con una inyección intravítrea de triamcinolona. Los ojos sin isquemia retiniana tenían mejores resultados que aquellos con isquemia retiniana. El edema macular también mejoró notablemente a los pocos meses de la inyección en muchos de los casos con OVR, y en un estudio, esta mejora fue similar para las oclusiones isquémicos y no isquémicos. Sin embargo, por 6 meses, el efecto del tratamiento se había desvanecido en muchos ojos, y la visión y el edema macular progresivamente fue peor<sup>7</sup>.

- Antiangiogénico:

El VEGF, se describió de manera independiente, en 1983 por Senger, denominándolo "Factor de Permeabilidad de Tumor Vascular (VPF)"; y en 1989 Ferrara y Henzel, lo denominaron "Proteína de Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF)". Aiello confirmó que los niveles de VEGF en el líquido ocular se correlacionaban con la neovascularización secundaria a retinopatía diabética y la oclusión venosa de la retina isquémica<sup>7</sup>. Desde el descubrimiento inicial del gen VEGF (ahora conocido como VEGF-A), varios genes adicionales estrechamente relacionados se han identificado, incluyendo VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, y PIGF (factor de crecimiento placentario)<sup>7</sup>.

Sin embargo, el papel de estos genes en la angiogénesis parece ser más limitada. El VEGF-A de señalización, representa el paso crítico limitante de la velocidad tanto de la angiogénesis normal y patológica. Esta localizado en el cromosoma 6p21.3, consiste en

ocho exones y siete intrones. El ARNm de transcripción codifica al menos seis isoformas de proteínas diferentes: 121, 145, 165, 183, 189, y 206 aminoácidos de longitud<sup>7</sup>.

Estas diferentes isoformas varían en su afinidad por la heparina de unión, y por lo tanto en su afinidad por la matriz extracelular. Las isoformas grandes (como VEGF-189 y VEGF-206), se unen a la heparina con alta afinidad, por lo tanto, son secuestradas casi completamente en la matriz extracelular. La isoforma más pequeña (VEGF-121), no se une a la heparina y es libremente difusible; la isoforma VEGF-165 se encuentra en algún punto intermedio<sup>7</sup>. Se cree que VEGF-165 representar el mejor comportamiento entre la biodisponibilidad y potencia biológica. De hecho, es la isoforma predominante y el mediador primario de la neovascularización en el ojo<sup>7</sup>.

Todas las isoformas del VEGF contienen un sitio de escisión de la plasmina, la escisión en este sitio crea una forma bioactiva libremente difusible de VEGF de 110-kDa, por lo tanto, la proteólisis extracelular mediada por plasmina puede ser un importante regulador de biodisponibilidad<sup>7</sup>.

El gatillo primario de la expresión génica de VEGF-A en el ojo es la hipoxia. Al igual que el gen de la eritropoyetina, el gen de VEGF-A contiene una secuencia 5'enhancer que se une al factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1). HIF-1, un factor básico de transcripción hélice-bucle-hélice, y es clave en las respuestas hipóxicas en la célula, y es el principal mediador de la expresión génica inducida por hipoxia de VEGF-A<sup>7</sup>.

El VEGF se une a tres receptores tirosina quinasas estrechamente relacionadas, VEGFR-1, VEGFR-2, y VEGFR-3. VEGFR-1 (también conocida como Flt-1) fue el primer receptor VEGF identificado, pero su papel no se conoce por completo. VEGFR-1 tiene la más alta afinidad de receptor de los tres, y su principal función puede ser la de actuar durante el desarrollo embrionario como un "señuelo" secuestrando VEGF, evitando de este modo la activación de VEGFR-2. En los adultos, VEGFR-3 se expresa sólo en las células endoteliales linfáticas y parece desempeñar un papel clave en la linfangiogénesis. VEGFR-2 (también conocido como Flk-1 o KDR) es el principal mediador de los efectos patológicos de VEGF en el ojo. La unión del ligando de VEGF a VEGFR-2 da como resultado la dimerización y la autofosforilación del receptor, seguido por la fosforilación de numerosas proteínas implicadas en la transducción de señales celulares, tales como la fosfolipasa C, PI3-quinasa, proteína activadora de GTPasa ras, y proteínas de la familia src.

VEGF ejerce múltiples efectos sobre las células endoteliales, en relación con su función como un factor pro-angiogénico. Estos incluyen la estimulación de la proliferación celular, la invasión, la migración, y la mejora de la supervivencia celular. Se cree que la pérdida vascular facilitar la angiogénesis debido a la fuga de proteínas plasmáticas y fibrina, creando un entorno similar a un gel propicio para el crecimiento de células endoteliales y la migración. El aumento de la permeabilidad es el resultado tanto de la vasodilatación y de un desacoplamiento de las uniones estrechas endoteliales, y parece estar mediada, al menos en parte, a través de la vía del óxido nítrico sintetasa (NOS), lo que puede explicar por qué se ha observado hipertensión en algunos pacientes tratados con inhibidores del VEGF.

En junio de 2006, el ranibizumab (Lucentis) se convirtió en el segundo inhibidor de VEGF aprobado por la FDA para su uso en el tratamiento de la NVC secundaria a la degeneración macular relacionada con la edad.

Ranibizumab es un fragmento humanizado, por afinidad madurada Fab de un anticuerpo monoclonal murino dirigido contra VEGF-A humano. Es un inhibidor potente, no selectivo de todas las isoformas de VEGF-A y los productos proteolíticos bioactivos.

Ranibizumab se ha creado a partir de un anticuerpo de tamaño completo (bevacizumab) desarrollado previamente como un agente anti-cáncer. Se consideró que un anticuerpo de tamaño completo sería incapaz de penetrar eficazmente a la retina interna y la coroides, como se sugiere en un estudio histológico del anticuerpo Herceptin.

Debido a que ranibizumab le falta la región Fc, se considera que será menos probable que incite una respuesta inmune, ya que no se puede unir a los receptores del complemento C1q gamma o Fc.

La técnica para la aplicación intravítrea del antiangiogénico consiste en aplicar anestesia tópica, asepsia y antisepsia de la región periocular, colocación de opsite y blefaróstato, con un hisopo desplazar la conjuntiva, administrar 0.05ml de antiangiogénico a 4.0mm del limbo en pacientes faquicos y a 3.5mm del limbo en pacientes pseudofacos, hemostasia, y aplicación de antibiótico tópico (Fig. 7).

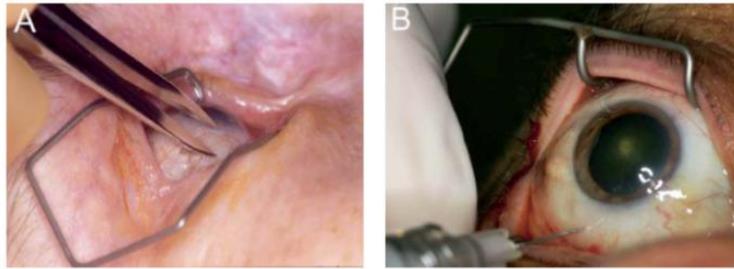


Fig. 7. Administración de antiangiogénico, A. Medición a 3.5mm del limbo corneoscleral para la aplicación, B. Inyección intravítrea<sup>7</sup>.

- Vitrectomía:

Se han sugerido múltiples tratamientos quirúrgicos para la OVR con evidencia limitada de la efectividad, cada estrategia tiene por objeto mejorar el flujo vascular en la retina. La cirugía vítrea se realiza de forma rutinaria para tratar las secuelas de la OVR, incluyendo la hemorragia vítrea no reabsorbida y la proliferación fibrovascular extensa<sup>7</sup>.

Mediante la vitrectomía pars plana se elimina la hialoides posterior para aliviar el potencial de tracción vitreomacular y mejorar la oxigenación del segmento posterior, con y sin taponamiento de gas se ha demostrado en pequeñas series de casos que mejora la agudeza visual y reduce el edema macular evidente en el examen oftalmológico y por angiografía con fluoresceína<sup>7</sup>.

## JUSTIFICACIÓN:

El edema macular secundario a OVR es una patología de presentación aguda y que condiciona una disminución significativa de la agudeza visual, requiere de un tratamiento oportuno, para evitar secuelas visuales graves y complicaciones a largo plazo. Actualmente existen varios tratamientos para tratar esta patología, algunos con resultados prometedores como el ranibizumab. En la literatura mundial ya existen reportes de los beneficios del tratamiento con este antiangiogénico en paciente con edema macular secundario a OVR, sin embargo, no hay reportes de sus efectos en paciente mexicanos, considerando que somos una población con una alta incidencia de factores de riesgo sistémicos y locales.

Durante el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2014, se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX; en el cual se evaluó la respuesta del edema macular secundario a OVR mediante el estudio de tomografía de coherencia óptica y toma de la agudeza visual tanto al inicio y al final del tratamiento estandarizado con la aplicación de un ciclo de tres inyecciones de ranibizumab de manera mensual; sin embargo, tanto el periodo en el cual se realizó el estudio, así como el número de pacientes que se incluyeron, fueron limitados; por lo que, por medio de la continuación de esta investigación nos permite ampliar los datos y por tanto obtener valores estadísticos significativos con trascendencia en la población mexicana.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Los pacientes con edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina o rama de vena central de la retina que se tratan con un ciclo de ranibizumab (3 inyecciones) mostrarán una disminución del grosor macular y mejoría en la agudeza visual?

**HIPÓTESIS:**

Si el ranibizumab contrarresta los factores de permeabilidad vascular presentes en la oclusión venosa de la retina, los pacientes tratados con 3 inyecciones de este antiangiogénico, mostrará disminución en el grosor macular (evidenciado por OCT) y proporcionalmente mejoría en la agudeza visual.

**OBJETIVO GENERAL.**

Evaluar los cambios en el grosor macular central, medido por tomografía de coherencia óptica, al inicio y al final del tratamiento estandarizado con un ciclo de ranibizumab intravítreo.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- a) Evaluar la respuesta funcional a través de la agudeza visual, al inicio y al final del tratamiento.
- b) Conocer la incidencia del edema macular secundario a OVR, tipo de oclusión más frecuente (central o de rama) y el ojo más afectado en un periodo de tiempo de 4 años.
- c) Registrar datos demográficos (edad, sexo, comorbilidades) de los pacientes con edema macular secundario a OVR.
- d) Correlacionar nuestros resultados con el estudio realizado previamente y con estudios internacionales.

**TIPO DE ESTUDIO.**

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, de 60 meses de duración, realizado en el Servicio de Oftalmología, en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex.

**DISEÑO.****Definición del universo.**

Usuarios del Servicio de Oftalmología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad con diagnóstico de edema macular secundario a oclusión venosa de la retina en el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2016.

**Criterios de inclusión y exclusión.****Inclusión:**

- **Pacientes con diagnóstico de edema macular secundario a oclusión venosa de retina medido por OCT y a los cuales se les aplicó el tratamiento estándar de ranibizumab intravítreo en un ciclo de tres inyecciones.**
- **Mayores de 18 años.**
- **Usuarios del Servicio de Oftalmología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX de enero de 2013 a diciembre de 2016.**
- **Pacientes que hayan aceptado y firmado el consentimiento informado de privacidad y manejo de datos para entrar a protocolo de investigación.**

**Exclusión:**

- **Pacientes que no hayan dado continuidad a la aplicación del ciclo de Ranibizumab.**
- **Pacientes menores de 18 años.**
- **Paciente que no cuenten con estudio de OCT antes y después a la aplicación de ciclo de Ranibizumab.**
- **Pacientes que no acepten y no firmen consentimiento informado de privacidad y manejo de datos para entrar a protocolo de investigación.**

**Métodos de selección de la muestra.**

Todos los pacientes con diagnóstico de edema macular secundario a oclusión venosa de retina en el periodo comprendido de enero de 2013 a diciembre de 2016, que fueron sometidos al tratamiento estándar de esta patología, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. La información se obtendrá del expediente electrónico tomando en cuenta el grosor central macular medido por OCT en la primera visita y posterior al ciclo de ranibizumab intravítreo, además de la agudeza visual en la primera visita y posterior a la última inyección del ciclo.

**Definición de variable.**

Variable	Dependiente/	
	Independiente	Cuantitativa/Cualitativa
<b>Inyección de ranibizumab</b>	Independiente	Cuantitativa discreta
<b>Grosor macular central</b>	Dependiente	Cuantitativa continua
<b>Agudeza visual</b>	Dependiente	Cuantitativa continua
<b>Edad</b>	Independiente	Cuantitativa continua
<b>Sexo</b>	Independiente	Cualitativa nominal
<b>Tipo de oclusión</b>	Independiente	Cualitativa nominal
<b>Ojo afectado</b>	Independiente	Cualitativa nominal
<b>Tratamiento coadyuvante</b>	Independiente	Cualitativa nominal
<b>Comorbilidades</b>	Independiente	Cualitativa nominal

**Material y métodos.**

Se obtendrá del expediente clínico electrónico, la información de los pacientes con edema macular secundario a OVR, que se sometieron a tratamiento estándar con un ciclo de ranibizumab, en el periodo comprendido entre enero de 2013 a diciembre de 2016; se analizarán los valores de grosor macular central medido por OCT en la primera visita y posterior al ciclo de ranibizumab intravítreo, así como la agudeza visual en la primera visita y posterior a la última inyección del ciclo.

Se obtuvieron medidas de tendencia central para determinar las características demográficas de los pacientes y se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics 22.0, mediante la prueba t-Student, para comprar el grosor macular central y agudeza visual antes y al final del tratamiento.

## **RECURSOS Y LOGISTICA.**

Recursos Humanos: Médico residente de tercer año de Oftalmología, responsable de la investigación.

Recursos materiales: Expediente clínico, Programa Estadístico IBM SPSS Statistics 22.0.

Logística: Se contó con una base de datos con información que se obtuvo del expediente electrónico, de los pacientes sometidos al tratamiento estándar de edema macular secundario a oclusión venosa de retina, en el periodo comprendido entre enero de 2013 a diciembre de 2016, tomando en cuenta el grosor macular central medido por OCT y la agudeza visual en la primera visita y posterior al ciclo de ranibizumab intravítreo. Se obtuvieron, además datos demográficos de los pacientes (edad, enfermedad local o sistémica, sexo, ojo tratado y si tuvo oclusión de vena central o rama).

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El estudio se llevó a cabo según los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Toda la información obtenida se utilizó solo con los fines ya descritos en este protocolo de tesis, a la cual solo podrán tener acceso los participantes de esta investigación. A todos los pacientes se les solicitó su consentimiento informado para participar en el estudio, según la NOM 168 y a las normas de la Institución (PEMEX).

Debido a que este es un estudio observacional, no hubo procedimientos terapéuticos o diagnósticos adicionales, ni riesgos agregados para el paciente de los propios del tratamiento estándar establecido y por los cuales firmó un consentimiento informado, aceptando.

Los datos obtenidos durante el estudio solo fueron manejados por los autores, de tal manera que se mantuvieron bajo resguardo durante el tiempo que duró el estudio y posteriormente los datos fueron destruidos para evitar mal uso de ellos, en caso de que alguna persona ajena a este protocolo de investigación solicite revisar los resultados, deberá pasar su solicitud a través del comité de ética de esta unidad, ser aprobado por ellos y por los autores de este proyecto.

Las únicas personas que podrán tener acceso a los datos son:

Dr. Salvador Huerta Velázquez, Dra. María Yanelly Peralta Gómez.

## RESULTADOS.

En el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2016 se hizo un análisis en el expediente clínico electrónico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, para obtener los datos de los pacientes con diagnóstico de oclusión de rama o vena central de la retina. Se obtuvo información de 60 ojos de 60 pacientes, se excluyeron 43 de acuerdo a los criterios de exclusión (grafico 1), incluyendo únicamente 17 ojos (tabla 1).

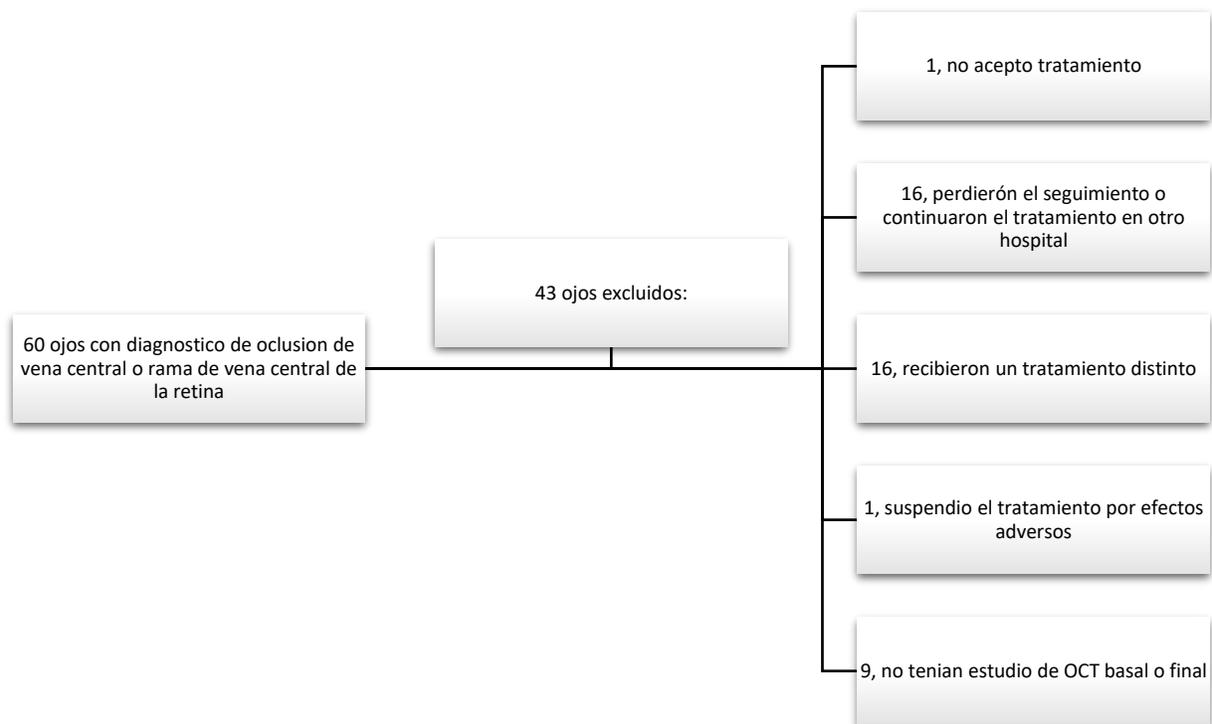


Grafico 1. Pacientes excluidos del estudio

De los pacientes incluidos, el paciente de menor edad tenía 55 años y 91 el de mayor edad, 14 (82%) tenían más de 60 años y 3 pacientes (18%) menos de 60 años con una media de 70.14 años, 9 pacientes (53%) eran del sexo masculino y 8 pacientes (47%) del sexo femenino. De los 17 ojos, en 6 (41.2%) el ojo afectado fue el derecho y en 11 pacientes (58.8%) fue el izquierdo, en 6 casos (35.6%) se trató de oclusión de rama y en 11 casos (64.7%) de vena central de la retina.

De todos los pacientes, 11 pacientes (64.7%) únicamente recibieron el tratamiento establecido de un ciclo de 3 inyecciones de ranibizumab, 5 pacientes (29.4%) recibieron panfotocoagulación de manera sincrónica con el tratamiento antiangiogénico por presentar datos de neovascularización y 1 paciente (5.9%) se sometió a vitrectomía antes de recibir el ciclo con ranibizumab, por presentar hemorragia vítrea.

En cuanto a las comorbilidades sistémicas, 4 paciente (23.5%) tenían diabetes mellitus tipo 2 controlada, 9 pacientes (52.9%) tenían hipertensión arterial sistémica, 2 pacientes (11.8) tenían cardiopatías y 5 pacientes (29.4%) tenían dislipidemia. En relación a comorbilidades oculares, únicamente 1 paciente (5.9%) tenía antecedente de un evento oclusivo venoso en el mismo ojo estudiado y 5 pacientes (29.4%) tenían glaucoma en control.

		<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Moda</b>
<b>Edad</b>	- 18% < de 60 años - 82% > de 60 años	70.14 años (SD ± 9.2)	71 años	65 años
<b>Sexo</b>	- 47% femenino - 53% masculino			
<b>Diagnostico</b>	- 35.6% ORVCR - 64.4% OVCR			
<b>Lateralidad</b>	- 41.2% OD - 58.8% OI			
<b>AV basal (cartilla de Snellen)</b>		20/60 (-0.49 log MAR) (SD ± 1.33 log MAR)	20/200 (-1.00 log MAR)	CD (-2.00 log MAR)
<b>AV post-tratamiento</b>	- 41% mejoría de la AV > 3 líneas - 59% mejoría de la AV < 3 líneas	20/40 (-0.29 log MAR) (SD ± 1.32 log MAR)	20/80 (-0.6 log MAR)	CD (-2.00 log MAR)
<b>Grosor macular basal</b>		572.11 micras (SD ± 203.60)	186 micras	
<b>Grosor macular post-tratamiento</b>		273 micras (SD ± 172.16)	176 micras	150 micras
<b>Tratamiento coadyuvante</b>	- 64.7% ninguno - 29.4% PFC - 5.9% vitrectomía			
<b>Comorbilidades sistémicas</b>	- 52.9% HAS - 29.4% dislipidemia - 23.5% DM tipo 2 - 11.8% cardiopatías			
<b>Comorbilidades oftalmológicas</b>	- 29.4% glaucoma - 5.9% otra oclusión venosa			

OD, ojo derecho. OI, ojo izquierdo. ORVCR, oclusión de rama de vena central de la retina. OVCR, oclusión de vena central de la retina. AV, agudeza visual. SD, desviación estándar. PFC, panfotocoagulación. HAS, hipertensión arterial sistémica. DM, diabetes mellitus.

Tabla 1. Datos epidemiológicos, agudeza visual y grosor macular

La agudeza visual fue valorada con la cartilla de Snellen y convertida a la escala de log MAR. La agudeza visual basal media fue de 20/60 (-0.49 log MAR), siendo la mejor agudeza visual basal de 20/30 (-0.18 log MAR) y la peor agudeza visual basal de cuenta dedos (-2.0 log MAR). La agudeza visual media posterior al tratamiento fue de 20/40 (-0.29 log MAR),

siendo la mejor agudeza visual final de 20/20 (0 log MAR) y la peor agudeza visual final de percepción de luz (-3.0 log MAR). Se analizó la agudeza visual basal y la agudeza visual posterior al tratamiento con la prueba de T-Student, mostrando que la mejoría visual no tiene significancia estadística, con una  $p = 0.66$  e intervalo de confianza de 95% (tabla 2).

Estadísticas de grupo				
Out	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
AV1 antes	17	.4906	1.33030	.32265
depues	17	.2906	1.32758	.32198

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
AV1	Se asumen varianzas iguales	.444	.510	.439	32	.664	.20000	.45582	-.72848	1.12848
	No se asumen varianzas iguales			.439	32.000	.664	.20000	.45582	-.72848	1.12848

Tabla 2. Análisis estadístico de la agudeza visual

El grosor macular central fue medido con tomografía de coherencia óptica dominio tiempo. La media de grosor macular central basal fue de 572.11 micras, 239 micras (pero con quistes y liquido intrarretiniano) fue el mínimo grosor macular central basal y 918 micras el máximo grosor macular central basal. La media de grosor macular central posterior al tratamiento fue de 272 micras, el mínimo grosor macular central final fue de 150 micras y el máximo grosor macular central final fue de 770 micras. Se analizó el grosor macular central inicial y posterior al tratamiento con la prueba de T-Student, mostrando que la disminución en el grosor macular tiene significancia estadística, con una  $p < 0.001$  e intervalo de confianza de 95% (tabla 3).

**Estadísticas de grupo**

Out	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EM antes	17	572.1176	203.60252	49.38086
depues	17	272.0000	172.16453	41.75603

**Prueba de muestras independientes**

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
EM Se asumen varianzas iguales	1.010	.322	4.641	32	.000	300.11765	64.66866	168.39189	431.84340
No se asumen varianzas iguales			4.641	31.140	.000	300.11765	64.66866	168.24910	431.98619

**Tabla 3. Análisis estadístico del grosor macular**

## DISCUSIÓN.

La oclusión vascular de los vasos retinianos representa la tercera causa de pérdida de la visión en pacientes adultos, siendo el edema macular y la neovascularización de las principales complicaciones. Sin embargo, con el advenimiento de los antiangiogénicos para el tratamiento del edema macular secundario a otras etiologías, ha abierto una opción para el tratamiento en casos oclusivos.

En este estudio se incluyeron a 17 pacientes, de los cuales el porcentaje entre hombres y mujeres fue muy homogéneo (53% vs 47% respectivamente), la edad de los pacientes fue en su mayoría mayores de 60 años (82%), el ojo izquierdo fue ligeramente más afectado que el derecho (41.2% vs 58.8% respectivamente) y fueron más casos con una oclusión de vena central de la retina (64.4%) que de oclusión de rama de vena central de la retina (35.6%).

La agudeza visual basal media fue de 20/60 (-0.49 log MAR) y posterior al tratamiento fue de 20/40 (-0.29 log MAR), mostrando una aparente mejoría de la funcionalidad, sin embargo, de los 17 pacientes únicamente 7 mostraron una mejoría mayor de 3 líneas de visión de la cartilla de Snellen y de ellos solo 4 mostraron una visión mejor que 20/40 (-0.3 log MAR). De acuerdo a estos resultados y al análisis con la prueba de T-Student, no hay significancia estadística en la ganancia de visión entre la agudeza visual basal y la agudeza visual al final del tratamiento ( $p = 0.66$  e intervalo de confianza de 95%).

En el estudio realizado previamente en el periodo de tiempo de enero de 2013 a diciembre de 2015, se reportó que la media de agudeza basal y final fue peor a la reportada en nuestro estudio (20/600 vs 20/200 respectivamente), y únicamente 2 paciente lograron mejoría visual superior a 20/40. Sin embargo, la ganancia de visión entre la agudeza visual basal y final tuvo significancia estadística con una  $p = 0.003$ .

El grosor macular central medio fue de 572.11 micras (SD  $\pm 203.60$  micras) antes de aplicar el tratamiento y de 272 micras (SD  $\pm 172.16$  micras) posterior al ciclo de inyecciones con ranibizumab, mostrando una mejoría significativa en el grosor macular. De los 17 pacientes, al término del tratamiento, 11 mostraron un grosor macular menor a 250 micras (considerado lo normal), 6 no lograron tener un grosor normal, pero presentaron una disminución considerable con respecto al valor basal y únicamente un paciente mostro un ligero aumento del grosor macular (de 239 micras a 276 micras). De acuerdo a estos resultados y al análisis estadístico con la prueba T-Student, hay significancia estadística en la mejoría del grosor macular entre el grosor basal y al grosor posterior al tratamiento ( $p < 0.001$  e intervalo de confianza de 95%).

En comparación con el estudio previo realizado de enero de 2013 a diciembre de 2015 en nuestro servicio, en nuestro estudio la media de grosor macular basal fue mayor, 572.11 micras, ya que en el estudio previo fue de 399.46 micras. El grosor macular final en ambos estudios fue similar, en nuestro estudio 251.92 micras y en el estudio previo 272 micras. 8 de los 13 paciente (61.53%) analizados en el estudio previo lograron un grosor macular normal, en comparación con 11 de 17 pacientes (64.70%) incluidos en nuestro estudio, siendo muy similares los porcentajes. Tomando en cuenta el grosor macular basal y final

de ambos estudios, es evidente una gran mejoría anatómica posterior al tratamiento, con una significancia estadística en ambos estudios ( $p < 0.001$  en nuestro estudio y  $p < 0.002$  en el estudio previo).

Los estudios BRAVO y CRUISE, son estudios multicéntricos y aleatorizados publicados en 2010, de pacientes con oclusión de rama venosa/vena central de la retina (respectivamente), en los cuales compararon tres grupos: 0.3mg de ranibizumab, 0.05mg de ranibizumab y placebo<sup>8</sup>. Los pacientes recibieron tratamiento mensual por 6 meses y PRN según criterios.

En BRAVO tanto la ganancia de letras como la reducción en el grosor macular fue evidente desde el 7mo día. Al final del estudio, la visión de  $\geq 20/40$  se observó en el 67.9% del grupo 1, 64.9% del grupo 2 y 41.7% del grupo 3; y respecto a la reducción del grosor macular fue de -337.3 micras en el grupo 1, -345.2 micras en el grupo 2 y -157.7 micras en el grupo 3<sup>9</sup>. En CRUISE también se observó ganancia de visión y disminución del grosor macular desde la semana 1. Al final del estudio, el 43.9% del grupo 1, 46.9% del grupo 2 y 20.8% del 3 tuvieron visión de  $\geq 20/40$ . En relación a la disminución del grosor macular, al final de estudio en el grupo 1 fue de -433.7 micras, en el grupo 2 de -452.3 micras y en el grupo 3 de -167.7 micras<sup>10</sup>.

Ambos estudios muestran resultados favorables tanto anatómicos como funcionales, sin embargo, hay que considerar que fueron estudios con una muestra de estudio grande y que el tiempo de tratamiento fue el doble, en comparación con nuestro estudio.

En relación a los tratamientos coadyuvantes, 5 paciente recibieron panfotocoagulación por tratarse de una oclusión de tipo isquémica, de los cuales, 4 lograron una ganancia de más de 3 líneas de visión y de ellos 2 alcanzaron una visión de 20/40 o mejor. Así como también 4 de estos pacientes alcanzaron un grosor macular central normal (menor a 250 micras). Únicamente un paciente amerito vitrectomía por presentar hemorragia vítrea previo al tratamiento, en este caso, posterior al tratamiento con el ciclo de antiangiogénico, no se logró ni mejoría de la visión ni del grosor macular.

En cuanto a las comorbilidades, la hipertensión arterial sistémica estaba presente en la mitad de los pacientes (52.9%), seguido de las dislipidemias presente en el 24.9%. Sin embargo, la presencia de comorbilidades sistémicas u oculares no tuvo significancia en la mejoría anatómica o funcional posterior al tratamiento.

La principal limitante del estudio es la población estudiada, ya que no es una muestra significativa, y en segundo lugar el tratamiento adyuvante aplicado, ya que desconocemos que tanta interferencia pudieron tener en los resultados finales.

## **CONCLUSIONES.**

El tratamiento con un ciclo de antiangiogénico en pacientes con edema macular secundario a oclusión de rama o vena central de la retina es efectivo para estabilizar el grosor macular, sin embargo, no mejora la función visual. Aunque nuestros resultados en la agudeza visual difieren de los resultados del estudio previo, debemos considerar que hay diferencias en la agudeza visual basal entre ambos estudios, lo que puede ser un factor importante. Ya existen estudios que evalúan las mismas variables en la misma patología en otros países, principalmente EUA, pero tomando en cuenta que la población mexicana posee características epidemiológicas particulares, es importante realizar estudios con una muestra de población más amplia.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Duane T.D; William Tasman; Edward A Jaegar. Duane's clinical ophthalmology. Lippincott on line. Philadelphia 1994; capitulo 15.
2. Yanoff & Duker. Ophthalmology. Mosby 3era Edición. China 2008; pág. 597-605.
3. Lawrence A.Y. Atlas de la retina. Elsevier Health Sciences Spain 1ra Edición. London 2011; pág. 393-400.
4. Arevalo J.F. Retinal Angiography and Optical Coherence Tomography, Springer 1era edición. USA 2009; pág. 217-222.
5. Holz & Spaide, Medical Retina. Focus on Retinal Imaging. Springer 1era edición. USA 2010; pág. 125-130.
6. Dithmar & Holz. Fluorescence Angiography in Ophthalmology, Springer 1era edición. Sudáfrica 2008; pág. 140-145.
7. Holz & Spaide. Medical Retina. Essentials in Ophthalmology. Springer 1era Edición. Berlín 2007; pág. 53-64, 147-160.
8. Figueroa MS, Ruiz JM. BRAVO and CRUISE: Ranibizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. Arch Soc Esp Oftalmol 2012; Vol 87; 46-53.
9. Campochiaro PA, et. al. Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. American Academy of Ophthalmology 2010; Vol 117; pág. 1102-1112.
10. Brown DM, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study. American Academy of Ophthalmology 2010; Vol 117; pág. 1124-1133.

## OFTALMOLOGÍA

11. Klein R, Klein BE, Moss SE, et. al. The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000, Vol 98; pág. 133-143.
12. Sperduto RD, et. al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion. *MEDLINE* 1998, Vol 105; pág. 765-771.
13. Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occlusion: pathogenesis, clinical features, and natural history. *Archives of Ophthalmology* 1980, Vol 48; pág. 2747-2752.
14. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 1994, Vol 42; pág. 109-132.
15. Agencia europea de medicamentos. On line, disponible en: [https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema\\_es](https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_es).
16. Lee H. Intravitreal triamcinolone as primary treatment of cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Journal of Retina* 2005, Vol 25; pág 551-555.
17. S/A. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *American Journal of Ophthalmology* 1984, Vol 98; pág 271– 82.
18. Sociedad española de retina y vítreo. Guía sobre el manejo de inyecciones intravítreas. On line, disponible en [https://www.serv.es/pdf/Guia\\_SERV\\_02.pdf](https://www.serv.es/pdf/Guia_SERV_02.pdf).
19. Rojas S, et. al. Retina y Vítreo. Asociación Mexicana de retina. Manual Moderno 2da edición. México 2012; pág. 272-277.
20. Huang P, et. al. A Meta-Analysis of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Remedy for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *PLOS ONE* 2013, Vol 8; pág. 824-854.
21. Ascaso FJ, et. al. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Macular Edema Secondary to Retinal Vascular Diseases. Hindawi Publishing Corporation. 2014, Vol 4; pág. 1-6.

**OFTALMOLOGÍA**

22. Brown DM, et. al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study. American Academy of Ophthalmology 2011, Vol 118; pág 1594-1602.
23. Vander JF, et. al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. Yearbook of Ophthalmology 2012; pág. 131-132.
24. Heier JS, et. al. Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions Long-term Follow-up in the HORIZON Trial. American Academy of Ophthalmology 2012, Vol 119; pág. 802-809.
25. Larsen MD, et. al. Individualized Ranibizumab Regimen Driven by Stabilization Criteria for Central Retinal Vein Occlusion Twelve-Month Results of the CRYSTAL Study. American Academy of Ophthalmology 2016, Vol 123; pág.1101-1111.
26. Tadayoni R, et. al. Individualized Stabilization CriteriaeDriven Ranibizumab versus Laser in Branch Retinal Vein Occlusion Six-Month Results of BRIGHTER. American Academy of Ophthalmology 2016, Vol 123; pág. 1332-1344.

### **Certificado de finalización**

La Oficina para Investigaciones Extrainstitucionales de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) certifica que **MARIA YANELY PERALTA GOMEZ** ha finalizado con éxito el curso de capacitación de NIH a través de Internet "Protección de los participantes humanos de la investigación".

Fecha de finalización: 03/15/2016

Número de certificación: 361905