

**ESTUDIO PROSPECTIVO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE  
PEGAPTANIB SODIO EN EL TRATAMIENTO PRIMARIO DEL  
EDEMA MACULAR SECUNDARIO A TROMBOSIS VENOSA DE  
LA RETINA**

Autor: Marta Garcia Vilaró

Coautor: Francisca Bassaganyas Vilarrasa

Director: José García Arumí

Codirector: J. Antonio Buil Calvo

Departament Cirugia/Universitat Autònoma de Barcelona

Trabajo de investigación - convocatoria 15 Junio 2011

## **RESUMEN**

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de pegaptanib de sodio en el tratamiento del edema macular secundario a obstrucción venosa de la retina (OVR).

Método: Estudio prospectivo de 16 pacientes con edema macular secundario a OVR tratados mediante inyecciones intravítreas de pegaptanib de sodio 1 mg (0'05ml) a demanda con un período de seguimiento mínimo de 6 meses.

Resultado: Mejoría significativa de la agudeza visual y del perfil foveal en nuestros pacientes. No alarmas de seguridad nuevas.

Conclusiones: Pegaptanib de sodio parece proporcionar beneficios anatómicos y funcionales en el tratamiento del edema macular secundario a trombosis venosa de la retina.

## **PALABRAS CLAVE**

Pegaptanib de sodio, obstrucción vena central retina, obstrucción rama venosa, tractament.

## **RESUM**

Objectiu: Evaluar l'eficàcia i seguretat de pegaptanib de sodi en el tractament de l'edema macular secundari a obstrucció venosa de la retina (OVR).

Mètode: Estudi prospectiu de 16 pacients amb edema macular secundari a OVR tractats mitjançant injeccions intravítrees de pegaptanib de sodi 1mg (0,05ml) a demanda amb un període de seguiment mínim de 6 mesos.

Resultat: Millora significativa de l'agudeses visual i del perfil foveal en els nostres pacients. No alarmes de seguretat noves.

Conclusions: Pegaptanib de sodi sembla proporcionar beneficis anatòmics i funcionals en el tractament de l'edema macular secundari a trombosis venosa de la retina.

## **PARAULES CLAU**

Pegaptanib de sodi, obstrucció vena central retina, obstrucció branca, tractament

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. HIPÓTESIS
3. OBJETIVO DEL TRABAJO
4. MATERIAL Y MÉTODO
  - 4.1 Pacientes muestra del estudio.
    - 4.1.1 Criterios de inclusión.
    - 4.1.2 Criterios de exclusión
  
  - 4.2 Material utilizado para el estudio
    - 4.2.1 Agudeza visual y refracción
    - 4.2.2 Exploración oftalmológica
  
  - 4.3 Método
    - 4.3.1 Anamnesis
    - 4.3.2 Exploración oftalmológica
    - 4.3.3 Método quirúrgico
    - 4.3.4 Criterios de valoración del estudio y Programa de visitas
    - 4.3.5 Método estadístico
5. RESULTADOS
6. CONCLUSIONES
7. BIBLIOGRAFÍA
8. ANEXO 1. Tabla de recogida de datos

## **1. INTRODUCCIÓN**

La obstrucción venosa de la retina (OVR) es la segunda enfermedad vascular más frecuente de la retina después de la retinopatía diabética y representa una causa importante de disminución de la agudeza visual. La obstrucción venosa de la retina afecta a individuos de mediana edad (edad media 65 años). Cheung y sus colaboradores diseñaron un estudio prospectivo multicéntrico con 6400 pacientes sanos para intentar determinar la prevalencia de OVR en la población adulta. Después de 4 años de seguimiento encontraron una prevalencia de OVR del 1% en la población mayor de 45 años; no hallaron diferencias raciales ni de sexo.

El estudio *Eye Disease Case-Control Study* identificó las siguientes alteraciones como factores de riesgo de aparición de oclusión venosa de la retina: hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardiovascular (diabetes mellitus), glaucoma crónico de ángulo abierto y aumento del índice de masa corporal.

Una obstrucción de vena central de retina (OVC) se presenta clínicamente como una disminución súbita e indolora de la agudeza visual. El cuadro clínico característico de la OVC se presenta con numerosas hemorragias superficiales (en llama) y profundas (manchas oscuras) en los cuatro cuadrantes de la retina, edema macular, tumefacción de la cabeza del nervio óptico y tortuosidad venosa muy marcada. Progresivamente la extensión de las áreas de hemorragia va disminuyendo a medida que van apareciendo alteraciones del epitelio pigmentario de la retina. Como consecuencia a las áreas de isquemia retiniana puede aparecer neovascularización peripapilar, neovascularización retiniana y neovascularización del iris y del ángulo. La neovascularización del ángulo se detecta mediante goniocopia sin dilatación. El *Central Vein Occlusion Study* (CVOS), un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de 728 ojos con OVC en el que se

evaluaron la historia natural y los resultados del tratamiento con fotocoagulación con láser, se desarrolló neovascularización retiniana en el 12% de los ojos que recibieron fotocoagulación panretiniana profiláctica en comparación con el 18% de los ojos que no recibieron. La proliferación fibrovascular secundaria al crecimiento de vasos anómalos en el vítreo puede generar hemorragia vítrea y desprendimiento de retina traccional.

La obstrucción de rama venosa retiniana (ORVR) se presenta característicamente de forma aguda con visión borrosa y/o pérdida de un segmento del campo visual. La localización de la oclusión determina los cuadrantes afectados del campo visual. En las exploración observamos hemorragias retinianas superficiales y profundas asociadas a edema intraretiniano siguiendo el recorrido de una vena (usualmente la vena temporal superior).

La fisiopatogenia de la oclusión venosa de la retina no está del todo establecida. Estudios histológicos de ojos enucleados con obstrucción de vena central demuestran la presencia de un trombo que obstruye la luz de la vena a nivel de la lámina cribosa o anterior a la misma. La arteria y la vena central de la retina transcurren paralelas y juntas dentro de la porción retrolaminar del canal óptico. Estos hallazgos anatómicos sugieren que cambios estructurales en la lámina cribosa y/o en la pared de la arteria podrían ser los responsables de la obstrucción de vena central. El aumento de presión intraocular produce estrechamiento mecánico y aumento de rigidez de las celdillas de la lámina cribosa. La arterioesclerosis de la pared de la arteria central de la retina en la porción retrolaminar y dentro de la lámina cribosa puede comprimir la vena central de la retina y facilitar la formación de trombos.

Las personas menores de 60 años que presentan OVC pueden tener una etiología inflamatoria o estados de hipercoagulables subyacentes. Está indicado realizar un screening hematológico en personas jóvenes con OVC. Hay que determinar los valores

de proteína C, proteína S, anticuerpos antifosfolípidos, factor V de Leiden y los niveles de fibrinógeno y homocisteína. También se ha comunicado asociación con hiperviscosidad por discrasias sanguíneas, disproteinemas y deshidratación y OVC.

La obstrucción de rama venosa (ORVR) aparece en la mayoría de los casos en los cruces arteriovenosos. En cortes histológicos se ha observado que la arteria y la vena comparten una adventicia común en los cruces arteriovenosos. La pared arterial engrosada comprime la vena, produce retención y turbulencia de flujo, y predispone a la trombosis. Se ha observado en estudios observacionales que la presencia de vítreo adherido a los cruces arteriovenosos puede asociarse con mayor incidencia de ORVR.

La disminución de la agudeza visual secundaria a trombosis venosa de la retina se produce como consecuencia de edema macular crónico, isquemia macular y glaucoma neovascular.

En la obstrucción de vena central de la retina (OVC) el examinador debe intentar determinar si la oclusión venosa es de tipo leve, no isquémica o de tipo grave, isquémica. En el Central Vein Occlusion Study, se evaluó la historia natural de la enfermedad. Clasificaban las obstrucciones venosas en función de las características de la angiografía. Determinaron obstrucción venosa central no isquémica cuando no había más de 10 áreas de disco de hipoperfusión y obstrucción venosa isquémica cuando la zona de isquemia retiniana era mayor a 10 áreas de disco. Generalmente en los casos con obstrucción venosa central no isquémica el componente hemorrágico en el momento de presentación era menor y la agudeza visual estaba menos comprometida. En los ojos inicialmente clasificados como perfundidos o no isquémicos un 10% desarrollaban neovascularización en comparación con un 35% de los ojos clasificados como isquémicos después de 3 años de seguimiento.

El manejo terapéutico de los pacientes con oclusiones venosas de la retina incluye el tratamiento de todas las enfermedades médicas asociadas, como hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia y hábito tabáquico. El papel de la anticoagulación y la antiagregación en estos pacientes es controvertido. No existe evidencia que pueda prevenir ni alterar el curso natural de la obstrucción venosa de la retina, aunque el uso profiláctico de esta medicación puede ayudar a prevenir episodios trombóticos no oculares en pacientes con enfermedad vascular conocida.

Se considera el tratamiento mediante fotocoagulación en la OVR para las dos complicaciones principales: edema macular crónico en ojos con perfusión intacta en los capilares perifoveales y neovascularización del segmento posterior.

El grupo Central Vein Occlusion Study diseñó su estudio para responder dos preguntas fundamentales acerca del tratamiento de la OVC: 1) el tratamiento precoz con panretinofotocoagulación evita la aparición de neovasos? y 2) el tratamiento con láser en patrón en rejilla del edema macular mejora la agudeza visual?.

El CVOS demostró que la panretinofotocoagulación precoz no evita la aparición de neovascularización del iris. Ellos consideran que la panretinofotocoagulación debe realizarse justo después del desarrollo de neovasos (en la retina o en el iris). Sólo hay que considerar tratamiento precoz de la isquemia cuando el seguimiento exhaustivo del paciente no es posible. 1-2 meses después de la panretinofotocoagulación hay regresión de los neovasos en el 90% de los casos.

El grupo CVOS evaluó prospectivamente el efecto de la fotocoagulación en patrón en rejilla por edema macular en la OVC. Demostró que aunque el láser en patrón en rejilla redujo los datos angiográficos de edema macular, no produjo mejoría de la agudeza visual.

El estudio Branch Vein Occlusion Study (BVOS) un estudio multicéntrico randomizado evaluó los efectos del tratamiento con láser macular y fotocoagulación panretiniana en pacientes con ORVR. El estudio BVOS demostró que la panretinofotocoagulación de la retina periférica con láser argon disminuía la probabilidad de desarrollar neovascularización del segmento posterior en pacientes con amplias zonas de isquemia. Sin embargo y, debido a que el tratamiento profiláctico de la isquemia conllevaría a tratar pacientes que nunca habrían desarrollado neovasos; sólo aconsejan el tratamiento con fotocoagulación periférica cuando existen neovasos documentados.

Después de ORVR a menudo hay hemorragia en el área macular que compromete la visión e impide el estudio angiográfico de la perfusión capilar foveal. Es necesario un seguimiento de 1-2 meses ya que el edema macular y la agudeza visual pueden mejorar espontáneamente hasta en un tercio de los pacientes tras la reabsorción de las hemorragias. En nuestro estudio no hemos indicado tratamiento intravítreo con pegaptanib sodio hasta pasados como mínimo tres meses del episodio oclusivo.

El estudio BVOS demostró que la fotocoagulación con láser argón mejoraba significativamente la evolución visual en ojos con ORVR con vasculatura foveal intacta.

En la última década se han postulado muchos tratamientos nuevos para la oclusión venosa de la retina. Estos incluyen tratamientos médicos (corticoides orales, ticlopidina, troxerutio..), fotocoagulación de las anastomosis corioretinianas, tratamientos intravítreos con corticoides y diversas técnicas quirúrgicas como inyección venosa directa de fibrinolíticos o neurotomía radial del nervio óptico. A pesar de que con algunos de estos tratamientos se han descrito resultados favorables, la evidencia apoyando cualquiera de las modalidades es insuficiente.

Los corticoides en inyección intravítrea han sido propuestos como tratamiento del edema macular secundario a múltiples alteraciones vasculares de la retina como: retinopatía diabética, degeneración macular exudativa y obstrucción venosa de la retina. Se han reportado beneficios rápidos del edema macular (documentado clínicamente y mediante tomografía de coherencia óptica) acompañados con frecuencia de mejoría de la agudeza visual. La mayoría de estos estudios han descrito que la recuperación tanto anatómica como funcional es poco duradera y conlleva efectos secundarios no despreciables. La administración intravítrea de corticoides como triamcinolona puede asociarse a hipertensión ocular de difícil manejo y a aceleración de la formación de catarata.

Recientemente han aparecido en el mercado nuevos dispositivos intravítreos biodegradables de dexametasona (Ozurdex®) que consiguen mantener su efecto períodos de tiempo más largo. Estos dispositivos han sido evaluados en un estudio randomizado multicéntrico (estudio GENEVA- *Global evaluation of implantable dexamethasone in retinal vein occlusion with macular edema*) a 12 meses en el que se analiza la eficacia y seguridad de 350µg y 750µg de Ozurdex® en obstrucción venosa retiniana. En OVC se observó mejoría significativa de la agudeza visual con ambas dosis en los días 30, 60 y 90 posteriores a la colocación del implante. Dicha mejoría no fue representativa a los 180 días. Los cambios del grosor macular con tomografía de coherencia óptica, fueron significativos a los 90 días y dejaron de serlo a los 180 días.

Referente a la seguridad, se observó que el 29,7% de los pacientes que recibieron Ozurdex® requirieron tratamiento tópico para disminuir la presión intraocular en el día 90, pero indistintamente de la dosis recibida, la presión intraocular descendió a los valores basales en todos los pacientes en el día 180. Los índices de progresión de catarata durante un año de seguimiento no parecieron aumentar de forma significativa.

El pegaptanib, un aptámero de ARN de 40 kDa, es un antagonista del VEGF (factor de crecimiento del epitelio vascular) impidiendo la angiogenesis y la hiperpermeabilidad inducida por el VEGF. El pegaptanib es un potente ligando extracelular de la isoforma VEGF165. Los estudios patofisiológicos han demostrado que los niveles de VEGF165 están selectivamente aumentados en las enfermedades oculares que cursan con neovascularización ocular inducida por la isquemia y en enfermedades tales como el edema macular diabético. Además, el VEGF165 es un importante mediador de la inflamación vascular. Por el contrario el pegaptanib no se une al VEGF121, una isoforma del factor de crecimiento del epitelio vascular implicada en la neovascularización no patológica.

La hipoxia secundaria a la oclusión venosa de la retina provoca un aumento del factor de crecimiento endotelial (VEGF). El VEGF ha sido implicado en el desarrollo de las complicaciones neovasculares y en el aumento de permeabilidad de la retina de las OVR. En un estudio con ojos enucleados con OVC se demostró la presencia de VEGF. Los niveles de VEGF en humor acuoso aumentan antes del desarrollo de neovascularización del iris y disminuyen con la realización de panretinofotocoagulación. La inhibición del VEGF en un modelo no humano de OVC con primates puede prevenir el desarrollo de neovascularización del iris y del ángulo.

Debido a que se ha demostrado la implicación del VEGF en la disminución de la agudeza visual secundaria a oclusiones venosas de retina y, ante la falta de un tratamiento provado, se ha llevado a cabo un estudio prospectivo de una serie de pacientes con edema macular secundario a obstrucción venosa de la retina para estudiar la eficacia del tratamiento intravítreo con Pegaptanib de sodio (Macugen®).

## **2. HIPÓTESIS**

El pegaptanib de sodio en inyección intravítrea es eficaz en la reducción del grosor macular y en la mejoría de la agudeza visual en pacientes con edema macular secundario a oclusión venosa de la retina.

## **3. OBJETIVO**

Evaluar la eficacia y seguridad del pegaptanib de sodio en administración intravítrea para el tratamiento primario del edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina y a la oclusión de rama venosa.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Éste es un estudio prospectivo y intervencionista de una serie de casos consecutivos que pretende conocer la eficacia y seguridad de Pegaptanib de sodio intravítreo en el tratamiento del edema macular secundario a la trombosis venosa de la retina en un seguimiento entre 6 y 9 meses. Los sujetos elegibles recibieron tratamiento con 1mg de Pegaptanib de Sodio.

## **4.1 PACIENTES. MUESTRA DEL ESTUDIO**

A todos los pacientes seleccionados para ser incluidos se les realizó una entrevista sobre el estudio, explicando las opciones de tratamiento y los riesgos del procedimiento antes de ser aceptados y firmar el consentimiento informado.

Para realizar este estudio, todos los potenciales pacientes fueron derivados a la Sección de Mácula del Hospital de Sant Pau, que es un hospital de referencia terciario en Barcelona. Un total de 16 ojos fueron diagnosticados de Trombosis Venosa de la retina durante un periodo de 9 meses.

### ***4.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN***

- 1- Edad > 18 años.
- 2- Oclusión venosa de retina (OVC y ORVR), de más de 3 meses y menos de 6 meses de evolución.
- 3- Edema macular con afectación foveal igual o superior a 350  $\mu\text{m}$ . El edema macular fue evaluado mediante tomografía de coherencia óptica (OCT, Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec, --Dublin, California, USA).

- 4- Mejor agudeza visual corregida entre 20 y 70 letras mediante Early treatment of Diabetic Retinopathy Study letters a 2 metros (equivalente Snellen entre 20/40 y 20/230).
  
- 5- Seguimiento mínimo de  $\geq 6$  meses.

#### **4.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- 1- Cualquier patología de base que pueda alterar los resultados del estudio como por ejemplo Retinopatía diabética, Degeneración macular asociada a la edad o telangectasias yuxtafoveales idiopáticas.
  
- 2- Haber recibido cualquier tratamiento previo para la oclusión venosa (inyecciones intravítreas y/o láser).
  
- 3- Presencia de neovascularización del segmento anterior y/o Glaucoma neovascular.
  
- 4- Antecedentes quirúrgicos de retina, incluido vitrectomía o banda escleral.
  
- 5- Pacientes con impedimentos físicos o mentales que impidan realizar con precisión la lectura de AV por ETDRS.
  
- 6- Antecedentes oculares significativos que puedan bajar la AV en el ojo estudiado.

## 4.2 MATERIAL UTILIZADO PARA EL ESTUDIO

### 4.2.1 AGUDEZA VISUAL y REFRACCION:

Para determinar la mejor AV corregida se utilizó una caja de lentes estándar y optotipos ETDRS a dos metros (Lighthouse Internacional, New Cork, NY).

### 4.2.2 EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA:

1. **Biomicroscopía y PIO:** Lámpara de hendidura **Haag-Streit** 900, Z298. Bloss.Berna.Suiza. Tonómetro de aplanamiento Goldmann.
1. **Fondo de ojo:** Lámpara de hendidura **Haag-Streit** 900, Z298. Bloss.Berna.Suiza. Lente Super Field y Lente de triple espejo de Goldmann, Volk. Menor. Ohio. Estados Unidos.
2. **Angiografía:** Bajo dilatación con Tropicamicada y Fenilefrina (ALCON CUSI, S.A.) se realizó prueba de AGF en la primera visita utilizando el retinógrafo IMAGENET 2000 ( TOPCON TRC-50 IX. FREO. 50/60 HZ) en todos los casos.
3. **OCT:** Bajo dilatación con Tropicamicada y Fenilefrina (ALCON CUSI, S.A.) se realizaron OCT a todos los pacientes con modelo Zeiss Stratus OCT 3 (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín CA) en todas las visitas.

## **4.3 MÉTODO**

### **4.3.1 ANAMNESIS**

Se realizó una anamnesis detallada a todos los pacientes que incluía las siguientes variables:

Edad

Sexo

Ojo (derecho/izquierdo)

Oclusión venosa (central/rama)

Patología sistémica: DM, HTA. DLP.

Antecedentes oculares e intervenciones quirúrgicas

Glaucoma

### **4.3.2 EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA:**

A todos los pacientes se les realizó una exploración oftalmológica completa que incluía: MAVC, biomicroscopía, tonometría y funduscopia. Además se realizó en la primera visita una y OCT.

La AV se realizó en tablas del ETDRS previa corrección a una distancia de 2 metros.

Los pacientes debían empezar a leer de la parte superior de la tabla a la inferior, hasta

que se equivocaran en 2 letras de una misma línea. La AV final se asignaba a la última línea en qué 3 de las 5 letras se identificaron correctamente.

El OCT se practicó utilizando adquisiciones de 6 líneas radiales, con intervalos de 30 grados, centrados manualmente en la fovea. Se utilizó para ello el programa de adquisición estándar “Macular Thickness Map” (Stratus OCT Software, Version 4.0), con 512 A-Scans por línea y 400 A-Scans por segundo. Los límites marcados automáticamente por el programa fueron verificados y corregidos manualmente en caso necesario. Utilizando este sistema de captación por OCT, se ha comprobado una alta reproducibilidad en las medidas cuantitativas, así como un mayor detalle a nivel morfológico de la mácula.

#### ***4.3.3 MÉTODO QUIRÚRGICO***

Todas las inyecciones intravítreas (IVs) fueron practicadas por un mismo cirujano con el uso de material estéril, en una sala sólo utilizada para la realización de IVs. Los pacientes recibían 3 aplicaciones de anestesia tópica de Tetracaína-Oxibuprocaina (Colircusi Anestésico Doble. Alcon-Cusí S.A, El Masnou. Barcelona.España). Se utilizó povidona yodada tópica al 10 % para la limpieza de párpados y pestañas y al 5% para limpieza del saco conjuntival. A continuación se colocó un blefarostato estéril con especial atención en no manipular excesivamente los párpados y pestañas. Una vez preparado el ojo, se medía la distancia del limbo a la que inyectamos el medicamento: 3,5 mm para ojos afáquicos o pseudofáquicos y 4mm para fáquicos. Posteriormente se inyectaba utilizando una aguja de 30G 1mg de Pegaptanib de sodio y al terminar se instilaban 2 gotas de ofloxacino (Colircusí Oftacilox, Alcon-Cusí S.A, El Masnou. Barcelona.España), que se mantenían 3 veces al día durante 5 días.

Al finalizar se comprobó la percepción luminosa y la visión de objetos.

Durante el estudio se permitió la fotocoagulación panretiniana para neovascularización según el protocolo del Central Vein Occlusion Study y el Branch Vein Occlusion Study. La fotocoagulación del área macular se permitió en caso que después de un período de tratamiento mínimo de 3 meses persistiera edema macular significativo y exudación foveal. En ningún momento se permitieron los esteroides en administración intravítrea.

#### ***4.3.4 CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO y PROGRAMA DE VISITAS***

En los 10 días antes de administrar el primer tratamiento del estudio se elaboró la historia oftalmológica y se realizaron todas las evaluaciones basales. En el momento basal y mensualmente hasta un período de seguimiento mínimo de 6 meses se efectuaron las siguientes valoraciones: Mejor agudeza visual corregida con ETDRS a 2 metros, tonometría de aplanación, exploración oftalmológica completa (incluido examen del iris mediante gonioscopia), y OCT.

Criterios de retratamiento:

- Grosor foveal igual o superior a 350 $\mu$ m.
- Disminución de la AV igual o superior a 10 letras.

Se determinaron como variables principales del estudio la Agudeza visual y el grosor foveal.

Como criterios de valoración de la seguridad se anotaron todos los acontecimientos adversos espontáneamente notificados u observados por los investigadores. Los acontecimientos adversos fueron calificados como leves, moderados o graves.

#### **4.3.6 MÉTODOS ESTADÍSTICOS**

Las variables categóricas (por ejemplo sexo o diabetes mellitas) se describieron facilitando el número de casos y su porcentaje. Las variables cuantitativas (por ejemplo la edad) fueron descritas mediante media aritmética y desviación estándar.

La evolución de la agudeza visual y del grosor macular durante los 6 meses de seguimiento fueron analizados mediante análisis de la varianza (**ANOVA**) de dos factores, factor tiempo (de medidas repetidas) y factor obstrucción venosa. Se estudió la relación entre el cambio de la agudeza visual (agudeza visual mes 6 – mes 0) y el cambio del grosor macular (OCT mes 6 – mes 0) mediante coeficiente de correlación de Pearson.

Se estableció significación estadística para valores de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se llevó a cabo mediante SPSS (version 18,0; SPSS, Inc, Chicago, Illinois USA).

### **5. RESULTADOS**

El estudio se llevó a cabo entre julio 2009 y octubre 2010. Incluimos a 16 ojos de 16 pacientes, 8 hombres y 8 mujeres. La edad media fue de 75 años con un rango de 59 y 85 años.

8 pacientes tenían Oclusión de la vena central de la retina y 8 pacientes Oclusión de rama venosa.

Se estudiaron los factores de riesgo conocidos para oclusión venosa de la retina en nuestros pacientes. 11 pacientes (68,8%) eran hipertensos. 4 pacientes (25%) tenían

diabetes mellitus. 6 pacientes (37'5%) tenían hiperlipidemia. 4 pacientes (25%) presentaban glaucoma crónico de ángulo abierto en el momento basal.

El número de inyecciones intravítreas media en 6 meses de seguimiento fue 2'56 (desviación estándar de 1'20 y rango entre 1 y 5).

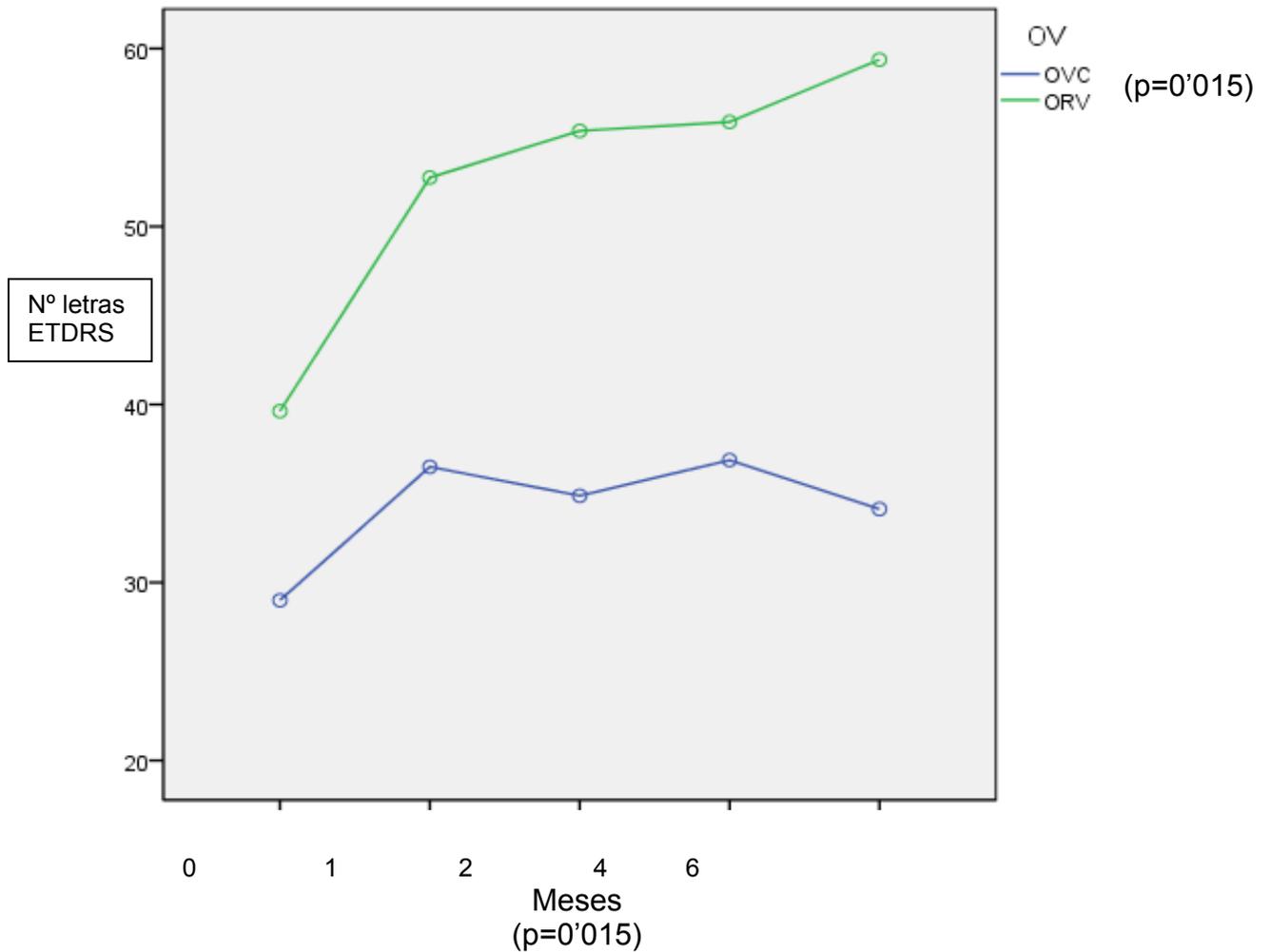
No se detectaron efectos adversos severos asociados al uso intravítreo de pegaptanib de sodio en ningún paciente. Se detectaron efectos adversos locales leves en 5 casos después de la inyección intravítrea (3 casos de hiposfagma post inyección y 1 caso de erosión corneal).

La agudeza visual media de los pacientes al inicio del estudio (momento basal) fue 34,31 letras ETDRS a 2 metros (desviación estándar de 12,64). La agudeza visual basal del subgrupo de pacientes con OVC fue 29,00 letras (desviación estándar 11'31) y la de pacientes con ORV fue 39,63 letras (desviación estándar 12'24).

La media de la agudeza visual de todos los pacientes al final de estudio, al mes 6, fue 46,75 letras (desviación estándar 19'99 letras). En el subgrupo de pacientes con OVC la media de la agudeza visual al terminar el estudio fue 34,13 letras (desviación estándar 19'22) y en el grupo de ORV fue 59,38 letras (desviación estándar 11'07).

La diferencia de agudeza visual entre el momento basal y el mes 6 del estudio es estadísticamente significativa, independientemente del subtipo de obstrucción venosa ( $p=0,015$ ). El comportamiento de la agudeza visual en los pacientes con OVC respecto a los pacientes con ORV es diferente de manera estadísticamente significativa ( $p = 0'015$ ). La evolución de la agudeza visual en el tiempo en función del tipo de obstrucción venosa es diferente pero no alcanza valores de significación estadística ( $p=0,335$ ) (como se muestra en la tabla número 1).

### Evolución de la agudeza visual



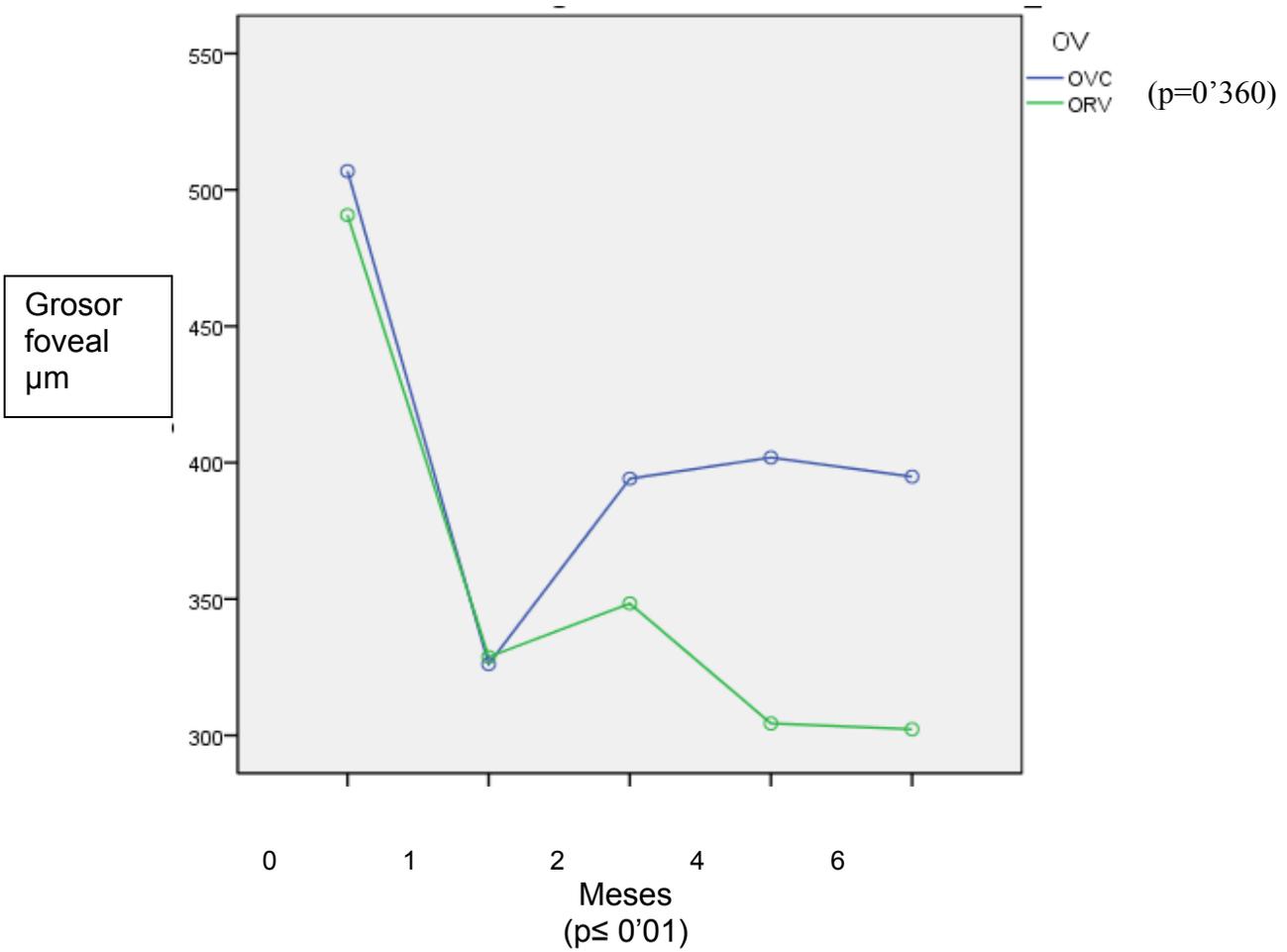
Esta gráfica muestra las curvas de agudeza visual des del inicio del estudio (mes 0) hasta el final del estudio (mes 6). En el eje de las x está representada la variable tiempo (mes 0,1, 2, 4 y 6) y en el eje de la y la AV expresada en número de letras mediante ETDRS a 2 metros. La línea verde representa los casos con ORV y la línea azul los casos con OVC.

La media del grosor foveal al inicio del estudio mediante OCT fue 498,81  $\mu\text{m}$  (desviación estándar 84'88). En el subgrupo de OVC la media del grosor foveal basal fue 506,88  $\mu\text{m}$  (desviación estándar 110'09) y en el subgrupo de ORV fue 490,75 $\mu\text{m}$  (desviación estándar 56'30).

Al final de estudio el grosor foveal medio fue 348,56  $\mu\text{m}$  (desviación estándar 143'13). En el subgrupo de pacientes con OVC la media del grosor foveal al mes 6 de seguimiento fue 394,88  $\mu\text{m}$  (desviación estándar 178'27) y en el subgrupo de ORV fue 302,25 $\mu\text{m}$  (desviación estándar 84,95).

La diferencia de grosor foveal entre el mes 0 y el mes 6 de seguimiento es estadísticamente significativa independientemente del tipo de obstrucción venosa ( $p \leq 0'01$ ). El comportamiento del grosor foveal entre los pacientes con OVC respecto los pacientes con ORV no es estadísticamente significativo ( $p=0'360$ ). La evolución del perfil foveal durante los meses de seguimiento de los pacientes con OVC respecto los pacientes con ORV no cumple criterios de significación estadística. La diferente evolución de los pacientes con OVC y ORV podría ser explicada por el azar ( $p=0'325$ ).

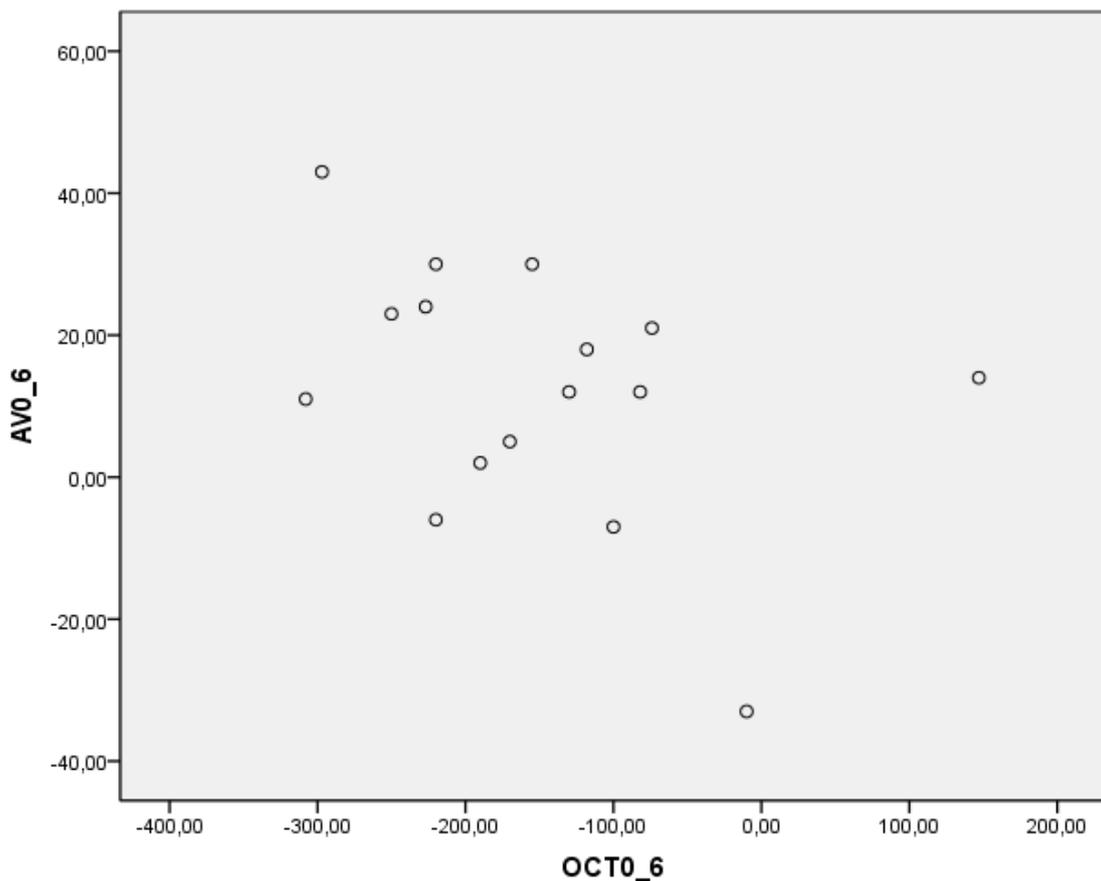
### Evolución del grosor foveal.



Esta gráfica muestra la evolución del perfil foveal durante los 6 meses de duración del estudio. En el eje x está representada la variable tiempo (mes 0,1,2, 4, 6) y en el eje y el grosor foveal medido mediante OCT y expresado en  $\mu\text{m}$ . La línea azul representa los casos con OVC y la línea verde los casos con ORV.

Se ha analizado mediante coeficiente de correlación de Pearson la relación entre la evolución de la agudeza visual durante el tratamiento y la evolución del perfil foveal. Existe una relación inversamente proporcional (se muestra en la gráfica número 3, con un coeficiente de correlación lineal de  $-0,381$ ) que no alcanza valores de significación estadística ( $p=0,146$ ).

Relación entre la evolución de AV y del grosor foveal durante 6 meses seguimiento



Esta gráfica muestra la relación entre la evolución de la agudeza visual y del grosor foveal entre el principio y el final del estudio. En el eje de las x está representada el cambio de grosor foveal entre el principio y el final del estudio (resta grosor foveal momento basal con grosor foveal en mes 6). En el eje y está representado el cambio de AV entre el principio y el final del estudio (resta AV momento basal con AV mes 6). Existe una relación inversamente proporcional que no alcanza valores de significación estadística.

## **5. DISCUSIÓN**

Este estudio prospectivo muestra que el tratamiento intravítreo con Pegaptanib de sodio para el edema macular secundario a obstrucción venosa de la retina administrado precozmente está asociado con una mejoría de la agudeza visual y un descenso del grosor foveal. A pesar de que nuestro estudio no dispone de un grupo control, la historia natural de la Obstrucción venosa de retina es bien conocida y la evolución clínica y anatómica de nuestros pacientes parecen mejores que los descritos en casos no tratados.

El número de inyecciones medio durante los 6 meses de seguimiento fue de 2'56. Estudios previos han mostrado que son necesarias inyecciones repetidas de anti VEGF para mantener el efecto. Las gráficas de agudeza visual y grosor foveal de nuestro trabajo muestran una tendencia a la estabilidad al final del seguimiento. Esto parece indicar que el número de inyecciones requeridas después de los primeros seis meses de seguimiento es inferior. Sería necesario realizar estudios con períodos de seguimiento más largos para poder definir el número de tratamientos requeridos a largo plazo.

La agudeza visual media al inicio del estudio era 34'31 letras (29 OVC y 39'63 ORV). Después de 6 meses de tratamiento la agudeza visual media era 46'75 letras (34'13 OVC y 59'38 ORV). La diferencia de agudeza visual entre el principio y el final del estudio es estadísticamente significativa y no puede explicarse solamente por el azar tanto en pacientes con ORV como en OVC. Es necesario señalar que los pacientes con ORV no recibieron tratamiento hasta pasados tres meses del episodio oclusivo; ya que entre un tercio y la mitad de los pacientes con ORV pueden recuperar visión sin tratamiento durante los primeros tres meses.

El grosor foveal medio al inicio del estudio era 498,81  $\mu\text{m}$  (OVC 506,88  $\mu\text{m}$  y ORV 490,75 $\mu\text{m}$ ). Al final del estudio el grosor foveal medio fue 348,56  $\mu\text{m}$  (OVC 394,88  $\mu\text{m}$  y ORV 302,25 $\mu\text{m}$ ). Existe un descenso significativo del grosor foveal independientemente del tipo de oclusión venosa. La recuperación tanto funcional como anatómica en el subgrupo de pacientes con Obstrucción de rama venosa de la retina parece claramente mejor que en el subgrupo con Obstrucción vena central pero el estudio estadístico no encuentra diferencias significativas. Esto puede deberse al escaso número de pacientes en cada subgrupo.

Se ha analizado la relación en el tiempo entre la agudeza visual y el perfil foveal en nuestros pacientes. Existe una relación inversamente proporcional (una mejoría de la agudeza visual se acompaña de un descenso del grosor foveal) que no alcanza la significación estadística. Una explicación posible de este hallazgo es que existen otros mecanismos que pueden afectar la agudeza visual, como por ejemplo la muerte celular mediada por la isquemia secundaria a la vasculopatía retiniana. Además, el edema macular crónico puede alterar el epitelio pigmentario de la retina y conducir a daño irreparable en la agudeza visual.

Durante los meses de seguimiento del estudio sólo dos pacientes con OVC presentaron signos de isquemia periférica que precisó panfotocoagulación con láser argón. Uno de estos pacientes desarrolló neovasos en el iris. Esto sugiere que el pegaptanib de sodio, además de producir un efecto beneficioso sobre el edema macular, puede ayudar a frenar la neovascularización secundaria a la isquemia de la retina. Haría falta realizar estudios con mayor número de pacientes para poder demostrar este efecto.

Tres pacientes con ORV recibieron durante el estudio, además de inyección intravítrea con pegaptanib de sodio, fotocoagulación macular en rejilla.

En este estudio no se detectaron efectos adversos severos asociados al tratamiento intravítreo de pegaptanib de sodio. Sólo se detectaron efectos adversos locales y autolimitados en 4 pacientes (hiposfagma y erosión corneal) relacionados con la técnica quirúrgica. Si se compara con estudios previos de pegaptanib de sodio, este trabajo no ha detectado ninguna alarma de seguridad nueva.

## **6. CONCLUSIÓN**

En conclusión, el tratamiento con pegaptanib de sodio para el edema macular secundario a oclusión venosa de la retina proporcionó mejoría significativa tanto anatómica como funcional en nuestros pacientes. El pegaptanib de sodio puede representar una alternativa eficaz para el tratamiento del edema macular secundario a oclusión venosa de la retina.

Este estudio tiene como limitaciones claras no tener un grupo control y un período de seguimiento relativamente corto. Sería necesario realizar estudios prospectivos, aleatorizados y randomizados para poder conocer mejor el efecto terapéutico de pegaptanib de sodio.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Central Vein Occlusion Study Group. Baseline and early natural history report. Arch Ophthalmol. 1993;111(8):1087-1095.
2. Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol. 1997;115(4):486-491.
3. 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(10):1425-1433.
4. 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(10):1434-1444.
5. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1990;228(3):201-217.
6. Cheung N, Klein R, Wang JJ, et al: Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. Invest Ophthalmol Vis Sci 49(10):4297-302, 2008.
7. Peter J, Folberg R, Itin A et al. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. Ophthalmology 1998; 105: 412-416.
8. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. Am J Ophtalmol. 1993;116:286-296.
9. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. Arch Ophthalmol 2002; 120:1644-1650.

10. Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al. Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005;25:851-855.
11. Patel PJ, Zaheer I, Karia N. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema owing to retinal vein occlusion. *Eye* 2008;22:60-64.
12. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27:419-425.
13. Wu L, Arevalo JF, Roca JA, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of follow-up. *Retina* 2008;28:212-219.
14. Wu L, Arevalo JF, Roca JA, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 Months. *Retina* 2009;29:1396-1403.
15. Sassa Y, Hata Y, Murata T, et al. Functional role of Egr-1 mediating VEGF-induced tissue factor expression in the retinal capillary endothelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:1003-1010.
16. Adamis AP, Altaweid M, Bressler NM, et al, for the Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006;113:23-28.
17. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-2816.

18. Kreutzer TC, Alge CS, Wolf AH, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2008;92:351-355.
19. Wroblewski JJ, Wells JA, C. Gonzalez et al. Pegaptanib Sodium for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010;149:147-154.
20. Wroblewski JJ, Wells JA, Adamis AP, et al. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2009;127:374-380.
21. Ferrara DC, Koizumi H, Spaide R, et al. Earlu Bevacizumab Treatment of Central Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;144:864-871.
22. Ip MS, Scott IU, VanVeldhusen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ. Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH; 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.
23. A Study of the Safety and Efficacy of a New Treatment for Macular Edema Resulting From Retinal Vein Occlusion [Clinical Trials.gov](https://clinicaltrials.gov) Identifier: NCT00168324 and NCT00168298.

