

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD
HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN



***PATRONES DE AUTOFLUORESCENCIA DE FONDO DE OJO EN
OCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS***

Tesis para obtener el grado de especialista en: Oftalmología

DRA. SILVIA PAZ CAMACHO

Dr. Efraín Romo García

Cirujano Oftalmólogo con Alta Especialidad en Retina

Director de Tesis

Dr. Felipe de Jesús Peraza Garay

Doctor en ciencias

Asesor Estadístico

Dr. Édgar Dehesa López

Médico Internista con Sub-especialidad en Nefrología

Asesor Metodológico

Culiacán, Rosales; a 8 de Febrero de 2017.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD
HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN



***PATRONES DE AUTOFLUORESCENCIA DE FONDO DE OJO EN
OCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS***

Tesis para obtener el grado de especialista en: Oftalmología

DRA. SILVIA PAZ CAMACHO

Dr. Efraín Romo García

Cirujano Oftalmólogo con Alta Especialidad en Retina

Director de Tesis

Dr. Felipe de Jesús Peraza Garay

Doctor en ciencias

Asesor Estadístico

Dr. Édgar Dehesa López

Médico Internista con Sub-especialidad en Nefrología

Asesor Metodológico

Culiacán, Rosales; a 8 de Febrero de 2017.

Investigador Responsable
Dra. Silvia Paz Camacho
Residente de Oftalmología de Tercer año

Director de Investigación
Dr. Efraín Romo García
Cirujano Oftalmólogo con Alta Especialidad en Retina

Subdirector de Enseñanza
Dr. Carlos Fernando Corona Sapien

Jefe de Servicio Oftalmología
Dr. Efraín Romo García

Director de Tesis
Dr. Efraín Romo García
Cirujano Oftalmólogo con Alta Especialidad en Retina

Asesor Metodológico
Dr. Édgar Dehesa López
Médico Internista con Sub-especialidad en Nefrología

Asesor Estadístico
D.C. Felipe de Jesús Peraza Garay
Doctor en Ciencias

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	6
II. MARCO TEÓRICO.....	7
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
IV. JUSTIFICACIÓN.....	26
V. OBJETIVO GENERAL.....	27
VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	28
7.1 Diseño del estudio.....	28
7.2 Universo del estudio.....	28
7.3 Ubicación Espacio-Temporal.....	28
7.4 Criterios de inclusión.....	28
7.5 Criterios de exclusión	28
7.6 Criterios de eliminación.....	28
7.7 Análisis estadístico.....	29
7.8 Cálculo del tamaño de muestra.....	29
7.9 Descripción general del estudio.....	29
7.10 Definición operacional de variables.....	31
7.11 Estandarización de instrumentos de medición.....	33
7.12 Descripción general de procedimientos.....	33
VIII. ASPECTOS ÉTICOS.....	34
IX. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	34
X. RESULTADOS.....	35
XI. DISCUSIÓN.....	37
XII. CONCLUSIONES	38
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
XIV. FIGURAS.....	43
XV. ANEXOS.....	46

I) RESUMEN

TÍTULO: Patrones de Autofluorescencia de fondo de ojo en Oclusiones venosas retinianas.

INTRODUCCIÓN: La Oclusión venosa retiniana (OVR) es la segunda causa más común de trastornos vasculares de la retina después de la Retinopatía diabética, caracterizada por congestión y dilatación de las venas retinianas con hemorragias intrarretinianas, isquemia, manchas algodinosas, exudados y edema macular, con disminución de la agudeza visual (AV).

OBJETIVO: Describir patrones de Autofluorescencia de fondo de ojo (AF) en pacientes con OVR.

METODOLOGÍA: Estudio transversal, observacional, descriptivo. Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de OVR, se evaluó AV, AF y Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).

RESULTADOS:

La frecuencia fue de 2.5 casos por cada 1,000 pacientes. La oclusión de la vena central de la retina (OVCR) ocurrió en 20 casos (66.7%), la oclusión de rama venosa superior se presentó en 7 casos (23.3%) y de rama venosa inferior en un 10%. Se observaron 5 patrones de AF: patrón quístico, quístico irregular, quístico con múltiples manchas, irregular y difuso disminuido. Se observó una diferencia significativa ($P=0.001$) en la agudeza visual entre los patrones de autofluorescencia, siendo el patrón quístico irregular el más afectado con 1.1 ± 0.3 en LogMar, y el difuso disminuido con una AV 0.3 LogMar.

CONCLUSIONES:

Los ojos con oclusiones venosas retinianas mostraron patrones de autofluorescencia quísticos en más de la mitad de los pacientes.

La combinación de Autofluorescencia de fondo de ojo y OCT son técnicas no invasivas que pueden proporcionar información adicional acerca del edema macular debido a oclusiones venosas retinianas.

PALABRAS CLAVE: Autofluorescencia, obstrucción venosa retiniana, patrones

II) MARCO TEÓRICO

La oclusión venosa retiniana (OVR) se ha definido como un trastorno vascular de la retina caracterizado por congestión y dilatación de las venas de la retina con hemorragias secundarias en su mayoría intrarretinianas y edema intrarretinal, isquemia retiniana incluyendo manchas algodinosas, exudados retinianos y edema macular. Tan pronto como la región foveal sea afectada por el edema macular, la agudeza visual (AV) empeora, creando una pérdida progresiva o aguda, indolora de la visión. ^{1,2}

La OVR es la segunda causa más frecuente de disminución de la visión debido a una enfermedad vascular de la retina, después de la retinopatía diabética; siendo la oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) 2-3 veces más frecuente que la oclusión de la vena central de la retina (OVCR).

Según un estudio de prevalencia de las oclusiones venosas retinianas existen aproximadamente 16.4 millones de individuos afectados con esta patología, de los cuales 2.5 millones corresponden a OVCR y 13.9 millones a ORVR, siendo siempre inferior la prevalencia de OVCR en todas las poblaciones étnicas.

La incidencia de oclusión venosa es de 0.7% para el grupo de edad de 49-60 años, y del 4.6% después de los 80 años. Actualmente se estima que hay cerca de 520 casos nuevos de OVR por millón de personas, de los cuales 442 corresponden a ORVR y 80 casos a OVCR. ³

La ORV ocurre típicamente en individuos de mediana edad y edad avanzada (mayores de 50 años) con una distribución equitativa entre géneros, con leve predominio en varones. ⁴

La etiología de las oclusiones venosas retinianas es aún desconocida en su totalidad, se sugiere una compresión externa de la pared venosa a nivel de la lámina cribosa en las OVCR, y a nivel del cruce arteriovenoso en las ORVR, además de factores adicionales que incluyen una obstrucción parcial del sistema venoso de la retina por formación de trombos.

CLASIFICACIÓN DE LAS OCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS

Las oclusiones venosas retinianas se clasifican por su localización:

1. *Oclusión de vena central de la retina (OVCR)*: en la que todo el sistema venoso de la retina está involucrado y el supuesto lugar de aumento de resistencia al flujo venoso se encuentra en o por detrás de la lámina cribosa en el nervio óptico.

2. *Oclusión de rama venosa retiniana (ORVR)*: la congestión venosa involucra sólo ramas de la red venosa de la retina.

- ORVR mayor o principal: oclusión de rama de primer orden fuera de la papila pero con afectación de ramas maculares.

- ORVR macular o menor: afectación solo de una rama macular.

- ORVR periférica o secundaria: oclusión de rama venosa que no afecta a la circulación macular, frecuentemente asintomática.

3. *Oclusión hemicentral de vena retiniana (HemiC-OVR)*: oclusión de la rama principal superior o inferior de vena central de retina a nivel papilar. Clásicamente incluida entre las oclusiones de rama; sin embargo, el curso clínico, pronóstico y manejo está más próximo a la OVCR. ^{5,6}

A pesar de las investigaciones y que el tratamiento sistémico son idénticos para todos los tipos de oclusión venosa retiniana, el manejo oftalmológico difiere de una OVCR y una ORVR, principalmente por los datos que aporte la Angiografía Fluoresceínica (FAG) sobre las áreas capilares no perfundidas en polo posterior y en la periferia; clasificando a las oclusiones en No isquémicas/Bien perfundidas y en Isquémicas. La indicación de tratamiento para las complicaciones que amenazan la visión dependen fundamentalmente de esta diferenciación. ⁵

Otra clasificación de gran importancia para evaluar mediante FAG los tipos de oclusiones venosas retinianas es el estudio SCORE (Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion): ^{7,8}

Tipo de Oclusión Venosa Retiniana	Definición en Estudio SCORE
Central	Un ojo que tiene hemorragia retiniana u otra evidencia biomicroscópica de oclusión de la vena de la retina (por ejemplo, lecho capilar telangiectásico) y un sistema venoso dilatado (o sistema venoso previamente dilatado) en los 4 cuadrantes.
Rama	Un ojo que tiene hemorragia retiniana u otra evidencia biomicroscópica de la oclusión de la vena de la retina (por ejemplo, lecho capilar telangiectásico) y un sistema venoso dilatado (o sistema venoso previamente dilatado) en 1 cuadrante o menos de la retina drenado por la vena afectada.
Hemirretiniana	Un ojo que tiene hemorragia retiniana u otra evidencia biomicroscópica de la oclusión de la vena retiniana (por ejemplo, lecho capilar telangiectásico) y un sistema venoso dilatado (o sistema venoso previamente dilatado) en más de 1 cuadrante, pero menos de los 4 cuadrantes. Típicamente, una oclusión de la vena hemirretiniana es una oclusión venosa de la retina que involucra 2 cuadrantes altitudinales.

FACTORES DE RIESGO

Las oclusiones vasculares retinianas ponen de manifiesto un proceso sistémico acompañante con un incremento de la morbilidad y mortalidad. Algunos factores de riesgo relacionados son los siguientes:

-Hipertensión arterial (HTA): factor de riesgo más importante asociado hasta en un 64% de los casos, sobre todo en pacientes mayores de 60 años. La HTA no controlada se asocia a recurrencia del cuadro oclusivo o a la afectación del otro ojo.

- Diabetes Mellitus: factor de riesgo cardiovascular.
- Glaucoma de ángulo abierto: presente en el 40% de los pacientes con OVCR (o lo desarrollarán)
- Hiperlipidemia: principal factor de riesgo en menores de 50 años
- Hiperviscosidad sanguínea: pacientes con policitemia, niveles elevados de fibrinógeno, macroglobulinemia de Waldenstrom.
- Trombofilia con mayor predisposición a la formación de trombos, anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina y anticoagulante lúpico), hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de enfermedad vascular, concentración dependiente, independiente del resto de factores; y sistema de anticoagulantes naturales (factor V de Leiden, proteína C, proteína S y antitrombina III).⁹
- Terapia hormonal sustitutiva y anticonceptivos orales se han asociado a mayor riesgo de oclusión venosa, esta terapia no debe ser instaurado en mujeres con antecedentes de eventos tromboembólicos retinianos.
- Otros procesos infrecuentes: vasculitis retiniana, enfermedad de Behcet, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener.¹⁰
- En personas menores de 50 años está asociado el uso de anticonceptivos orales, HTA y/o hiperlipidemia.¹¹
- Se ha informado sobre el aumento de la concentración de VEGF en el humor vítreo de los pacientes con OVCR isquémica y desempeña un papel importante en el aumento de la permeabilidad vascular que conduce a edema macular.^{12, 21}

FISIOPATOLOGÍA DE OVR

La formación de trombos es el factor fisiopatológico primario y la proliferación endotelial y reacción inflamatoria son efectos secundarios.

En la OVCR se incluyen factores anatómicos como proximidad de arteria y vena central en lámina cribosa, localización, estrechamiento de los vasos a su paso, que puede conducir a la aparición de turbulencias y formación de trombos.

En la ORVR interviene la retinopatía esclerohipertensiva en donde se encuentra el signo de Gunn en el cruce arteriovenoso por aplastamiento de la vena bajo la arteria;

la arteria y la vena comparten una misma adventicia y sus paredes vasculares se encuentran juntas. ¹³

CUADRO CLÍNICO DE OBSTRUCCION VENA CENTRAL DE LA RETINA Y OBSTRUCCION DE RAMA VENOSA RETINIANA

Los síntomas principales en una OVCR son pérdida visual brusca y grave, indolora, más acusada en formas isquémicas; con pérdida de campo visual extensa.

Los signos encontrados en fase aguda son tortuosidad y dilatación venosa, hemorragias superficiales y profundas generalizadas, edema macular, edema de papila y exudados algodonosos peripapilares, en los 4 cuadrantes de la retina; así como defecto pupilar aferente en las formas isquémicas. Durante la fase crónica se observan vasos colaterales en la papila y retina, dilatación y tortuosidad venosa persistente, envainamiento venoso, estrechamiento arteriolar y anomalías maculares como edema macular crónico y alteraciones pigmentarias maculares. Neovascularización en 15-34% formas no isquémicas, 50% formas isquémicas.

Los síntomas de una ORVR son pérdida visual brusca, moderada si se afecta la mácula, escotomas o pérdida campimétrica sectorial/altitudinal en las formas isquémicas.

Los signos en la fase aguda son dilatación venosa y hemorragias retinianas superficiales en un sector bien delimitado que corresponde al área de drenaje de la vena, edema macular, exudados algodonosos, estrechamiento arteriolar. En la fase crónica se pueden observar vasos colaterales, microaneurismas, edema macular persistente, alteración del EPR, fibrosis subretiniana, membranas epirretinianas, neovascularización papilar (NVP) o retiniana (NVR) aproximadamente en 36% de los casos en las formas isquémicas, hemorragia vítrea.

Los datos clínicos en una oclusión hemicentral de vena retiniana son pérdida visual súbita con defecto campimétrico típicamente altitudinal (en las formas isquémicas), así como dilatación venosa y hemorragias retinianas que afectan la hemirretina superior o inferior. ^{13,6}

Las oclusiones vasculares retinianas se asocian a mayor riesgo de muerte por causa vascular cardiaca o cerebral. Como oftalmólogos, debemos estudiar e interrogar adecuadamente sobre los factores de riesgo sistémicos y derivar al especialista necesario.

Se recomienda descartar la hiperhomocisteinemia en todos los pacientes con oclusión de la vena central de la retina; ya que niveles superiores a 11 $\mu\text{mol/l}$ aumentan el riesgo de enfermedad aterosclerótica en individuos asintomáticos. Se recomiendan niveles en el rango de 9-10 $\mu\text{mol/l}$ mediante complejos vitamínicos que contengan ácido fólico. ⁶

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Angiografía fluoresceínica (AGF o FAG)

De gran utilidad para determinar el grado de incompetencia vascular y en la diferenciación de las oclusiones venosas isquémicas de las formas no isquémicas. Determina la extensión de la isquemia y el edema macular, confirma el diagnóstico en casos dudosos. Tiene valor pronóstico en la recuperación de la agudeza visual en la valoración de la mácula y la presencia de isquemia macular severa con agrandamiento de la zona avascular foveal, especialmente en las formas isquémicas de OVCR. Habitualmente la FAG no se realiza en la fase aguda de las OVR por el efecto pantalla de las hemorragias; se suele esperar de 3 a 6 meses desde la fase aguda.

Datos o signos encontrados en OVCR mediante FAG: Isquemia retiniana se define por la presencia de 10 o más áreas de disco de no perfusión retiniana.

Retraso en la circulación arteriovenosa, siendo mayor en las formas isquémicas, hipofluorescencia por efecto pantalla, áreas de no perfusión en las formas isquémicas, tinción de paredes venosas, edema macular en fases tardías. En fases crónicas se evidencian vasos colaterales y/o neovasos.

Datos o signos encontrados en ORVR mediante FAG: Isquemia retiniana se define por la presencia de 5 o más áreas de disco sin perfusión retiniana, con riesgo de neovascularización en el 36% de los casos.

Retraso en el relleno venoso, hipofluorescencia por efecto pantalla, hipofluorescencia por no perfusión capilar o isquemia, hiperfluorescencia difusa en fases tardías (edema), aumento de permeabilidad y tinción de las paredes venosas.

14, 5

Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

Fundamental en el estudio de oclusiones venosas para evaluar cuantitativamente el espesor retiniano y cualitativamente los cambios morfológicos asociados a la acumulación de líquido en edema macular, así como la respuesta al tratamiento. Estudia además la interfase vítreo-macular y cambios morfológicos como el engrosamiento retiniano con o sin espacios quísticos, aumento de la reflectividad con efecto pantalla en caso de hemorragia, alteración de la depresión foveal, desprendimiento de retina neurosensorial con líquido subretiniano, presencia de membrana epirretiniana (MEP) o agujero macular (AM).

Puntos hiperreflécticos en OCT, principalmente en las capas externas, son sugestivos de reacción inflamatoria, y pueden ser un marcador de actividad de la enfermedad.⁶

En caso de enfermedad preoclusiva con hemorragias intrarretinianas iniciales y tortuosidad de los vasos retinianos, el OCT puede mostrar una apariencia normal. En caso de oclusión de la vena inminente, se presentan parches de aumento de reflectividad a nivel de la capa plexiforme interna con efecto de sombra. Cuando existe un componente isquémico, se evidencia un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas.¹⁵

Se debe realizar en el momento del diagnóstico y antes del tratamiento, en cada visita de seguimiento tras el tratamiento ya sea mensual o trimestral en el primer año para valorar complicaciones como agujeros lamelares tras la rotura de un quiste, formación de MEP, agujero macular completo, síndrome de tracción vítreo-macular. Si el paciente permanece estable en el segundo año se puede realizar cada 6 meses y luego anual.⁶

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Los objetivos del tratamiento son actuar sobre las complicaciones oftalmológicas que son causa de disminución visual y la identificación y actuación sobre los factores sistémicos que pueden ser modificables. Se debe diferenciar entre las formas isquémicas y no isquémicas.

OVCR ISQUÉMICA: Se deben realizar controles mensuales. Panfotocoagulación (PFC) cuando aparezca el primer signo de neovascularización en iris (NVI) \geq 2 horas o del ángulo (NVA). En el 90% de los casos ocurre regresión de estas neovascularizaciones al mes o 2 meses tras la PFC, si persisten deben controlarse con PFC suplementaria.

Si existen neovasos papilares (NVP) o retinianos (NVR) sin NVI o NVA, se debe tratar mediante PFC para impedir neovascularización del segmento anterior.¹⁶

OVCR NO ISQUÉMICA: Se sugieren controles periódicos durante 3 años para detectar una conversión a isquémica por el mayor riesgo de progresión durante ese período de tiempo. El seguimiento debe ser en pacientes con AV DE 20/40 o superior, control cada 1-2 meses por 6 meses y posteriormente anual si está estable; si AV inferior a 20/200, control mensual los primeros 6 meses y continuar bimestralmente los siguientes 6 meses por el mayor grado de falta de perfusión y riesgo de desarrollar NVI/NVA. Si en algún momento la AV disminuye por debajo de 20/200, es necesario evaluar el estado de perfusión con seguimiento mensual por 6 meses.^{16, 10}

Tratamiento del glaucoma neovascular

La PFC retiniana puede ser beneficiosa en el tratamiento del glaucoma neovascular, si el ojo es amaurótico se debe mantener sin dolor con esteroides tópicos y atropina, si el ojo tiene visión se debe controlar la presión intraocular con antiglaucomatosos o procedimientos cicloablativos.

El bevacizumab intravítreo o intracamerular produce regresión de los NVI y NVA. Los neovasos en iris regresan más rápidamente cuando se usa Bevacizumab en combinación con PFC.¹⁷

Tratamiento del edema macular

No existe ningún tratamiento efectivo para el edema macular asociado a OVCR.

En el Central Vein Occlusion Study se observó que la fotocoagulación macular en rejilla fue eficaz en la reducción de la evidencia angiográfica de edema macular, pero no mejoró la agudeza visual en ojos con visión reducida debido al edema macular por OVCR. ¹⁸

Se ha estudiado en el ensayo clínico multicéntrico SCORE (Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion Study) la seguridad y eficacia a largo plazo de la terapia con triamcinolona intravítrea frente a la observación en ojos con pérdida de visión asociada a edema macular secundario a OVCR, concluyendo que la dosis de 1 mg de triamcinolona por 1 año, incluso 2 años, tiene un perfil de seguridad más alto a la de 4 mg, ésta última asociada con mayor aumento de presión intraocular y de catarata. También se observó una mejoría en la agudeza visual desde el inicio del tratamiento hasta 12 meses, con una pérdida de aproximadamente 1-2 letras en el grupo tratado con triamcinolona ambas dosis, en comparación con una pérdida media de 12 letras en el grupo de observación. ¹⁹

En un ensayo clínico controlado por Haller JA et al y Ozurdex GENEVA Study Group, se ha analizado el uso de implantes de dexametasona intravítreos (OZURDEX, dosis 0.35 mg y 0.7 mg), y se comprobó que puede reducir el riesgo de pérdida de visión y mejorar la velocidad y la incidencia de la mejoría visual en ojos con edema macular secundario a oclusiones venosas retinianas, tanto central como de rama. ²⁰

Asimismo, varias publicaciones sugieren que la administración intravítrea de anti-VEGF (Vascular endotelial growth factor), como Bevacizumab en un protocolo de tres inyecciones comenzando en el plazo de un mes del evento de OVCR, se asoció con un mejor resultado visual en comparación con la inyección y/o el tratamiento a partir de más de 3 meses después del momento del diagnóstico individual. ²¹

Se encuentran otros tratamientos experimentales como la anastomosis venosa coriorretiniana inducida por láser, con la cual se han descrito complicaciones como la neovascularización coroidea, tracción y fibrosis retiniana y subretiniana, así como hemovítreo.

Uno de los tratamientos quirúrgicos de las oclusiones venosas retinianas es la Neurotomía óptica radial (NOR), cuyo principio se basa en el concepto de síndrome

compartimental neuro-vascular, su objetivo es descomprimir el compartimento escleral externo (espacio escleral, lámina cribosa, nervio óptico, arteria y vena central de la retina), estimulando la formación de vascularización colateral y la consiguiente mejoría del flujo sanguíneo.²²

El uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios para la prevención de nuevos trombos, así como el uso de fibrinolíticos como el activador del plasminógeno tisular (APt) por diferentes vías de administración no han demostrado suficiente eficacia.^{10,6}

TRATAMIENTO ORVR

Al igual que OVCR, se deben tratar las enfermedades sistémicas asociadas. Las complicaciones susceptibles de tratamiento son el edema macular, la NVR o NVP. En una ORVR la presencia de neovascularización retiniana o papilar son indicación de realizar fotocoagulación sectorial, en el área de retina isquémica. Si se encuentra edema macular está indicado el láser en rejilla en el área de difusión capilar, después de un periodo de 3 a 6 meses del inicio de la enfermedad, cuando ya se haya reabsorbido la mayor parte del componente hemorrágico. Si la visión se reduce a 20/40 o peor, se espera de 3 a 6 meses para que se aclare la hemorragia. Se recomienda fotocoagulación macular en rejilla cuando la AV es de 20/40 o peor sin mejoría y es debida a un edema macular con buena perfusión macular, evitando el láser si es de causa isquémica.

El uso de corticoide intravítreo, el implante de dexametasona, la inyección de fármacos antiangiogénicos, están basadas bajo el mismo principio que para la OVCR.⁶

Dentro del tratamiento quirúrgico para la ORVR se ha estudiado el uso de la Adventiciotomía del cruce arteriovenoso, sin embargo no existe ningún estudio amplio, aleatorizado y controlado que defienda su uso en el tratamiento del edema macular secundario a ORVR, siendo un procedimiento difícil y con complicaciones potenciales.²³

PRONÓSTICO DE LAS OCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS

OVCR no isquémica, parcial, edematosa o hiperpermeable: ocurre en 75% de los casos. Es la de mejor pronóstico con recuperación de la agudeza visual cerca del 50%; la mayor complicación es el edema macular cistoide. Un tercio pueden evolucionar a formas isquémicas. ^{24,1}

OVCR isquémica o total: ocurre aproximadamente en 25% de los casos, es de peor pronóstico, desarrollan neovasos en el 35% de los casos. La principal complicación es el glaucoma neovascular, con rubeosis acompañante.

El pronóstico de las ORVR es muy bueno, entre 1/3 y la mitad de los pacientes recuperan la visión a 20/40 o mejor sin tratamiento. Sin embargo, aquellos que presentan complicaciones como edema macular por más de 1 año tienen menos probabilidades de recuperar la visión. ¹⁰

AUTOFLUORESCENCIA DE FONDO DE OJO

La Autofluorescencia (AF) del fondo de ojo es una técnica de imagen no invasiva que ofrece un mapa topográfico de la retina analizando la lipofuscina que se ha acumulado en el epitelio pigmentario de la retina.

La Autofluorescencia es una propiedad intrínseca de ciertas moléculas, llamadas fluoróforos, que se caracterizan por la emisión transitoria de luz cuando son estimuladas por una fuente exógena de una longitud de onda más corta. Dicho de otra manera, es la capacidad que tiene la retina para absorber luz de una determinada longitud de onda y emitirla en una longitud de onda superior.

La AF de fondo de ojo permite obtener información sobre el Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR), donde se localiza el fluoróforo dominante, la lipofuscina, representando su estado metabólico. ^{25,26}

PRINCIPIO DE AUTOFLUORESCENCIA

Epitelio pigmentario de la retina

El epitelio pigmentario de la retina es una capa única de células de forma poligonal que separa la coroides de la retina neurosensorial, es responsable de la fagocitosis y la degradación lisosomal de los segmentos externos de los fotorreceptores, que

permite que el proceso de renovación necesario mantener la excitabilidad de los fotorreceptores.

El EPR lleva a cabo esta función metabólica de digerir los discos externos de los conos y bastones diariamente a través de fagosomas que al unirse al lisosoma constituye un fagolisosoma, se produce hidrólisis lisosomal completa generando productos que son reutilizados o considerados como desecho y evacuados a través de la membrana de Bruch hacia los capilares coroideos; cuando la hidrólisis es incompleta se produce la lipofuscina, a la cual a veces se unen gránulos de melanina para formar melanolipofuscina.

A lo largo de toda la vida, cada célula del EPR fagocita aproximadamente 3 billones de segmentos externos. Con el tiempo este sistema pierde eficacia, acumulándose materiales de desecho en el interior de las células del EPR formando gránulos de lipofuscina.^{27,28}

Lipofuscina

La lipofuscina es el fluoróforo natural dominante en la retina producto de la función metabólica del EPR. Es el compuesto principal que causa la fluorescencia, constituye una mezcla compleja de bisretinoides y contiene una amplia gama de fluoróforos con un espectro de excitación que va desde 300 a 600 nm y un espectro de emisión de 480 a 800nm.

La lipofuscina se compone de varias moléculas diferentes, una de las más importantes es la N-retinil etanolamina o A2E, la cual no es reconocida por las enzimas lisosomales y por lo tanto se descompone de forma incompleta y se acumula en los lisosomas.

El acúmulo de lipofuscina está fuertemente asociado con el envejecimiento retiniano y también con alteración en la distribución de melanina. Se estima que en condiciones normales a los 70 años, hasta un 20-30% del citoplasma de las células del EPR están rellenas de gránulos de lipofuscina y de melanolipofuscina.²⁹

La lipofuscina posee una estructura molecular compleja integrada principalmente por fluorocromos, responsables del aspecto marrónáceo que la lipofuscina otorga a los tejidos donde se acumula. Cuando la lipofuscina es estimulada por la luz genera

sustancias oxidantes capaces de inducir fenómenos intracelulares tales como ruptura de lisosomas, alteración del ADN celular, estimulación de apoptosis, causando finalmente pérdida de funcionalidad y atrofia del EPR.³⁰

Tipos de autofluorescencia y registro

1) Autofluorescencia para longitudes de onda corta (AF-LOC): mide la capacidad que tiene la retina a través de sus fluoróforos naturales de emitir luz en el espectro de los 500 a 750 nm al ser estimulada por luz de onda corta de 470-500 nm.

2) Autofluorescencia para longitudes de onda larga cercana al infrarrojo (AF-LOCIR): mide la capacidad que tienen algunas estructuras del fondo de ojo, como la melanina y sus compuestos relacionados (melanina oxidada y melanolipofuscina) de emitir luz por encima de los 800 nm al ser estimuladas por luz de onda larga de 787 nm. La melanina se encuentra en las células del EPR en mayor cantidad a nivel macular, aunque también existe en la coroides.³¹

La Autofluorescencia de la retina se visualiza usando cámaras de fondo habituales para hacer angiografía con un sistema de filtros modificados para estimular y registrar la autofluorescencia. Las más utilizadas son las de longitud de onda corta siguientes :

Heidelberg Retinal Angiograph (HRA2): utiliza un láser de barrido confocal (cSLO), proyecta un haz de láser de baja potencia en la retina y la intensidad de la luz reflejada en cada punto es registrada y analizada, tras lo cual se generan las imágenes en dos dimensiones.

Los primeros en usar el cSLO para visualizar in vivo la distribución de la lipofuscina en el EPR en grandes áreas de la retina fueron Rückman y colaboradores en 1995. El HRA2 emite una luz excitadora azul de 488 nm y tiene un filtro barrera de 500 nm para generar las imágenes de autofluorescencia-LOC. Estas imágenes son de baja intensidad, se obtienen de 15-16 imágenes por segundo y dan lugar a una única de mejor calidad. La desventaja de este angiógrafo es que la opacidad de medios, ya sea córnea, vítreo o cristalino puede comprometer la captación de las imágenes.

IMAGEnet de Topcon: minimiza los problemas inherentes a la opacidad de medios con la utilización de filtros especiales, filtros MIF (Matched Interference Filters). Trabaja con un filtro excitador verde de 535 a 585 nm, que no está en la curva de absorción de la fluoresceína, de tal manera que la imagen de AF puede tomarse en un paciente al que se le ha inyectado fluoresceína; y un filtro barrera de 615 nm.

Visupack de Zeiss: Trabaja con filtros excitadores de 510 a 580 nm y filtros barrera de 650 a 735 nm. Tiene capacidad de captura a 45° y a 35° en no midriasis.

OPTOMAP P200MAAF Wide Field: origina imágenes de campo amplio de la retina con una gran calidad, llegando a los 200°. Utiliza láser de barrido multionda, rojos 633 nm, verdes 532 nm y azules 488 nm. Tiene capacidad para realizar en campo amplio retinografía en color, Angiografía con fluoresceína y verde indocianina, así como Autofluorescencia en el mismo aparato sin precisar midriasis. ²⁹

PATRÓN NORMAL Y ANORMAL DE AUTOFLORESCENCIA DEL FONDO OCULAR

Si bien la lipofuscina es un producto degradativo celular, su presencia no indica necesariamente la existencia de una patología ocular, pues también está presente en las células del EPR de un ojo normal; siendo su grado de presencia directamente proporcional al grado de actividad metabólica de cada una de las células fotorreceptoras y epiteliales.

La AF en el fondo ocular normal sigue la distribución habitual de lipofuscina en el ojo sano; siendo más intensa en el área parafoveal, donde hay mayor densidad de fotorreceptores y donde se registra una mayor actividad metabólica celular, y disminuyendo paulatinamente hacia la periferia. En la fovea la cantidad de este fluoróforo está disminuida. La presencia de los pigmentos lúteos foveales (luteína y zeaxantina) y la melanina, que no son autofluorescentes, ejerce un fenómeno máscara para la lipofuscina a nivel de la foveola, apareciendo una disminución de la señal autofluorescente de la misma, observándose oscura en AF.

El nervio óptico debido a la ausencia de EPR, y por tanto de lipofuscina; al igual que los vasos retinianos por el bloqueo de la señal producido por los diferentes componentes sanguíneos, aparecen también oscuros.³¹

Los fenómenos anormales de AF en el fondo de ojo se clasifican en Hipoautofluorescentes, con una señal anormalmente oscura; e Hiperautofluorescentes con señal anormalmente luminosa.

Un incremento de la AF se traduce en un evento de acumulación de lipofuscina, debido a un aumento de la actividad metabólica en los segmentos externos de los fotorreceptores o a una incapacidad del EPR para reciclar la mayor parte de los metabolitos procedentes de los fotorreceptores. Mientras que un descenso de la AF implica un descenso o la ausencia de actividad metabólica por parte de los fotorreceptores, con o sin atrofia del EPR asociada, en la mayor parte de los casos debido a la degeneración o muerte de los mismos. También puede deberse al cese total del reciclado retinoide.^{27, 29}

Tabla 1. Causas de reducción en la señal de autofluorescencia. Hipoautofluorescencias⁸	
Reducción en la cantidad de lipofuscina a nivel del EPR	<ul style="list-style-type: none"> - Atrofia del EPR (como en el caso de atrofia geográfica). - Distrofias Hereditarias de la retina.
Aumento de la cantidad de melanina	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertrofia del EPR.
Absorción de la señal por material extracelular, células o fluido localizado superficialmente al EPR	<ul style="list-style-type: none"> - Fluido intrarretiniano (como el edema macular). - Migración de células que contengan melanina. - Drusas «cristalinas» u otros depósitos cristalinos. - Hemorragias intra o subretinianas. - Fibrosis o tejido cicatricial. - Vasos retinianos. - Pigmentos luteínicos (luteína y zeoxantina). - Opacidad de medios (vítreas, cristaliniánas, de la cámara anterior o corneales).
EPR: Epitelio pigmentario de la retina.	

Tabla 2. Causas de aumento de la señal de autofluorescencia, Hiperautofluorescencia⁸	
Acúmulo excesivo de lipofuscina	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades como el Stargardt, la enfermedad de Best, la distrofia en patrón o la viteliforme del adulto. - En casos de DMAE, en la zona límite de las lesiones de atrofia, existe una hiperautofluorescencia que precede a la progresión de la atrofia. - Aparición de material con propiedades autofluorescentes por encima o por debajo del EPR. - Fluido intrarretiniano (como el edema macular). - Fluido por debajo del EPR en casos de desprendimiento de EPR. - Drusas por debajo del EPR. - Migración de células cargadas con lipofuscina o melanolipofuscina (macrófagos o células del EPR). - Hemorragias intra o subretinianas antiguas. - Vasos coroideos en zonas de atrofia del EPR y de la coriocapilar. - Nevus coroideos o melanoma.
Ausencia de material que bloquee la señal	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la cantidad de luteína - Desplazamiento de la localización del pigmento de luteína
Material autofluorescente propio	<ul style="list-style-type: none"> - Drusas de nervio óptico - Hamartoma astrocítico
Artefactos	
EPR: Epitelio pigmentario de la retina.	

ALCANCES Y LIMITACIONES DE LA AUTOFLUORESCENCIA

La formación de imágenes del fondo de ojo por Autofluorescencia se está empleando cada vez más en la práctica oftalmológica para diagnosticar y monitorear a los pacientes con una gran variedad de trastornos retinianos, ya que, en esencia, nos da información sobre el metabolismo celular en el EPR por medio de la acumulación de materiales de desecho y productos metabólicos intermedios; por tanto, nos permite valorar el EPR desde un punto de vista anatómico como en la angiofluorescencia y desde un punto de vista funcional o cualitativo.

Tiene un elevado campo de aplicación, aportando información complementaria y adyuvante al diagnóstico, seguimiento y pronóstico en diversas enfermedades retinianas, desde la degeneración macular asociada a la edad, distrofias retinianas, coriorretinopatía serosa central, agujeros maculares, uveítis posteriores, edema macular quístico o cistoide, nevus y melanomas coroideos, entre muchas otras.

Dentro de las limitaciones de AF encontramos que el edema de la retina periférica no muestra hiperautofluorescencia debido a la falta de pigmentos maculares en esa zona, así como otros tipos de edema macular, como el líquido subretiniano o edema esponjiforme.

Otra limitación es el cristalino por sus características altamente fluorescentes que se excita en 400-600 nm, siendo la principal barrera para la obtención de imágenes con alto contraste y bajo nivel de ruido de fondo, empeorando con el aumento de la edad y el desarrollo de opacidades nucleares.

Las distintas patologías del EPR y capas de la retina que pueden coexistir con edema macular e interferir con el patrón autofluorescente del edema macular es otra desventaja del uso de la Autofluorescencia.²⁷

USO DE AUTOFLUORESCENCIA EN OCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS

En las oclusiones venosas retinianas podemos encontrar edema macular, observando áreas de hiperautofluorescencia que se postula son debidas a la dispersión de pigmentos maculares por bolsas de líquido intrarretiniano. Por esta razón, el efecto de enmascaramiento de pigmentos maculares se reduce y la autofluorescencia natural de lipofuscina se puede observar sin interferencia. Dicho de otra manera, el acúmulo de luteína es máximo en la capa nuclear interna y en las fibras de Henle; en los casos de EMQ debido a la presencia de las cavidades quísticas en las capas prexiforme externa y nuclear interna, existe un desplazamiento del pigmento luteínico a la pared de estas cavidades y por ello se disminuye el bloqueo normal de la señal.

En el edema macular quístico debido a oclusiones venosas retinianas se identifican regiones hiperautofluorescentes correspondientes a los espacios quísticos con acúmulo de líquido. Además, la cantidad de hiperautofluorescencia parece corresponder a la severidad del edema. Por lo tanto, se considera a la Autofluorescencia como una técnica de imagen no invasiva que puede proporcionar información valiosa sobre el edema macular quístico en términos de diagnóstico, seguimiento y eficacia del tratamiento.³²

Aunque la Angiografía con fluoresceína es el estándar de oro para el diagnóstico de edema macular quístico demostrando fuga de los capilares perifoveolares en fases tempranas y tinción en patrón petaloide en fases tardías, es un procedimiento invasivo y consume más tiempo comparado con la Autofluorescencia, la cual puede

ser beneficiosa en pacientes con alergia a fluoresceína o aquellos con efectos adversos en su administración.

McBain y sus colegas informaron una sensibilidad de 81% y una especificidad de 69% para la Autofluorescencia en el diagnóstico de edema macular quístico en comparación con la Angiografía con fluoresceína. ²⁶

Las obstrucciones venosas retinianas y el edema macular quístico acompañante se deben valorar con un buen examen clínico, Fluorangiografía, OCT y Autofluorescencia para determinar con mayor precisión el manejo y la evolución de la historia natural de la enfermedad.

La valoración del fondo de ojo por Autofluorescencia en el diagnóstico y evaluación del edema macular por oclusiones venosas retinianas debe ser considerada una nueva técnica no invasiva de formación de imágenes como una alternativa aceptable en el seguimiento de los pacientes y como coadyuvante a la FAG y OCT en la evaluación de los resultados del tratamiento. ²⁷

III) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los patrones de Autofluorescencia de Fondo de ojo en pacientes con Oclusión Venosa Retiniana y su implicación en el seguimiento, control y pronóstico?

IV) JUSTIFICACIÓN

La Obstrucción Venosa Retiniana es la segunda causa más común de trastornos vasculares de la retina después de la Retinopatía diabética y es una causa frecuente de pérdida de la visión en la población. Es importante el diagnóstico oportuno de esta patología ocular, y sobre todo la clasificación de la misma, ya que de esto depende el tratamiento sugerido por el médico Oftalmólogo.

La valoración de fondo de ojo por Autofluorescencia es una herramienta actual que permite evaluar la integridad de la capa de fotorreceptores a nivel foveal, analizando los cambios maculares que provocan las oclusiones venosas retinianas. Las imágenes por Autofluorescencia encontradas en Obstrucciones Venosas Retinianas, ya sea de la Vena Central de la Retina o de Rama Venosa Retiniana aún se encuentran en estudio, y hay poca información científica que permita evaluar y diagnosticar los cambios a nivel retiniano y ofrecer un mejor pronóstico visual a los pacientes.

Se espera que la Autofluorescencia puede ser considerada una nueva técnica de formación de imágenes no invasiva que sirva como método diagnóstico coadyuvante a la Fluorangiografía y Tomografía de Coherencia Óptica en el manejo, seguimiento, tratamiento y pronóstico de los pacientes con OVR.

V) OBJETIVO GENERAL

Describir patrones de Autofluorescencia de fondo de ojo en pacientes con Oclusión Venosa Retiniana.

VI) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar las imágenes por Autofluorescencia de Fondo de ojo de pacientes con Obstrucción de la Vena Central de la Retina y sus ramas y describir su patrón
- Describir hallazgos por OCT de acuerdo al patrón de Autofluorescencia
- Estimar la frecuencia de oclusiones venosas retinianas
- Relacionar la afectación de la agudeza visual con el tipo de patrón de autofluorescencia

VII) MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO Y TAXONOMÍA DEL ESTUDIO

DISEÑO: Estudio Transversal

TAXONOMIA: Estudio observacional, descriptivo, transversal.

7.2 UNIVERSO DEL ESTUDIO

Todos los pacientes que acuden a consulta de primera vez y se les realice diagnóstico de Obstrucción Venosa Retiniana y sean referidos al Departamento de Retina del servicio de Oftalmología.

7.3 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

LUGAR DE REALIZACIÓN: Hospital Civil de Culiacán

PERIODO DE TIEMPO DE REALIZACIÓN: Noviembre de 2014 a Julio de 2016.

7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes de sexo masculino y femenino mayores de 18 años que acudan a la consulta de primera vez y que durante la exploración oftalmológica presenten:

- Obstrucción Venosa Retiniana de cualquier tipo, ya sea de la Vena Central de la Retina, de Rama Venosa Retiniana, o Hemirretiniana.
- Pacientes con algún tipo de Obstrucción Venosa Retiniana de menos de 3 meses de evolución.
- Pacientes con Oclusión Venosa Retiniana sin tratamiento previo.
- Ojos con PIO de 10-21 mmHg.
- Pacientes que deseen ingresar al protocolo.

7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con catarata total.
- Pacientes con hemorragia vítrea.

7.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no se realicen estudio de Autofluorescencia.
- Pacientes sin alteraciones retinianas.
- Pacientes que no acudan a citas de seguimiento.

7.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos categóricos se describen con frecuencias y porcentajes, y los numéricos con medias y desviación estándar. Para comparar la agudeza visual entre los patrones de autofluorescencia se utilizó una prueba ANOVA de una vía. El análisis se realizó en SPSS v22. Un valor de probabilidad menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

7.8 CÁLCULO DE MUESTRA

Se incluyeron todos los pacientes con Oclusión Venosa Retiniana durante el periodo comprendido de Noviembre 2014 a Septiembre de 2016.

7.9 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Captación de Pacientes: Todos los pacientes que acudan al servicio de Oftalmología del Hospital Civil de Culiacán en el periodo de tiempo antes mencionado.

Se les realizará una exploración oftalmológica completa que incluya Agudeza visual mediante los optotipos de la cartilla de Snellen, exploración bajo biomicroscopía de segmento anterior, toma de PIO con tonómetro de aplanación de Goldmann, exploración bajo biomicroscopía de segmento posterior con visualización directa de la mácula y retina con lupas de 78D y 90D, realización de agudeza visual mejor corregida, estudio de Autofluorescencia de Fondo de ojo (AF) y Tomografía de Coherencia Óptica con el equipo Heidelberg Spectralis.

Recolección de datos: Una vez captados los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del protocolo, se obtendrán los datos interrogando de manera directa sexo, edad, comorbilidades, enfermedades crónico-degenerativas, así como antecedentes de diagnóstico o cirugías previas en la retina, los procedimientos se llevarán a cabo por los miembros del personal adscrito al servicio de Oftalmología del Hospital Civil de Culiacán.

Datos demográficos: Sexo y edad.

Datos clínicos: Comorbilidades, antecedentes oftalmológicos, signos y síntomas visuales y registro de hallazgos en la exploración oftalmológica.

Datos de gabinete: Autofluorescencia y Tomografía de Coherencia Óptica OCT-DE Heidelberg Spectralis.

Primera Fase: Se determinará si el paciente cumple o no los criterios de inclusión descritos previamente en el protocolo. Se realizará diagnóstico de Obstrucción Venosa Retiniana mediante biomicroscopía con lupas de 78D o 90D. Se realizará el estudio de Autofluorescencia mediante el equipo Heidelberg Spectralis, y Tomografía de Coherencia Óptica.

Segunda Fase: Se enviarán a revisión los resultados al evaluador con alta especialidad en retina, donde se realizará un análisis de los patrones encontrados por Autofluorescencia en los pacientes con Obstrucción Venosa Retiniana y se buscarán similitudes entre sí para correlacionarse con el tipo de oclusión, la severidad de cada caso, así como la necesidad de realizar algún tratamiento.

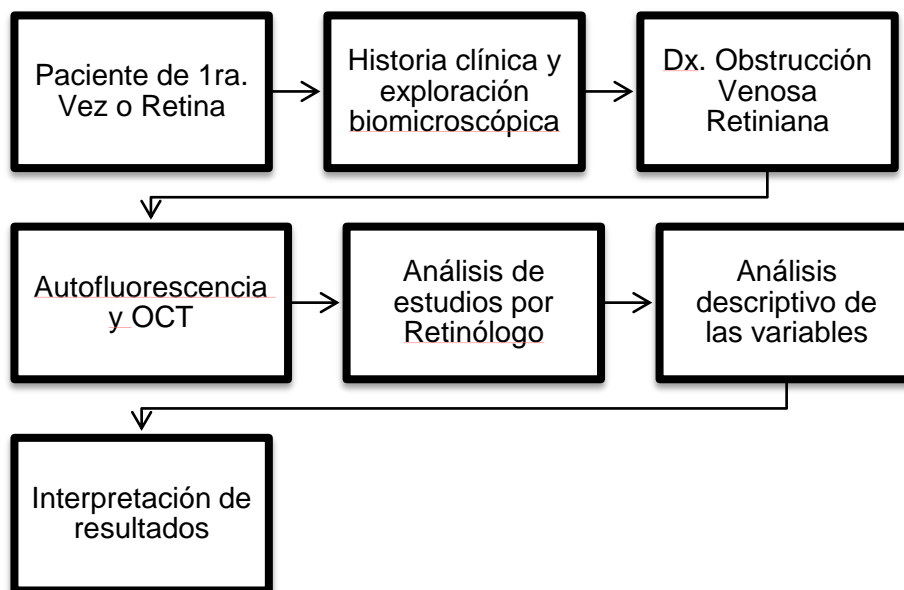
Análisis de los datos:

Una vez recolectados los datos demográficos, clínicos y de gabinete se procederá el vaciamiento de los mismos en una base de datos del programa SPSS V22 para su organización, codificación y análisis estadístico propuesto.

Reporte y redacción de los resultados:

Una vez concluido el análisis estadístico de los datos, se procederá a la interpretación crítica de los resultados y posteriormente a la redacción de la tesis con los resultados obtenido

Diagrama:



7.10 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Edad: tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo, se medirá en años de vida.

Sexo: se definirá según el fenotipo del individuo en base a caracteres sexuales primarios y secundarios: masculino y femenino.

Agudeza Visual: evaluación de la capacidad del ojo para distinguir los detalles y las formas de los objetos medida por Cartilla de Snellen con mejor agudeza visual corregida con foróptero modelo Topcon ACP-8, se utilizará escala log MAR para su análisis estadístico.

Grado de restricción de la visión: Determinada la escala nominal de la clasificación de la OMS de restricción de visión obtenida por Agudeza visual por Cartilla de Snellen.

Comorbilidades crónico-degenerativas: Patologías sistémicas asociadas referidas como Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, Artritis Reumatoide, entre otras.

Hallazgos de Autofluorescencia: Patrones y/o distribución en que se encuentre autofluorescencia retiniana en oclusiones venosas.

VARIABLE	INDICADORES	CLASIFICACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES
Sexo	Caracteres sexuales primarios	Categórica	Nominal (Dicotómica)	Femenino Masculino
Edad	Años de vida cumplidos	Cuantitativa	Continua	0 a 100 años
Agudeza Visual y mejor Agudeza visual corregida	Agudeza visual obtenida por Cartilla de Snellen	Categórica	Ordinal	20/20 a NPL (Se utilizará log MAR para análisis estadístico)
Grado de restricción de la visión	Determinada por la escala de clasificación de la OMS de restricción	Categórica	Ordinal (Politómica)	Normal Deterioro visual leve Deterioro visual severo Ceguera

	de visión obtenida por Agudeza visual por Cartilla de Snellen			
Comorbilidades crónico degenerativas	Enfermedades crónico degenerativas diagnosticadas previas referidas por el paciente	Categórica	Nominal (Politómica)	Hipertensión Arterial Diabetes Mellitus Dislipidemias Artritis Reumatoide Cáncer Glaucoma
Hallazgos de Autofluorescencia	Patrones y/o distribución de la autofluorescencia retiniana	Categórica	Nominal (Politómica)	Quístico Quístico irregular Quístico con múltiples manchas Irregular Difuso disminuido

7.11 ESTANDARIZACIÓN DE INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Agudeza visual y Agudeza visual corregida: Proyector de optotipos de Snellen modelo Topcon ACP-8 y Foróptero marca Topcon VT-10

Biomicroscopía: lámpara de hendidura marca Haag Streit, Topcon.

Toma de PIO: Tonómetro de Aplanación de Goldmann

Visualización directa de retina: Lente de 90D y 78D

Visualización de retina periférica: Lente de 3 espejos de Goldman.

Equipo de Autofluorescencia y OCT: Heidelberg Spectralis

7.12 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS PROCEDIMIENTOS

Médicos adscritos y residentes de Oftalmología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud del Hospital Civil de Culiacán quienes se encuentran capacitados para realizar una exploración oftalmológica completa de todos los pacientes de primera vez, que se diagnostiquen con cualquier tipo de Oclusión Venosa Retiniana, con su posterior interconsulta al servicio de Retina y la realización de Autofluorescencia de fondo de ojo, así como OCT de mácula. Se llenarán los expedientes electrónicos para documentar la presencia del tipo de Obstrucción Retiniana y datos generales del paciente. Posteriormente se realizará una segunda evaluación de los resultados con el evaluador con alta especialidad de Retina quien valorará y buscará patrones o distribución común de la Autofluorescencia que muestran los fondos de ojo de los pacientes con Obstrucción Venosa Retiniana, se recopilará la información y se someterá a análisis estadístico.

VIII) ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo será sometido a evaluación por parte del Comité de Investigación del CIDOCS y se recabará en todos los casos la firma de consentimiento informado. La investigación corresponde a una **investigación con riesgo mínimo** para el paciente, según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de nuestro país (CAPITULO I / TITULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos).

IX) RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Recursos Humanos:

- Médicos Adscritos.
- Residentes del servicio de Oftalmología.

Recursos materiales:

- Pago de consulta primera vez \$150 pesos.
- Estudio de Autofluorescencia de fondo de ojo \$ 1200 pesos.
- Para anotación consumibles de papelería, computadora, impresora, paquete estadístico.

Infraestructura:

Instalaciones del servicio de Oftalmología de HCC-CIDOCS

- Proyector de optotipos de cartilla de Snellen
- Lámpara de hendidura marca Haag Streit, Topcon.
- Lupas de 90D y de 78D Volk
- Lente de 3 espejos de Goldmann
- Foróptero Topcon VT-10
- Equipo Heidelberg Spectralis

X) RESULTADOS

El numero de casos de oclusión venosa retiniana en el periodo comprendido de Noviembre de 2014 a Julio de 2016 fue de 30 casos de 12,200 pacientes que acudieron a la consulta de primera vez, con una frecuencia de 2.5 casos por cada 1,000 pacientes.

En este estudio se incluyeron 30 pacientes, 16 mujeres y 14 hombres. El promedio de edad fue 58.7 ± 11.9 años, con un rango de 40 a 90 años. La duración de los síntomas fue menos de 3 meses. El 46.7% presentó Hipertensión Arterial Sistémica como comorbilidad, 6.7% Diabetes Mellitus, 6.7% Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial Sistémica, 3.3% Glaucoma y 36.7% sin enfermedades asociadas (Tabla 1).

La oclusión de la vena central de la retina ocurrió en 20 casos (66.7%), mientras que la oclusión de rama venosa superior se presentó en 7 casos de 30 (23.3%) y

de rama venosa inferior en un 10%. El ojo derecho se afectó en un 53.3%, y el izquierdo 46.7%.

Se encontraron 5 patrones de autofluorescencia de fondo de ojo; el **patrón quístico** en 10 ojos con un 33.3% (Tabla 2), caracterizado por hiperautofluorescencia petaloide en el área foveal, la Tomografía de Coherencia Óptica mostró grandes espacios quísticos con pérdida de su depresión y edema de segmentos externos con desprendimiento de retina seroso; el segundo patrón observado fue **quístico irregular** en un 20%, reveló hiperautofluorescencia quística o petaloide en área foveal y parafoveolar con hiperautofluorescencia moteada difusa irregular macular, el OCT demostró múltiples espacios quísticos foveales y parafoveales en capa nuclear interna (CNI), capa plexiforme externa (CPE) y capa nuclear externa (CNE) con desprendimiento de retina seroso; el **patrón quístico con múltiples manchas** se encontró en 10% de los casos, con hiperautofluorescencia petaloide foveal con múltiples puntos pequeños hiperautofluorescentes dentro de arcadas temporales, el OCT exhibió quistes en CPE y engrosamiento difuso de todas las capas de la retina; el **patrón irregular** se presentó en 30% de los casos, con evidencia de hiperautofluorescencia en forma moteada foveolar y parafoveolar, el OCT reveló quistes y exudado en segmentos externos, desprendimiento de retina seroso y engrosamiento de todas las capas; el **patrón difuso disminuido** se encontró en 2 pacientes (6.7%), reflejó hipoautofluorescencia difusa perifoveolar y perivenular, el OCT probó engrosamiento de todas las capas retinianas, con predominio CPE/SE.

La oclusión de la vena central de la retina presentó un patrón de autofluorescencia quístico con sus variantes en 55% de los casos, siendo también el patrón más común en las oclusiones de rama inferior (66.7%) y superior (42.9%).

La agudeza visual en los pacientes con OVCR fue 0.7 ± 0.3 en LogMar, mientras que en oclusión de rama inferior 0.5 ± 0.1 , y de rama superior 0.8 ± 0.4 , sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Se observó una diferencia significativa ($P=0.001$) en la agudeza visual entre los patrones de autofluorescencia, siendo el patrón quístico irregular el más afectado con 1.1 ± 0.3 en LogMar, y el difuso disminuido con 0.3 en LogMar (Tabla 4 y gráfica 1).

XI) DISCUSIÓN

En el estudio actual, el patrón de autofluorescencia encontrado en las oclusiones venosas retinianas fue consistente con los hallazgos encontrados por medio de OCT. El patrón de autofluorescencia quístico fue el más frecuente en todos los tipos de oclusión, como se ha descrito por Sekiryu en un estudio clínico en el que encontró hiperautofluorescencia petaloide en 85% de sus pacientes con ORVR en su primer visita y cambios quísticos por OCT en 65/65 ojos.³³

Los casos con hiperautofluorescencia difusa se asociaron con áreas de desprendimiento de retina seroso y la hiperautofluorescencia moteada irregular con áreas de defecto en Segmentos Internos/Segmentos Externos o en CNE. Los ojos con edema macular mostraron autofluorescencia petaloide que resultó de la

reducción del bloqueo por los pigmentos maculares en el área de los espacios quísticos.

El patrón irregular con hiperautofluorescencia moteada correspondió con los resultados de Sekiryu y cols, en donde los exudados duros y depósitos lipídicos en el espacio subretiniano mostraron hiperautofluorescencia, esta se cree que es debida a 2 mecanismos, el primero es la reacción química del hierro en el espacio subretiniano en forma de coágulos, el cual produce compuestos autofluorescentes que median los ataques de radicales libres sobre los lípidos de fotorreceptores y segmentos externos por la reacción Fenton, induciendo daño a la retina neurosensorial y al EPR; el segundo mecanismo es el acúmulo de macrófagos en el EPR, los cuales migran al líquido subretiniano y generan autofluorescencia en los desprendimientos de retina exudativos. ³³

Según Sekiryu, áreas de hiperautofluorescencia difusa están relacionadas con una disminución en el grosor retiniano por OCT³³, y sugiere un daño severo a la retina externa, contrastando estos hallazgos con los de hipoautofluorescencia difusa perifoveolar en el patrón difuso disminuido de nuestro estudio y el engrosamiento de todas las capas retinianas, así como el menor grado de afectación de agudeza visual.

Este estudio tiene limitaciones ya que el número de pacientes es escaso, no se llevó a cabo seguimiento de los pacientes para encontrar diferencias en los patrones de autofluorescencia en episodios agudos de enfermedad y después de tratamiento. Son necesarios más estudios para evaluar el impacto de la Autofluorescencia de fondo de ojo en el pronóstico y seguimiento de los pacientes.

XII) CONCLUSIONES

Los ojos con oclusiones venosas retinianas mostraron patrones de autofluorescencia quísticos, quístico irregular, quístico con múltiples manchas, irregular y difuso disminuido, encontrando edema macular en los distintos patrones. La combinación de Autofluorescencia de fondo de ojo y Tomografía de Coherencia Óptica son técnicas no invasivas que pueden proporcionar información adicional acerca del edema macular debido a oclusiones venosas retinianas.

XIII) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Central Retinal Vein Occlusion Study Group: Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486–491.
2. Central Vein Occlusion Study Group: Base- line and early natural history report: the Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1087–1095
3. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY. International Eye Disease Con- sortium: The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117: 313– 319.
4. Klein R, Moss S, Meuer S, et al. The 15-Year Cumulative Incidence of Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmology* 2008: 126(4)
5. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of Retinal Vein Occlusion, Consensus Document. 2011; 226:4-28.

6. Gómez-Ulla F, Abrales MJ, Basauri E, et al. Guías de práctica clínica de la SERV: Manejo de las oclusiones venosas de la retina. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2010; 85(9):294-309.
7. Blodi B, Domalpally A, Scott I, et al. Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study System for Evaluation of Stereoscopic Color Fundus Photographs and Fluorescein Angiograms: SCORE Study Report 9. Arch Ophthalmol. 2010; 128(9):1140–1145.
8. Scott I, Blodi B, Ip M, et al. SCORE Study Report 2: Interobserver Agreement Between Investigator and Reading Center Classification of Retinal Vein Occlusion Type. Ophthalmology. 2009; 116(4): 756–761.
9. Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. Ophthalmology 2013; 120 (2): 362–370.
10. Kolar P. Risk Factors for Central and Branch Retinal Vein Occlusion: A Meta-Analysis of Published Clinical Data. Journal of Ophthalmology 2014. Article ID 724780
11. Recchia FM, Carvalho-Recchia CA, Hassan TS. Clinical Course of Younger Patients With Central Retinal Vein Occlusion. Arch Ophthalmol 2004;122:317-321.
12. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Sone T, Hori S. Increase of vascular endothelial growth factor and inter-leukin-6 in the aqueous humour of patients with macular oedema and central retinal vein occlusion. Acta Ophthalmologica, 2010; 88(6): 646–651.
13. La Spina C, De Benedetto U, Parodi MB, Coscas G, Bandello F. Practical Management of Retinal Vein Occlusions. Ophthalmol Ther 2012; 1(3).
14. Dithmar S, Holz FG. Fluorescence Angiography in Ophthalmology. Springer. 1st. Ed. Germany, 2008.
15. Lima V, Castro L, Landa G, Rosen R. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and visual outcomes in central retinal vein occlusion. Clinical Ophthalmology 2011; 5: 299–305.

16. Glanville J, Patterson J, McCool R, et al. Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *BMC Ophthalmology* 2014; 14 (7).
17. Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina*. 2006;26:354–6.
18. The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology*. 1995;102:1425–33
19. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al., SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1101–14.
20. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al, OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-1146.
21. Pikkil J, Chassid O, Busool Y, Srour W, Sharabi-Nov A, Beiran I. Bevacizumab for CRVO Associated CME: Effect of Timing and Frequency of Injections on Final Visual Outcome. *Journal of Ophthalmology*. Vol. 2013, Article ID 974670.
22. García-Arumi J, Boixadera A, Martínez-Castillo V, Castillo R, Dou A, Corcostegui B. Chorioretinal anastomosis. After radial optic neurectomy for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1385–91.
23. Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Uemura A, Larson E. Long-term outcomes of vitrectomy with or without arteriovenous sheathotomy in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2007; 27:49–54.
24. Minturn J, Brown GC. Progression of nonischemic central retinal vein obstruction to the ischemic variant. *Ophthalmology*. 1986;93:1158–62
25. Delori FC, Dorey CK, Staurengi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin

characteristics. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1995; 36(3):718–729.

26. McBain VA, Forrester JV, Lois N. Fundus autofluorescence in the diagnosis of cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jul; 92(7): 946-9.

27. Schmitz-Valckenberg S et al. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina* 2008;28(3):385–409.

28. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev* 2005;85:845–81.

29. Sepah YJ et al. Fundus autofluorescence imaging: Fundamentals and clinical relevance. *Saudi Journal of Ophthalmology* 2014; 28:111–116.

30. Terman A, Brunk UT. Oxidative stress, accumulation of biological “garbage”, and aging, Antioxidants and Redox Signaling. 2006; 8(1-2):197–204.

31. Lois N, Forrester J. *Fundus Autofluorescence*. Lippincott Williams & Wilkins, 1st. Ed. Philadelphia, USA, 2009.

32. Ebrahimiadib N, Riazi-Esfahani M. Autofluorescence Imaging for Diagnosis and Follow-up of Cystoid Macular Edema. *J Ophthalmic Vis Res* 2012; 7(3):261-267.

33. Sekiryu T, Iida T, Sakai E, Maruko I, Ojima A, Sugano Y. Fundus Autofluorescence and Optical Coherence Tomography Findings in Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol*. 2012;2012:638064. Pubmed PMID: 23209881, Pubmed Central PMCID: PMC3503403.

XIV) FIGURAS

Tabla 1. Características de pacientes

	Frecuencia	Porcentaje %
Edad		
Mínimo	40	
Máximo	90	
Media	58.7	
Desviación estándar	11.9	
Número de pacientes	30	100
Sexo		
Femenino	16	53.3
Masculino	14	46.7
Comorbilidades		
HAS	14	46.7
DM	2	6.7
HAS y DM	2	6.7
Glaucoma	1	3.3
Ausente	11	36.7
Lateralidad		
OD	16	53.3
OI	14	46.7
Tipo de oclusión		
OVCR	20	66.7
ORVR Inferior	3	10
ORVR Superior	7	23.3

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica, DM: Diabetes Mellitus,
OD: ojo derecho, OI: ojo izquierdo, OVCR: Oclusión de la vena
central de la retina, ORVR: Oclusión de rama venosa retiniana

Tabla 2. Patrones de Autofluorescencia y tipo de oclusión venosa retiniana

Tipo de Oclusión	Patrón de autofluorescencia					Total
	Difuso	Irregular	Quístico	Quístico irregular	Quístico, múltiples manchas	
	disminuido No, %					
ORVR Inferior	0	1, 33.3%	2, 66.7%	0	0	3, 100%
ORVR Superior	0	1, 14.3%	3, 42.9%	1, 14.3%	2, 28.6%	7, 100%
OVCR	2, 10%	7, 35%	5, 25%	5, 25%	1, 5%	20, 100%
Total	2, 6.7%	9, 30%	10, 33.3%	6, 20%	3, 10%	30, 100%

OVCR: Oclusión de la vena central de la retina, ORVR: Oclusión de rama venosa retiniana

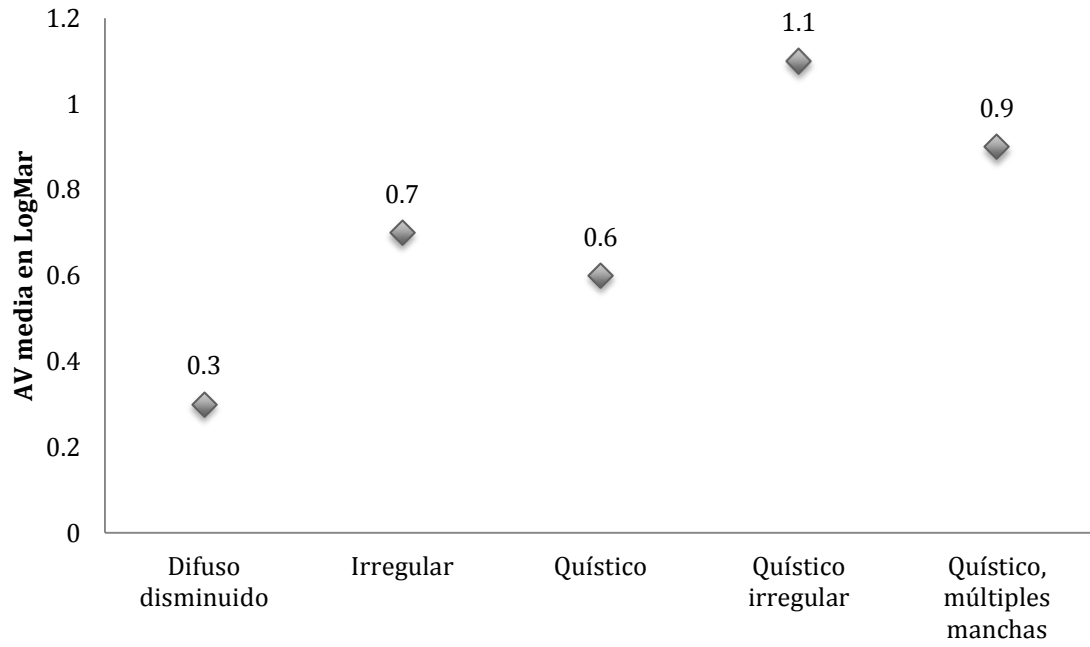
Tabla 3. Agudeza visual y tipo de oclusión venosa retiniana

	ORVR Inferior	ORVR Superior	OVCR	Total
AV media (LogMar)	0.5±0.1	0.8±0.4	0.7±0.3	0.7±0.3
No.	3	7	20	30

OVCR: Oclusión de la vena central de la retina, ORVR: Oclusión de rama venosa retiniana

Tabla 4. Agudeza visual y patrones de autofluorescencia

	Patrón de autofluorescencia					Significancia
	Difuso disminuido	Irregular	Quístico	Quístico irregular	Quístico, múltiples manchas	
AV media (LogMar)	0.3	0.7±0.2	0.6±0.1	1.1±0.3	0.9±0.5	P= 0.001



Gráfica 1. Relación de patrón de autofluorescencia con agudeza visual

XV) ANEXOS



Hospital Civil de Culiacán - CIDOCS
Servicio de Oftalmología



Hoja de Recolección de Datos		
<i>“Patrones de Autofluorescencia de fondo de ojo en Obstrucción Venosa Retiniana”</i>		
Datos Personales		
Nombre:		Fecha:
Sexo: M F	Edad:	Teléfono:
Comorbilidades		
Hipertensión Arterial Sistémica:		
Diabetes Mellitus:		
Dislipidemias:		
Cáncer:		
Otros:		
Exploración oftalmológica		
	OD	OI
Agudeza visual		
Tipo de Obstrucción Venosa		
Estudios complementarios		
Patrones de Autofluorescencia		
I.	III.	
II.	IV.	