

OCLUSIONES VENOSAS RETINALES

RETINAL VEIN OCCLUSION

DR. ALEJANDRO LUTZ H. (1), DR. PATRICIO MARTÍNEZ R.

1. DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA. CLÍNICA LAS CONDES.

2. HOSPITAL DEL SALVADOR.

Email: alejandrolutz@mi.cl

RESUMEN

Las oclusiones venosas retinales constituyen una importante causa de deterioro de la agudeza visual. Su evolución y manejo mediante fotocoagulación retinal con láser se encuentra bien documentada por importantes estudios clínicos. Actualmente se ha sumado el uso de agentes antiangiogénicos para el tratamiento de sus complicaciones, en especial del Edema macular secundario. Se analizan cuadros clínicos, complicaciones y manejo de la Oclusión de Rama Venosa Retinal y de la Oclusión de Vena Central de la Retina resaltando el uso de terapia intravítrea con Triamcinolona.

Palabras clave: Oclusión de vena retinal, edema macular.

SUMMARY

The retinal vein occlusion constitute an important cause of deterioration of visual acuity. Their evolution and management through retinal photocoagulation with laser, is well documented by important clinical studies.

At present the use of antiangiogenics agents for the treatment of its complications has been added, and especially secondary macular edema. Clinical cases are analysed as well as

complications and handling of the Branch Retinal Vein Occlusion and the Central Retinal Vein occlusion.

The use of Triamcinolone and Ranibizumab is highlighted.

Key words: Retinal Vein Occlusion, maculae Edema.

INTRODUCCIÓN

Después de la Retinopatía Diabética, las Oclusiones Venosas Retinales (OVR) constituyen la segunda enfermedad vascular retinal más frecuente.

Su prevalencia en la población mayor de 48 años se ha estimado en alrededor de 1,6% (1), siendo su incidencia acumulativa a 15 años alrededor de 1,8% para la Oclusión de Rama Venosa Retinal y 0,5% para la Oclusión de Vena Central de la Retina (2).

Ambos cuadros clínicos cuentan con una historia natural bien delineada por los estudios clínicos *Branch Vein Occlusion Study* (BVOS) y *Central Vein Occlusion Study* (CVOS). En los últimos años se han publicado trabajos que muestran resultados del manejo de las complicaciones derivadas de las OVR, especialmente del Edema macular, haciendo énfasis en el uso de terapia antiangiogénica intravítrea.

TROMBOSIS DE RAMA VENOSA RETINAL

Patogenia

Característicamente la obstrucción se produce a nivel de un cruce arteriovenoso, donde existe una *predisposición anatómica local* determinada por la presencia de una adventicia común entre la rama arteriolar y la rama venosa subyacente además de *cambios arterioscleróticos* secundarios a Hipertensión arterial sistémica. Se genera constricción de la vena, alteración del flujo venoso con eventual daño endotelial y oclusión vascular venosa por trombosis (3, 4).

En casos en que la obstrucción no se relaciona con un cruce arteriovenoso se debe sospechar cuadros inflamatorios como vasculitis retinales o retinocoroiditis.

Cuadro Clínico

La Oclusión de Rama Venosa Retinal (ORVR) suele presentarse alrededor de la sexta década de la vida. El grado de compromiso visual está en directa relación con el área y la ubicación del territorio afectado por la alteración del drenaje venoso, pudiendo ser asintomática e incluso presentarse como entopsias derivadas de hemorragia vítrea secundaria a neovascularización retinal.

Al examen oftalmoscópico en la etapa aguda destaca la distribución segmentaria de los hallazgos: hemorragias intrarretinianas, tortuosidad y dilatación venosa, manchas algodinosas, edema retinal y eventualmente edema macular (Figura 1). Más tardíamente se pueden encontrar vasos en hilo de plata, desarrollo de vasos colaterales, neovasos y hemorragia vítrea.

Cabe mencionar que con el paso del tiempo esta apariencia característica varía lo que puede llevar a confusión diagnóstica.

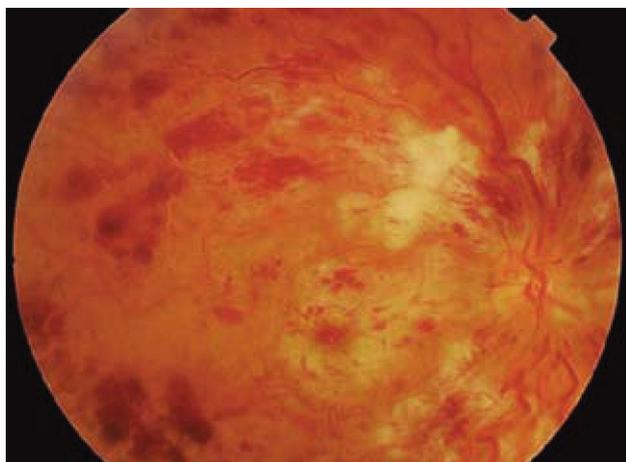


Figura 1. Oclusión de rama venosa. Existen hemorragias intrarretinianas y edema macular en relación a la rama venosa ocluida en la arcada temporal inferior.

Exámenes complementarios

La Angiografía con Fluoresceína entrega valiosa información para el manejo y pronóstico del cuadro. Determina la extensión de la isquemia retinal, estado de la red capilar perifoveal, presencia de isquemia o edema

macular, desarrollo de colaterales y presencia de neovasos.

La Tomografía de Coherencia Óptica es útil en la evaluación y seguimiento del edema macular secundario, aunque al igual que en otros cuadros que cursan con EM la mejoría anatómica no necesariamente se asocia a una mejoría funcional (5, 6).

Complicaciones y Manejo

Las principales complicaciones secundarias a ORVR están relacionadas con *isquemia retinal con desarrollo de neovascularización y maculopatía por isquemia o edema macular*.

1.- Neovascularización

La presencia de isquemia retinal extensa (mayor a 5 áreas discuales) se relaciona con desarrollo de neovasos retinales o papilares en alrededor de un 41%.

En el *Branch Vein Occlusion Study* (BVOS) se estableció que la fotocoagulación retinal preventiva en casos con un área retinal afectada igual o mayor a 5 áreas discuales, reduce la aparición de neovasos de un 22% a un 12%.

Con la fotocoagulación láser de la retina isquémica en presencia de neovasos, se obtiene una reducción del riesgo de hemorragia vítrea de un 61% a 29%. Al ser el beneficio visual más significativo, se recomienda esperar la aparición de neovasos para realizar la fotocoagulación retinal (7).

2.- Edema macular

El edema macular frecuentemente es causa de baja de agudeza visual en ORVR, es el resultado del aumento de la presión hidrostática y del incremento de la permeabilidad vascular derivada de la producción de mediadores químicos por parte de la retina isquémica, dentro de estos mediadores destaca el *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), proteína de señal relacionada con la angiogénesis, vasodilatación y potente determinante de aumento de permeabilidad vascular.

El *Branch Vein Occlusion Study* (BVOS) demostró la utilidad de la fotocoagulación macular en rejilla en casos que cumplieron con los criterios de selección, obteniéndose una ganancia mayor o igual a 2 líneas de agudeza visual en el 65% de los pacientes tratados en comparación a 37% en los no tratados. Al tercer año de seguimiento un 60% de los tratados presentaban agudeza visual $\geq 20/40$ comparado con 34% en el grupo de pacientes no tratados (8).

A partir del año 2002 se han reportado trabajos utilizando Triamcinolona mediante inyección intravítrea (9, 10). Este fármaco además de su efecto antiinflamatorio y neuroprotector, tiene la capacidad de inhibir la expresión del VEGF. Su utilidad en el tratamiento del edema macular secundario a ORVR fue investigado en el estudio *Standard Care v/s Corticosteroid for Retinal Occlusion Study* (SCORE) donde se comparan 3 grupos de pacientes: inyecciones intravítreas mensuales de 1 mg, 4 mg y manejo Standard basado en el BVOS. A los 12 meses no

existe diferencia entre los tres grupos en cuanto a ganancia, promedio de cambio y pérdida de agudeza visual, siendo los tres tratamientos mejores que la evolución natural de la enfermedad destacando que el tratamiento Standard posee un mejor perfil de seguridad (11).

Más recientemente se ha utilizado con éxito la terapia intravítrea anti-VEGF con anticuerpos monoclonales como el Bevacizumab (Avastin®) (12, 13, 14, 15) o fragmentos Fab de anticuerpo como el Ranibizumab (Lucentis®), agentes que al parecer poseen una actividad similar en cuanto a inhibición del VEGF, pero que aún no han sido aprobados por la FDA para su uso en edema macular secundario a TRVR. El estudio *Ranibizumab B for the treatment of macular edema following Branch retinal Vein Occlusion* (16) (BRAVO) recientemente publicado compara Ranibizumab en dosis de 0,3 mg y 0,5 mg con placebo con posibilidad de iniciar terapia convencional si se alcanzaban los criterios BVOS. Los grupos con Ranibizumab lograron mejorías de agudeza visual desde el séptimo día. Los grupos de 0,3 mg y 0,5 mg lograron una mejoría de tres líneas a los 6 meses en un 55.2% y 61.1% respectivamente versus un 28.8% en el grupo de tratamiento convencional.

El uso de terapia anti - VEGF aparece como un valioso recurso en el tratamiento del edema macular secundario a TRVR, con un alto perfil de seguridad pero aún falta el resultado a largo plazo y la frecuencia óptima de las inyecciones. El futuro del tratamiento del edema macular en TRVR parece estar en el uso de terapias mixtas, mezclando el uso de láser con antiangiogénicos como lo dejan entrever los estudios en curso.

OCCLUSION DE VENA CENTRAL DE LA RETINA

Patogenia

Los estudios histológicos sugieren que la Oclusión de la Vena Central de la Retina (TVCR) es la consecuencia de la obstrucción trombótica de la vena central de la retina a nivel de la lámina cribosa y/o posterior a ella. En algunos casos los cambios arterioscleróticos de la arteria central de la retina pueden ocasionar compresión de la vena causando turbulencia con eventual daño endotelial y formación de trombo.

Cuadro Clínico

Alrededor de un 90% de los pacientes son mayores de 50 años al momento de inicio del cuadro, el que se manifiesta por una disminución brusca de visión, sin dolor y sin ojo rojo. Se han determinado factores de riesgo y condiciones asociadas como: Hipertensión arterial sistémica, aterosclerosis, Diabetes mellitus, Glaucoma de ángulo abierto (17). También se ha implicado a enfermedades que cursan con alteraciones de la coagulación o hiperviscosidad sanguínea. De presentarse en pacientes jóvenes siempre se deben descartar patologías predisponentes en particular las trombofilias.

Al examen oftalmoscópico se observan hemorragias retinales en llama y redondas, dilatación y tortuosidad vascular en los cuatro cuadrantes, manchas algodonosas y un grado variable de edema de papila y edema macular (Figura 2).

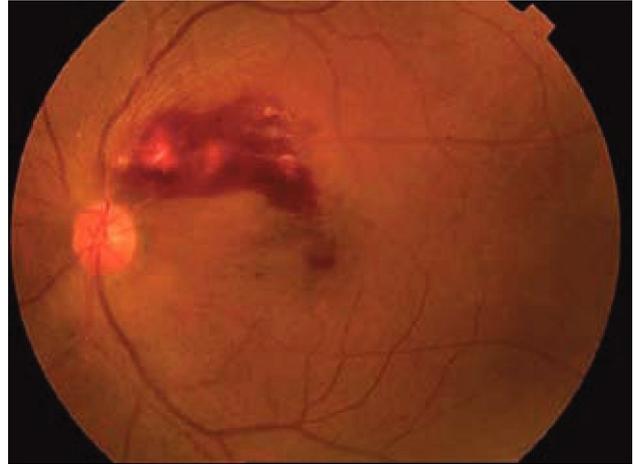


Figura 2. Oclusión de vena de la retina. Se puede observar edema de papila, hemorragias intraretinales en llama, exudados algonosos y edema macular.

Clasificación

En base a características clínicas y principalmente a la angiografía retinal con fluoresceína, la OVCR se puede clasificar en las formas *no isquémica o profunda*, y la forma *isquémica o no profunda*, esta última se caracteriza por la presencia de al menos 10 áreas papilares de no perfusión capilar retinal, lo que clínicamente se puede correlacionar con baja de visión importante, escotoma central denso, defecto pupilar aferente, hemorragias retinales abundantes. En general el pronóstico de la forma isquémica es muy malo dada su tendencia a cursar con isquemia macular, desarrollo de neovascularización y glaucoma neovascular.

Evolución y Manejo

Las complicaciones más relevantes de la OVCR son la Neovascularización y el Edema macular.

1.- Neovascularización.

Es más frecuente la aparición de neovascularización del iris (rubeosis iridis) que neovascularización retinal. En el caso de la forma isquémica, se puede observar neovasos hasta en un 60% de los casos, lo que habitualmente ocurre dentro de los primeros 3 a 5 meses desde el inicio de los síntomas. El desarrollo de neovasos puede determinar glaucoma neovascular (18).

En el *Central Vein Occlusion Study* (CVOS) se evaluó la utilidad de la panfotocoagulación retinal con láser en la prevención y tratamiento de la neovascularización del iris y del ángulo iridocorneal. En este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la aparición de neovascularización del iris y del ángulo iridocorneal entre el grupo tratado en forma preventiva y el grupo no tratado. Además se observó que al desarrollarse neovascularización del iris, ésta desaparece antes de un mes postratamiento en un 56% comparado con un 22% del grupo de pacientes tratados en forma profiláctica antes de la aparición de neovasos y que fueron retratados. Por lo tanto la recomendación es un seguimiento cuidadoso y realizar panfotocoagulación retinal al evidenciarse aparición de rubeosis iridis y/o neovasos en el ángulo iridocorneal (19, 20).

2.- Edema macular

El aumento de presión hidrostática sumado a la liberación de mediadores químicos por la retina hipóxica tiene como resultado la aparición de Edema macular (EM) que junto a la isquemia macular son determinantes importantes de baja de agudeza visual (REF). De forma similar que lo observado en Trombosis de Rama Venosa Retinal, dentro de los mediadores químicos reconocidos destaca el *Vascular Endotelial Growth Factor* (VEGF) como responsable del aumento de permeabilidad vascular retinal (21, 22).

Aunque existe disminución del EM angiográfico, el estudio CVOS no observó diferencia en cuanto a mejoría de agudeza visual entre el grupo que fue tratado con fotocoagulación macular en rejilla respecto al grupo que no recibió tratamiento, por lo que no se recomienda como tratamiento de la pérdida visual secundaria a EM (23).

En la última década, al igual que lo que ha ocurrido en el manejo del EM secundario a ORVR, se ha desarrollado el uso de terapia intravítrea con agentes destinados principalmente a bloquear la expresión de mediadores relacionados con el aumento de permeabilidad vascular y vasodilatación, especialmente el VEGF .

El uso de Triamcinolona intravítrea fue evaluado en el estudio *Standard Care v/s Corticosteroid for Retinal Occlusion Study* (SCORE): a 12 meses se observó una ganancia de 15 o más letras ETDRS en 26,5% y 26,6% (grupos tratados con 1 mg y 4 mg respectivamente), comparado con 6,8% del grupo sometido al manejo Standard: observación. El promedio de inyecciones durante los 12 meses fue alrededor de 2 para ambos grupos. No existió diferencia relevante en cuanto a complicaciones entre el tratamiento Standard y el grupo tratado con inyecciones de 1 mg. (24).

Por lo tanto se puede considerar el uso de Triamcinolona intravítrea en dosis de 1 mg en el tratamiento del EM secundario a TVCR.

Desde la primera descripción de su uso intravítrea en casos de EM secundario a OVCR (25), el Bevacizumab (Avastin®) ha sido ampliamente utilizado, existiendo numerosos reportes destacando su efectividad (26, 27, 28, 29, 30), pero también el carácter transitorio de ésta. Actualmente no se ha establecido de manera consistente el esquema de administración más apropiado, siendo necesarios estudios bien diseñados para aclarar su forma de uso.

Por otra parte el estudio Central Retinal Vein Occlusion Study(31) (CRUISE) recientemente publicado evaluó el uso de Ranibizumab (Lucentis®) intravítrea en casos de EM secundario a OVCR para lo cual se compararon dosis mensuales de 0,3 mg y 0,5 mg y placebo.

Este estudio demostró que el porcentaje de ganancia de tres líneas a seis meses plazo fue de 46,7% y 46,9% en los grupos tratados versus 16,9% en el grupo placebo.

Estos estudios demuestran la gran utilidad de los antiangiogénicos y corticoides en el tratamiento de la OVCR con un buen perfil de seguridad. Queda aún abierta la pregunta sobre la duración del tratamiento y la frecuencia ideal de las inyecciones.

El conocimiento de los mecanismos involucrados en la aparición de las complicaciones de las OVR ofrece un interesante campo de investigación, debido a esto se espera el desarrollo de estudios bien diseñados que orienten un uso seguro y efectivo de las alternativas actualmente disponibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114(10):1243-1247.
- Klein R, Moss SE, Meuer SM, et al. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(4):513-518.
- Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1999; 106:2054–2062.
- Weinberg D. Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:263–265.
- Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, et al; SCORE Study Investigator Group. SCORE Study Report 1: baseline association between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2009; 116 (3):504-512.
- Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007; 114(3):525-536.
- Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion: a randomized clinical trial: Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1986; 104:34-41.
- The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1984; 98(3):271-282.
- Lee H, Shah GK. Intravitreal triamcinolone as primary treatment of cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2005; 5(5):551-555.
- Chen SDM, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK. Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(5):876-883.
- The SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study Report 6. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(9):1115-1128.

12. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:452-456.
13. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:518-22.
14. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007; 27:419-25.
15. Wu L, Arévalo F, Berrocal M, Maia M, Roca J, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab as primary treatment for macular edema secondary to branch retinal vein occlusions. Results of the Pan American Collaborative Retina Study Group at 24 Months. *Retina* 2009. 29:1396-1403.
16. Campochiaro P, Heier S, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2010, 117: 1102-1112.
17. The Eye Disease Case- Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 545 - 554.
18. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, et al Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 201 - 217.
19. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 486 - 491.
20. The Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology* 1995; 102:1434 -1444.
21. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:1480-1487.
22. Pe'er J, Folberg R, Itin A, et al. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998; 105:412-416.
23. The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 1995; 102:1425-1433.
24. The 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(9):1101-1114.
25. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36:336-339.
26. Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer TC, et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina* 2007;27:1004-1012.
27. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006;26:279 -284.
28. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina* 2007;27:141-149.
29. Ninel Z, Gaitan J, Rosenfeld P, et al. Long-term safety and efficacy of intravitreal Bevacizumab (Avastin) for the management of central retinal vein occlusion. *Retina* 2008; 28:1325-1337.
30. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion:12-month results of a prospective clinical trial. *Br. J. Ophthalmol*. 2009;93;452-456.
31. Brown, D, Campochiaro, P, Singh R, Li Z, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2010, 117:1124-1133.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.