

Cristina Almenara Michelena

**Evaluación de puntos
hiperreflectivos y de las capas
retinianas externas en imágenes
de SD-OCT de pacientes con
edema macular secundario a
oclusión venosa retiniana,
tratados mediante el implante
intravítreo de dexametasona
(Ozurdex)**

Director/es

Ascaso Puyuelo, Francisco Javier
Cristóbal Bescós, José Ángel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**EVALUACIÓN DE PUNTOS
HIPERREFLECTIVOS Y DE LAS CAPAS
RETINIANAS EXTERNAS EN IMÁGENES DE
SD-OCT DE PACIENTES CON EDEMA
MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN
VENOSA RETINIANA, TRATADOS MEDIANTE
EL IMPLANTE INTRAVÍTREO DE
DEXAMETASONA (OZURDEX)**

Autor

Cristina Almenara Michelena

Director/es

Ascaso Puyuelo, Francisco Javier
Cristóbal Bescós, José Ángel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2020

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

**EVALUACIÓN DE PUNTOS HIPERREFLECTIVOS Y DE LAS CAPAS
RETINIANAS EXTERNAS EN IMÁGENES DE SD-OCT DE PACIENTES
CON EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN VENOSA
RETINIANA, TRATADOS MEDIANTE EL IMPLANTE INTRAVÍTREO
DE DEXAMETASONA (OZURDEX®)**

TESIS DOCTORAL

Cristina Almenara Michelena

DIRIGIDA POR

Dr. Francisco Javier Ascaso Puyuelo

Dr. José Ángel Cristóbal Bescós

ZARAGOZA 2020

El Dr. Francisco Javier Ascaso Puyuelo y el Dr. José Ángel Cristóbal Bescós, ambos Directores de la Tesis Doctoral elaborada por la doctoranda Cristina Almenara Michelena, Licenciada en Medicina por la Universidad de Zaragoza, y que lleva por título “Evaluación de puntos hiperreflectivos y de las capas retinianas externas en imágenes de SD-OCT en pacientes con edema macular secundario a oclusión venosa retiniana, tratados mediante el implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®)”, AVALAN:

1. Que Cristina Almenara Michelena realizó una estancia de investigación en el Instituto de Microcirugía Ocular de Barcelona, bajo la tutela del Dr. Corcóstegui entre el día 1 de Junio de 2015 y 31 de Julio de 2015. En dicha estancia, realizó actividades afines a la Tesis Doctoral presentada.
2. Que la doctoranda ha seguido las enseñanzas de doctorado impartidas en la Universidad de Zaragoza para la formación avanzada en las técnicas de investigación. Ha realizado las actividades transversales, los cursos y ha asistido a los seminarios biomédicos requeridos en la obtención del título de Doctora por la Universidad de Zaragoza.
3. Que la doctoranda ha elaborado un trabajo original de investigación, que reúne los requisitos necesarios para ser presentado y defendido, en su día, ante el tribunal correspondiente para la obtención del grado de Doctora por la Universidad de Zaragoza.

Por lo que emiten este INFORME FAVORABLE.

Y para que conste, y en cumplimiento de la normativa vigente, firman el presente documento en Zaragoza, a veintinueve de julio de dos mil veinte.

Fdo. Dr. Francisco Javier Ascaso Puyuelo

Fdo. Dr. José Ángel Cristóbal Bescós

***La autora manifiesta no tener ningún interés comercial ni vínculo económico con los
productos o medios técnicos empleados en la realización de este trabajo.***

AGRADECIMIENTOS

A mis directores,

Al Dr. Javier Ascaso, mi mentor, por ser un pilar esencial en mi formación y por su ayuda constante. Gracias a él este proyecto se ha hecho realidad.

Al Dr. José Ángel Cristóbal, mi maestro, por sus preciados consejos que me acompañan en cada cirugía. Por transmitirme el valor de la perfección, sencillez y belleza.

A mis compañeros y amigos de profesión, a los que están ahora y a los que estuvieron, con quienes he crecido personal y profesionalmente. Gracias por hacer de mi trabajo mi pasión.

Al Dr. Carlos Peiró, mi gran compañero y amigo.

Al Dr. Luis Pablo, al Dr. José Manuel Larrosa y al Dr. Vicente Polo, por creer en mí. Por darme los medios para crecer y cumplir mis sueños.

Al Dr. Enrique Mínguez, al Dr. Antonio Mateo y a la Dra. M^a Ángeles Del Buey, por su generosidad, por sus enseñanzas y consejos, por guiarme en mis primeros pasos.

A la Dra. Paula Casas por ayudarme siempre.

A Laura, siempre en mis recuerdos.

A los residentes, mi segunda familia. Por todos los momentos que hemos compartido y que nos unirán siempre.

Y a todos los pacientes que han participado en este estudio.

Gracias a mis padres, mi ejemplo, por su apoyo incondicional

A mi padre José María por su optimismo y valentía, por transmitirme el valor del esfuerzo y la superación diarios. Por acompañarme siempre.

A mi madre M^a Ángeles, por su inmensa generosidad. Por su comprensión continua y amor infinito.

Gracias a mi hermana Laura, mi mejor amiga y confidente, por creer siempre en mí.

Y gracias a ti Fernando, por ilusionarme cada día y caminar a mi lado. Por transmitirme la importancia de vivir el presente.

“En algún lugar, algo increíble está esperando ser conocido”

Carl Sagan

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

1.ABREVIATURAS.....	14
2.ÍNDICE DE TABLAS.....	16
3.ÍNDICE DE FIGURAS.....	19
4.ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	21
5.INTRODUCCIÓN.....	25
5.1.OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA	
5.1.1.EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN ANATÓMICA.....	26
5.1.2.FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.....	30
5.2.TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL Y VISUALIZACIÓN DE CAPAS RETINIANAS.....	34
5.3.HOMEOSTASIS DE LA RETINA, ORGANIZACIÓN VASCULAR Y BARRERAS HEMATORRETINIANAS.....	37
5.4.EDEMA MACULAR EN LA OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA.....	41
5.5.IMPLICACIÓN DE LA INFLAMACIÓN EN EL EDEMA MACULAR POR VASCULOPATÍAS RETINIANAS.....	44
5.6.IMPLANTE INTRAVÍTREO DE DEXAMETASONA EN EL EDEMA MACULAR POR VASCULOPATÍAS RETINIANAS	
5.6.1.INTRODUCCIÓN.....	45
5.6.2.IMPLANTE INTRAVÍTREO DE DEXAMETASONA (OZURDEX®).....	47
5.7.PUNTOS HIPERREFLECTIVOS (HRP) EN IMÁGENES SD-OCT.....	50

5.8.FACTORES PREDICTIVOS DE RESULTADOS VISUALES EN IMÁGENES SD-OCT, EN EDEMA MACULAR POR OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA.....	67
6.JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	71
7.HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....	75
8.OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	78
9.MATERIAL Y MÉTODOS.....	82
9.1.DISEÑO DEL ESTUDIO.....	83
9.2.SELECCIÓN DE PACIENTES.....	83
9.3.RECLUTAMIENTO Y PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN.....	86
9.3.1.PRIMERA VISITA.....	87
9.3.2.DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO.....	98
9.3.3.SEGUNDA VISITA.....	99
9.4.RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	101
10.RESULTADOS.....	104
11.DISCUSIÓN.....	173
11.1.Discusión sobre las características de la población a estudio, y de esas características según la cantidad basal de HRP.....	174
11.2.Discusión sobre la agudeza visual, CRT, IRF y SRF, antes y después del tratamiento.....	177
11.3.Discusión sobre la cantidad de HRP antes y después del tratamiento.....	179
11.4.Discusión sobre la patogénesis inflamatoria de HRP retinianos.....	180
11.5.Discusión sobre la localización de HRP antes y después del tratamiento.....	187

11.6. Discusión sobre los defectos -cuantitativos y cualitativos- de las capas retinianas externas – MLE, EZ, IZ- antes y después del tratamiento.....	189
11.7. Discusión sobre la correlación entre la cantidad basal de HRP y CRT, IRF, SRF.....	192
11.8. Discusión sobre la correlación de la cantidad basal de HRP y el defecto -cuantitativo y cualitativo- de capas retinianas externas –MLE, EZ, IZ-.....	194
11.9. Discusión sobre la correlación entre las características estructurales basales de SD-OCT y la agudeza visual.....	197
11.10. Discusión sobre la seguridad del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®).....	201
12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	203
13. CONCLUSIONES.....	206
14. BIBLIOGRAFÍA.....	210

1.ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AGF: angiografía fluoresceínica

Anti-VEGF: agentes inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular)

AV: agudeza visual

BHR: barrera hematorretiniana

CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas

CNE: capa nuclear externa

CNI: capa nuclear interna

COST: Línea de interdigitación de los segmentos externos de los fotorreceptores (*cone outer segment tips*)

CPE: capa plexiforme externa

CPI: capa plexiforme interna

CRT: grosor retiniano central (*central retinal thickness*)

CSC: coroidopatía serosa central

DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina

DMAE: degeneración macular asociada a la edad

EM: edema macular

EMC: edema macular cistoide

EMD: edema macular diabético

EPR: epitelio pigmentario de la retina

EZ: zona de elipsoides (*ellipsoid zone*)

GCL: capa de células ganglionares (*ganglion cell layer*)

GR: receptor de glucocorticosteroides (*glucocorticoid receptor*)

HRP: puntos hiperreflectivos (*hyperreflective points*)

IRF: fluido intrarretiniano (*intraretinal fluid*)

IZ: zona de interdigitación (*interdigitation zone*)

IVTA: inyección intravítrea de triamcinolona acetónido (*intravitreal triamcinolone acetamide*)

MAVC: mejor agudeza visual mejor corregida

MER: membrana epirretiniana

MLE: membrana limitante externa

MLI: membrana limitante interna

NVA: neovascularización del ángulo camerular (*neovascularization of anterior chamber angle*)

NVI: neovascularización del iris (*neovascularization of iris*)

NVR: neovascularización de retina (*neovascularization of retina*)

OCT: tomografía de coherencia óptica (*Optical Coherence Tomography*)

OCT-A: angiografía por tomografía de coherencia óptica (*OCT Angiography*)

ORVR: oclusión de rama venosa retiniana

OVCR: oclusión de vena central de la retina

OVHR: oclusión venosa hemirretiniana

OVR: oclusión venosa retiniana

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet derived growth factor*)

PIO: presión intraocular

RD: retinopatía diabética

RDP: retinopatía diabética proliferativa

RP: retinitis pigmentosa

SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (*Spectral-Domain Optical Coherence Tomography*)

SMPBE: síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes

SRF: fluido subretiniano (*subretinal fluid*)

TFD: terapia fotodinámica

TNF: factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*)

VCP: vasculopatía coroidea polipoidal

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor*)

2.ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Artículos que describen HRP en imágenes SD-OCT en DMAE.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabla 2. Artículos que describen HRP en imágenes SD-OCT en pacientes diabéticos.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 3. Artículos que describen HRP en imágenes SD-OCT en OVR.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabla 4. Artículos que describen HRP en imágenes SD-OCT en uveítis.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabla 5. Artículos que describen HRP en imágenes SD-OCT en otras condiciones patológicas</i>	<i>59</i>
<i>Tabla 6. Investigaciones que defienden el origen inflamatorio de HRP.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabla 7. Características de las investigaciones que describen HRP en OVR.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabla 8. Estudios que analizan la relación entre MAVC y factores estructurales que se observan en imágenes SD-OCT.....</i>	<i>69</i>

<i>Tabla 9. Criterios de inclusión del estudio.....</i>	<i>85</i>
<i>Tabla 10. Criterios de exclusión del estudio.....</i>	<i>85</i>
<i>Tabla 11. Inclusión de pacientes durante la fase de reclutamiento.....</i>	<i>86</i>
<i>Tabla 12. Motivos de exclusión durante la fase de reclutamiento.....</i>	<i>86</i>
<i>Tabla 13. Características técnicas de la SD-OCT.....</i>	<i>90</i>
<i>Tabla 14. Protocolo de estudio en la cita basal y en la cita post-tratamiento.....</i>	<i>101</i>
<i>Tabla 15. Frecuencia y porcentaje de hombres y mujeres en la muestra.....</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 16. Edad de los pacientes incluidos en la muestra.....</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 17. Ojo afecto en pacientes incluidos en la muestra.....</i>	<i>107</i>
<i>Tabla 18. Frecuencia y porcentaje de OVCR y ORVR en la muestra.....</i>	<i>108</i>
<i>Tabla 19. Tipo OVR según AGF en los pacientes estudiados.....</i>	<i>109</i>
<i>Tabla 20. HTA en los pacientes incluidos en la muestra.....</i>	<i>110</i>
<i>Tabla 21. Dislipemia en los pacientes incluidos en el estudio.....</i>	<i>111</i>
<i>Tabla 22. Tratamiento previo con fotocoagulación láser en retina en los pacientes incluidos en el estudio.....</i>	<i>113</i>
<i>Tabla 23. Tratamiento previo intravítreo en los pacientes incluidos en el estudio.....</i>	<i>114</i>
<i>Tabla 24. Tratamiento previo con Ozurdex® en los pacientes incluidos en el estudio.....</i>	<i>115</i>
<i>Tabla 25. Edad de los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>116</i>
<i>Tabla 26. Sexo de los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>117</i>
<i>Tabla 27. Tipo de OVR según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>118</i>
<i>Tabla 28. Tipo de OVR según AGF en función de la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>119</i>
<i>Tabla 29. HTA en los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>120</i>
<i>Tabla 30. Dislipemia en los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>121</i>
<i>Tabla 31. Análisis de la agudeza visual antes y después del tratamiento.....</i>	<i>122</i>

<i>Tabla 32. Análisis del CRT antes y después del tratamiento.....</i>	<i>123</i>
<i>Tabla 33. Evolución de la presencia de IRF tras el tratamiento.....</i>	<i>124</i>
<i>Tabla 34. Evolución de la presencia de SRF con el tratamiento.....</i>	<i>125</i>
<i>Tabla 35. Evolución de la cantidad de HRP tras el tratamiento.....</i>	<i>126</i>
<i>Tabla 36. Evolución de la localización de HRP con el tratamiento.....</i>	<i>128</i>
<i>Tabla 37. Evolución cuantitativa del defecto de MLE con el tratamiento.....</i>	<i>129</i>
<i>Tabla 38. Evolución cuantitativa del defecto EZ con el tratamiento.....</i>	<i>130</i>
<i>Tabla 39. Evolución cuantitativa del defecto IZ con el tratamiento.....</i>	<i>131</i>
<i>Tabla 40. Evolución del Tipo de defecto MLE con el tratamiento.....</i>	<i>132</i>
<i>Tabla 41. Evolución del Tipo de defecto EZ con el tratamiento.....</i>	<i>133</i>
<i>Tabla 42. Evolución del Tipo de defecto IZ con el tratamiento.....</i>	<i>135</i>
<i>Tabla 43. Evolución de la MAVC según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>136</i>
<i>Tabla 44. Evolución del CRT según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>138</i>
<i>Tabla 45. Evolución de la presencia de IRF según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>139</i>
<i>Tabla 46. Evolución de la presencia de SRF según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>142</i>
<i>Tabla 47. Evolución de MLE según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>144</i>
<i>Tabla 48. Evolución de EZ según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>146</i>
<i>Tabla 49. Evolución de IZ según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>148</i>
<i>Tabla 50. Evolución del Tipo de defecto MLE según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>149</i>
<i>Tabla 51. Evolución del Tipo de defecto EZ según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>152</i>
<i>Tabla 52. Evolución del Tipo de defecto IZ según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....</i>	<i>155</i>
<i>Tabla 53. Asociación de MAVC pre-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cuantitativos</i>	<i>158</i>
<i>Tabla 54. Asociación de MAVC pre-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cualitativos</i>	<i>160</i>

Tabla 55. Asociación de MAVC post-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cuantitativos	163
Tabla 56. Asociación de MAVC post-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cualitativos.....	165
Tabla 57. Modelo de regresión lineal múltiple para la MAVC decimal post-Ozurdex®	169
Tabla 58. Otro modelo de regresión lineal múltiple para la MAVC decimal post-Ozurdex®	170

2.ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación esquemática de los tres tipos de OVR.....	28
Figura 2. Imágenes fundoscópicas de pacientes con OVR.....	29
Figura 3. Imágenes de AGF de OVR de tipo isquémico.....	29
Figura 4. Compresión venosa en un cruce arteriovenoso retiniano.....	31
Figura 5. Imágenes de la lámina cribosa.....	32
Figura 6. Identificación de capas retinianas en imagen SD-OCT.....	36
Figura 7. Representación de células gliales de Müller.....	38
Figura 8. Apariencia anatómica del plexo vascular superficial y del plexo vascular profundo.....	39
Figura 9. Imágenes de OCT-A en un individuo sano.....	40
Figura 10. Imágenes de OCT-A en un paciente con EM secundario a OVCR.....	42
Figura 11. Imágenes de OCT-A correspondientes a una recidiva de EM por OVCR.....	43
Figura 12. Imágenes de OCT-A en un paciente con EM secundario a ORVR.....	43
Figura 13. Presentación farmacéutica de Ozurdex®	47
Figura 14. Tamaño comparativo del implante intravítreo de dexametasona.....	48
Figura 15. Matriz biodegradable de Ozurdex®	48
Figura 16. Primeras imágenes de OCT y HRP retinianos.....	51
Figura 17. Localizaciones de HRP según imagen SD-OCT.....	60

Figura 18. Aspecto de HRP en imágenes SD-OCT en un paciente con EMD.....	61
Figura 19. Aspecto de HRP en imágenes SD-OCT en un paciente con ORVR.....	63
Figura 20. Escala ETDRS.....	88
Figura 21. Sistema de clasificación LOCS III.....	89
Figura 22. Equipo SD-OCT Heidelberg Instruments®.....	91
Figura 23. Pantalla de captura de imágenes del equipo OCT Spectralis®.....	92
Figura 24. Diagrama con las nueve regiones del mapa macular ETDRS.....	93
Figura 25. Imagen SD-OCT de nuestro estudio. Presencia de IRF.....	93
Figura 26. Imagen SD-OCT de nuestro estudio. Presencia de SRF.....	94
Figura 27. Imagen SD-OCT de nuestro estudio. HRP localizados en capas retinianas internas.....	94
Figura 28. Imagen SD-OCT de nuestro estudio. HRP localizados en capas retinianas internas y externas.....	95
Figura 29. Imagen SD-OCT de uno de los pacientes del estudio mostrando numerosos HRP.....	95
Figura 30. Imagen SD-OCT de nuestro estudio con poca cantidad de HRP.....	96
Figura 31. Imagen SD-OCT de nuestro estudio mostrando la continuidad de MLE, EZ e IZ.....	97
Figura 32. Imagen SD-OCT de nuestro estudio. Continuidad de MLE, interrupción de EZ y ausencia de IZ.....	97
Figura 33. Imagen SD-OCT de nuestro estudio. Medida del defecto de IZ.....	97
Figura 34. Implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®).....	99
Figura 35. Presencia de HRP retinianos antes y después de vitrectomía.....	183
Figura 36. HRP inflamatorios en capas retinianas internas en EM uveítico no infeccioso.....	183
Figura 37. Imagen SD-OCT de paciente con retinitis por toxoplasmosis.....	184
Figura 38. Imagen SD-OCT de paciente con EM por OVR de nuestra investigación.....	184
Figura 39. Imagen SD-OCT de paciente con EMD.....	186

Figura 40. Imagen de inmunohistoquímica de retina.....188

3.ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfica 1. Distribución de los pacientes de la muestra según sexo105

Gráfica 2. Distribución de los pacientes de la muestra según su edad.....107

Gráfica 3. Distribución de los pacientes de la muestra según el ojo afecto.....108

Gráfica 4. Distribución de los pacientes de la muestra según el tipo de OVR.....109

Gráfica 5. Distribución de los pacientes estudiados en función del tipo de OVR según el resultado de la AGF110

Gráfica 6. Distribución de los pacientes estudiados según el padecimiento de HTA.....111

Gráfica 7. Distribución de los pacientes estudiados según el padecimiento de dislipemia.....112

Gráfica 8. Distribución de los pacientes de la muestra según el tratamiento previo mediante fotocoagulación láser en retina.....113

Gráfica 9. Distribución de los pacientes de la muestra en función del tratamiento intravítreo previo114

Gráfica 10. Distribución de los pacientes del estudio en función del tratamiento previo con Ozurdex®.....115

Gráfica 11. Edad de los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....116

Gráfica 12. Sexo de los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....117

Gráfica 13. Tipo de OVR en los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....118

Gráfica 14. Tipo de OVR según el resultado de la AGF y la cantidad de HRP pre-tratamiento.....119

Gráfica 15. HTA en los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....120

Gráfica 16. Presencia de dislipemia en los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....121

Gráfica 17. Evolución de la MAVC decimal tras el tratamiento con Ozurdex®122

Gráfica 18. Evolución del CRT tras el tratamiento	123
Gráfica 19. Evolución de la presencia de IRF con el tratamiento.....	125
Gráfica 20. Evolución de la presencia de SRF con el tratamiento.....	126
Gráfica 21. Evolución de la cantidad de HRP con el tratamiento.....	127
Gráfica 22. Evolución de la localización de HRP con el tratamiento.....	129
Gráfica 23. Evolución cuantitativa del defecto MLE con el tratamiento.....	130
Gráfica 24. Evolución cuantitativa del defecto EZ con el tratamiento.....	131
Gráfica 25. Evolución cuantitativa del defecto IZ con el tratamiento.....	132
Gráfica 26. Evolución del Tipo de defecto MLE con el tratamiento.....	133
Gráfica 27. Evolución del Tipo de defecto EZ con el tratamiento.....	134
Gráfica 28. Evolución del Tipo de defecto IZ con el tratamiento.....	136
Gráfica 29. Evolución de la MAVC decimal según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....	137
Gráfica 30. Evolución del CRT según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....	138
Gráfica 31. Evolución de IRF según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....	141
Gráfica 32. Evolución de la presencia de SRF según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....	144
Gráfica 33. Evolución de la MLE según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....	145
Gráfica 34. Evolución de EZ según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....	147
Gráfica 35. Evolución de IZ según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....	148
Gráfica 36. Evolución del Tipo de defecto en la MLE según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....	151
Gráfica 37. Evolución del Tipo de defecto en la EZ según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....	154
Gráfica 38. Evolución del Tipo de defecto en la IZ según la cantidad de HRP pre-tratamiento.....	157
Gráfica 39. Asociación de la MAVC pre-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cuantitativos.....	159
Gráfica 40. Asociación de la MAVC pre-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cualitativos.....	162

Gráfica 41. Asociación de la MAVC post-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cuantitativos.....164

Gráfica 42. Asociación de la MAVC post-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cualitativos.....168

INTRODUCCIÓN

5.1. OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA

5.1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN ANATÓMICA

Las oclusiones venosas retinianas (OVR) son un grupo heterogéneo de desórdenes en los que existe una interrupción del drenaje sanguíneo en la red vascular venosa retiniana.

La OVR es la segunda vasculopatía retiniana más frecuente causante de disminución visual, tras la retinopatía diabética (1) (Ip 2018). Se estima que, a nivel mundial, 16,4 millones de adultos padecen OVR, y de ellos 13,9 millones han sufrido una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR), mientras que en los 2,5 millones restantes la oclusión afecta a la vena central de la retina (OVCR) (2) (Ho 2016).

La prevalencia por encima de los 30 años de edad es de 0,5% para la OVR en general, siendo del 0,4% para la ORVR y del 0,08% para la OVCR (1) (Ip 2018). Estos valores aumentan con la edad avanzada –la OVR se produce fundamentalmente en personas mayores de 65 años-, y no se han encontrado diferencias significativas entre sexos (3) (Song 2019). La OVR se distribuye asimétricamente entre razas. Así, la ORVR tiene una prevalencia de 0,3% en caucásicos, 0,4% en raza negra, 0,5% en asiáticos y 0,6% en hispanos; por su parte, la OVCR muestra una prevalencia de 0,04% en los individuos de raza negra, 0,07% en asiáticos, 0,09% en caucásicos, y 0,1% en hispanos (4) (Up to Date 2017).

La incidencia de OVR varía ampliamente entre los diferentes estudios publicados, oscilando entre el 0,3% y el 1,6%. De acuerdo con un metaanálisis realizado en 2019 la incidencia acumulada de OVR a los 5 años es del 0,9%, mientras que a los 10 años es del 1,6% (3) (Song 2019).

La **clasificación anatómica** de la OVR se basa en la apariencia funduscópica y en la localización de la oclusión dentro de la circulación venosa retiniana. En líneas generales, se pueden diferenciar tres tipos de OVR: oclusión de vena central de retina (OVCR), oclusión de

rama venosa retiniana (ORVR), y oclusión hemicentral de vena retiniana (4) (Up to Date 2017) (Fig.1).

La OVCR fue descrita por vez primera por Coats en 1904. Este subtipo ocurre por trombosis de la vena central de la retina a nivel de la lámina cribosa del nervio óptico (Fig.2).

Existe una forma isquémica -un cuarto de los casos- y una forma no isquémica; siendo el riesgo de conversión de esta última a la forma isquémica del 13,2% a los 6 meses, y del 18,6% a los 18 meses (5) (Thomas 2019) (6) (SERV 2015). La principal complicación de la OVCR no isquémica es el edema macular (6) (SERV 2015). La OVCR isquémica desarrolla neovasos en el 35% de los casos, siendo el glaucoma neovascular su principal complicación (6) (SERV 2015).

La ORVR, que se documentó en 1896, se debe a la oclusión de una vena distal -fuera de la papila- en el sistema venoso retiniano (Fig.2). La ORVR se puede dividir en tres subtipos distintos (7) (Li 2017) (6) (SERV 2015):

-ORVR mayor o principal. Por oclusión de una rama de primer orden fuera de la papila, con afectación de las ramas maculares.

-ORVR menor o macular. En este subtipo exclusivamente se afecta una de las ramas maculares.

-ORVR periférica. Se debe a una oclusión venosa fuera de la papila sin afectación de la circulación macular

Asimismo, la ORVR mayor comprende la forma isquémica -un tercio de los casos- y la forma no isquémica. En general, la neovascularización ocular se desarrolla en el subtipo isquémico -36% de los casos- (6) (SERV 2015). La ORVR menor también comprende un subtipo isquémico y no isquémico; pero no suele desarrollar neovascularización porque el área de retina afectada no es lo suficientemente extensa como para generar el estímulo necesario (7) (Li 2017).

La oclusión hemicentral de vena retiniana se debe a la oclusión de una rama principal -superior o inferior- a nivel papilar. Clásicamente se ha incluido entre las ORVR, pero desde el punto de vista clínico, pronóstico y terapéutico, se aproxima más al tipo de OVCR.

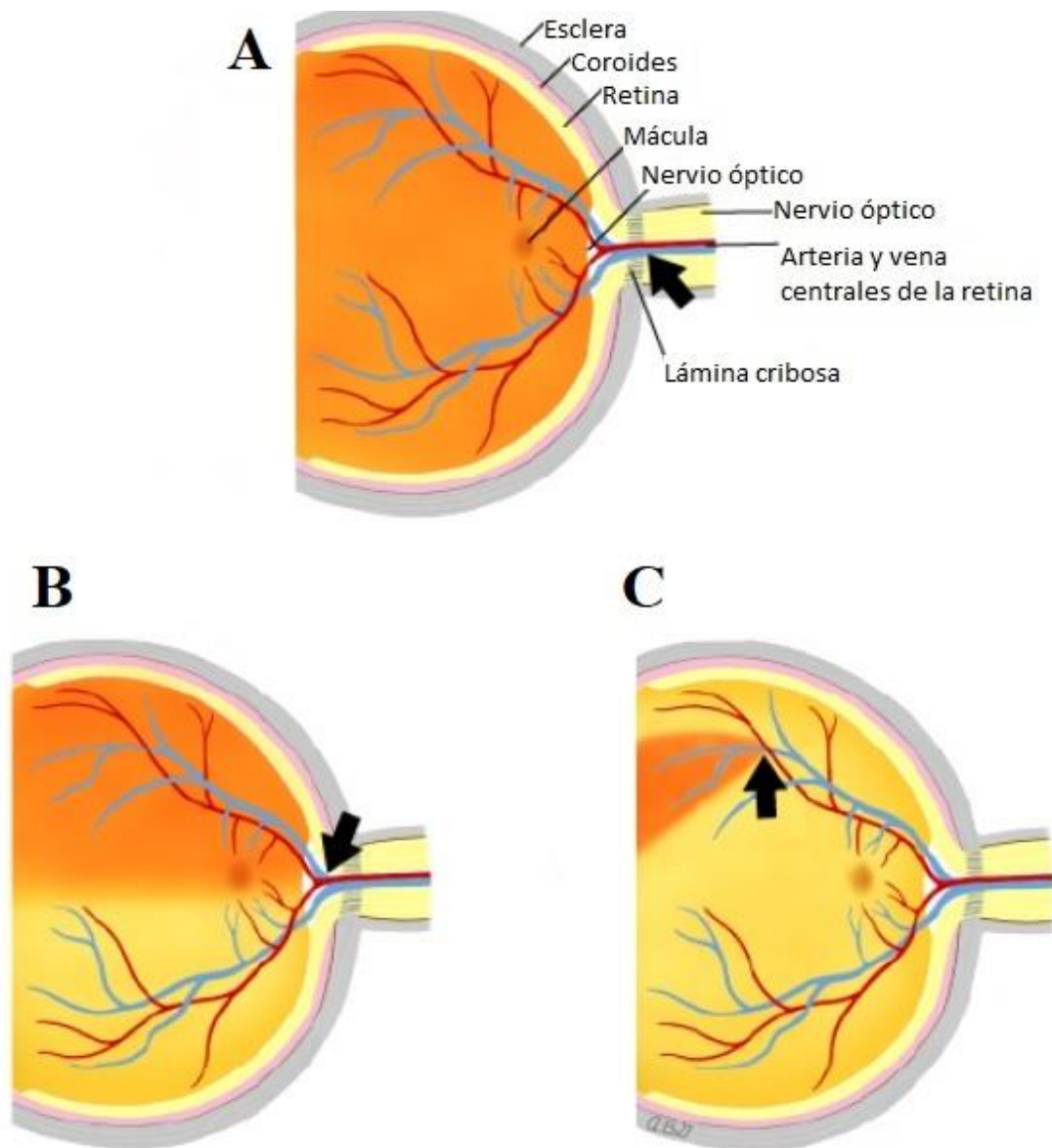


Fig.1. Representación esquemática de los tres tipos de OVR. A) OVCR, oclusión a nivel de lámina cribosa, afectación completa del sistema venoso retiniano. B) OVHR, alteración de hemirretina superior o inferior C) ORVR, oclusión de rama venosa retiniana distal, afectación del área retiniana dependiente de ella (4) (Up to date 2017).

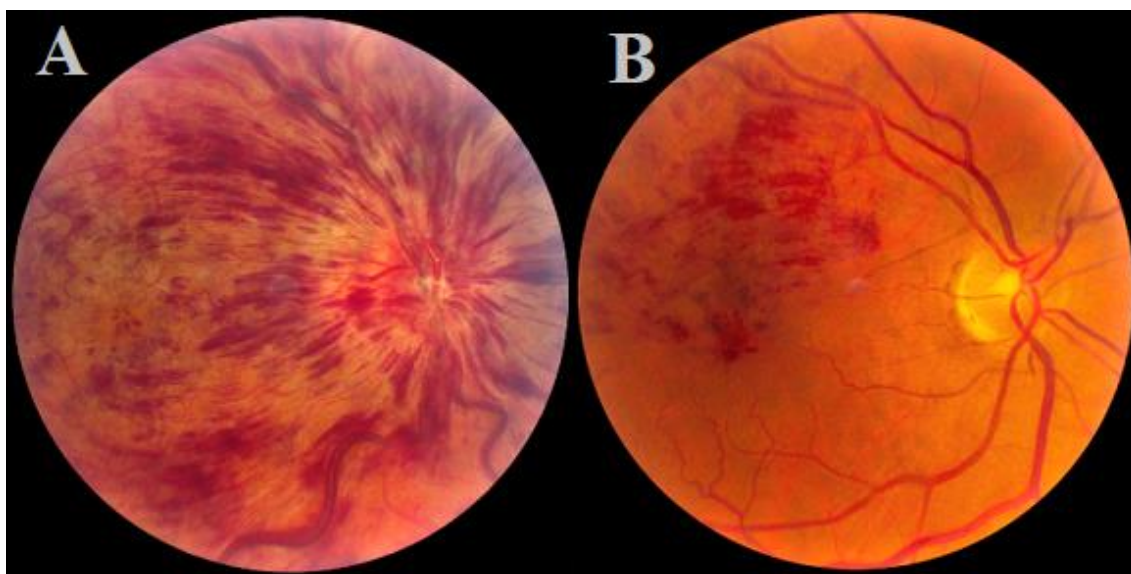


Fig.2. Imágenes fundoscópicas de pacientes con OVR. A, fondo de ojo en OVCR. B, fondo de ojo en ORVR (4) (Up to date 2017).

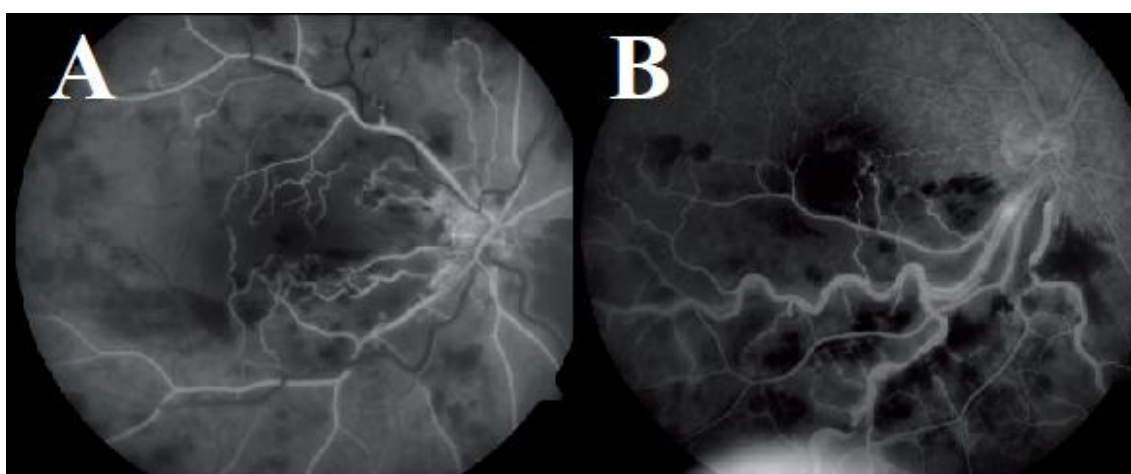


Fig.3. Imágenes de AGF de OVR tipo isquémico. A, AGF de paciente con OVCR isquémica. B, AGF de ORVR de tipo isquémico (6) (SERV 2015).

5.1.2. FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La patogénesis exacta de la OVR sigue siendo desconocida. La información sobre este tema es muy limitada y se ha obtenido, fundamentalmente, gracias a enucleaciones y biopsias, siendo muy interesante la obtención de nuevos datos en esta línea.

En la OVR la formación de un trombo sería el factor fisiopatológico primario –resultado de la combinación de varios elementos, como cambios en la pared vascular, éstasis venoso o hipercoagulabilidad sanguínea-; la inflamación y proliferación endotelial serían factores fisiopatológicos secundarios (6) (SERV 2015) (8) (Yau 2008).

En la ORVR el desencadenante podría ser la compresión y deformación de una vena retiniana por una arteriola esclerosada y rígida en un cruce arteriovenoso, que es el lugar en el que vena y arteriola comparten una lámina adventicia inelástica común (signo de Gunn) (4) (Up to Date 2017) (Fig.4). No obstante, también se han descrito casos en los que el trayecto de la vena a nivel del cruce arteriovenoso es profundo, por lo que el factor desencadenante podría ser -entre otros- la contracción de la propia vena por las alteraciones bioquímicas del entorno (9) (Kida 2017), o el arqueamiento venoso secundario a una tracción vítreovascular (10) (Ascaso 2014) (11) (Ascaso 2012) (12) (Johnson 2006). En estas hipótesis, la reducción del lumen en un punto venoso produciría un flujo sanguíneo turbulento, daño endotelial, un cuadro inflamatorio y la consiguiente formación de un trombo (4) (Up to Date 2017).

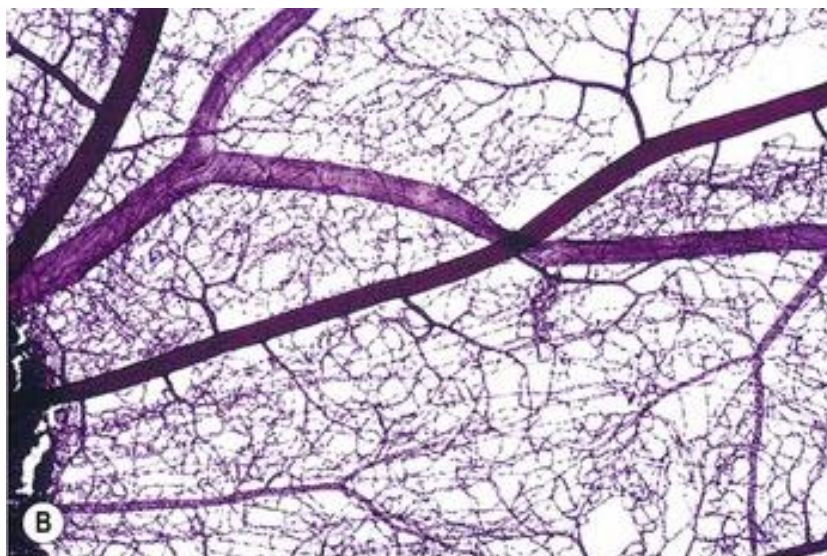


Fig.4. Compresión venosa en un cruce arteriovenoso retiniano. Preparación con digestión por tripsina de retina. (Imagen tomada de web entokey.com, Fastest Otolaryngology and Ophthalmology Insight Engine).

En los casos de OVCR el trombo podría formarse tras la reducción del lumen de la vena central de la retina por apiñamiento de las estructuras de la lámina cribosa –arteria y vena centrales de la retina y axones de las células ganglionares-. Así, la arteriosclerosis de la arteria central de la retina, o las modificaciones anatómicas de la lámina cribosa por variaciones en la presión intraocular (PIO), serían factores que podrían producir esta compartimentalización de la lámina cribosa y compresión venosa (2) (Ho 2016) (Fig.5). Además, la patogénesis de la OVCR también se ha relacionado con otras teorías como la hipótesis vasoactiva (9) (Kida 2017).

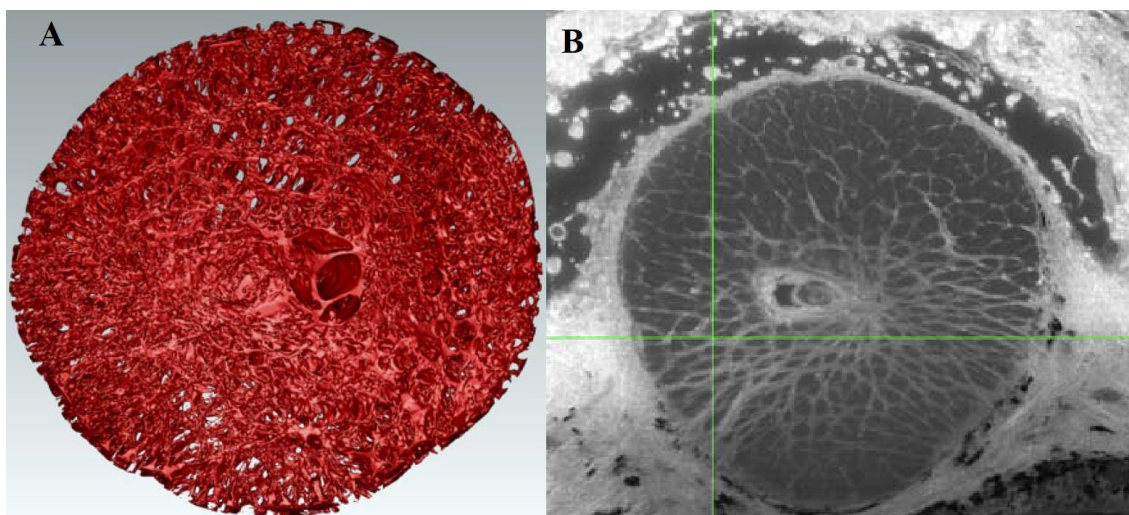


Fig.5. Imágenes de la lámina cribosa. A. Reconstrucción de lámina cribosa de ojo humano sano (Custom automated Episcopic Fluorescent Image Capture device). B. Imagen con software 3D (Multiview), corte transversal de lámina cribosa de ojo humano (13) (Girkin 2017).

En general, la oclusión de una vena retiniana produciría un aumento de la presión hidrostática retrógrada, una extravasación de elementos sanguíneos, y un edema intrarretiniano localizado. Además, el daño del endotelio venoso induciría la liberación de factores proinflamatorios como prostaglandinas, leucotrienos y moléculas de adhesión intercelular (ICAM), tales como integrinas, factor de necrosis tumoral (*Tumor Necrosis Factor*, TNF) y factor de crecimiento vascular endotelial (*vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF); que aumentarían la debilidad de la barrera hematorretiniana creando un círculo de exacerbación del estado inflamatorio (14) (Funk 2009).

Sobre los factores de riesgo relacionados con el acontecimiento de OVR, existe gran variabilidad en los resultados de los distintos estudios. Según las últimas referencias, la hipertensión arterial sería el principal factor de riesgo para cualquier tipo de OVR (*Odds Ratio* (OR) 2,3), seguido por el antecedente de infarto miocárdico (OR 2,2), y por el accidente isquémico cerebral (OR 2,1) (3) (Song 2019). La edad también aumentaría significativamente el riesgo en cualquier tipo de OVR (OR 1,6 por década de edad de incremento) (3) (Song 2019). Además, otros factores de riesgo serían los niveles séricos elevados de colesterol (OR 1,3 por cada mmol/L de incremento) y creatinina (1,0 por cada 10 mmol/L de incremento) (3) (Song

2019); dislipemia, hiperhomocisteinemia, y elevación del factor VIII, entre otros estados de trombofilia e hiperviscosidad sanguínea (15) (Ponto 2019). En cambio, según los últimos datos, el sexo, grado de excavación vertical papilar y la diabetes no se relacionarían con la aparición de una OVR (3) (Song 2019).

5.2. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL Y VISUALIZACIÓN DE CAPAS RETINIANAS

La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (*Spectral Domain Optical Coherence Tomography, SD-OCT*), es una técnica de imagen tomográfica óptica, que ofrece imágenes tisulares que se asemejan a un corte histológico *in situ* –aproximadamente con una resolución axial de 4-7 μm y resolución transversal de 12-20 μm -, pero de manera no invasiva, rápida y, además, en tiempo real (16) (Losada 2011) (17) (Muñoz Negrete 2011). Los primeros análisis de SD-OCT que se realizaron sobre tejidos oftalmológicos humanos –iris, cristalino, mácula y papila óptica- se publicaron en el año 2002 (16) (Losada 2011).

La tecnología OCT es capaz de informar sobre los detalles estructurales micrométricos de esta áreas en función de las propiedades ópticas de los tejidos, permitiendo no solo un examen cualitativo, sino también cuantitativo (18) (Jarrín 2011).

En general, en una mácula normal pueden distinguirse las siguientes estructuras, desde las capas retinianas externas hasta las capas retinianas internas (19) (Yiu 2020) (20) (Strampe 2018) (21) (Xie 2018) (22) (Houly 2017) (23) (Lu 2017) (24) (Jürgens 2014) (Fig.6):

- *Epitelio pigmentario de la retina (EPR).*

Es la capa retiniana más externa y se observa como una doble capa: la porción externa, que contiene los núcleos del EPR y la *membrana de Bruch*; y la capa interna, en la que contactan los segmentos externos de los conos con las microvellosidades del EPR. A la capa interna del EPR se le denomina *zona de interdigitación (interdigitation zone, IZ)* o *cone outer segment tips (COST)*, habiendo quedado obsoleto el término “*membrana de Verhoeff*”.

- *Segmentos externos de fotorreceptores.*

Se observan como una banda hiporreflectiva.

- *Zona de elipsoides (ellipsoid zone, EZ).*

Es una línea hiperreflectiva que se corresponde con la parte externa de los segmentos internos de los fotorreceptores, en los que la concentración de mitocondrias es mayor. El término “*interfase entre segmentos internos y externos de fotorreceptores*” (IS/OS) también sería antiguo.

- *Zona mioide.*

Es una capa hiporreflectiva que representa la parte interna de los segmentos internos de los fotorreceptores.

- *Membrana limitante externa (MLE).*

Se observa como una línea hiperreflectiva y se forma por los complejos de unión entre los segmentos internos de los fotorreceptores y las células de Müller.

- *Capa nuclear externa (CNE) y de fibras de Henle, es una capa gruesa hiporreflectiva y habitualmente homogénea; capa plexiforme externa (CPE) de reflectividad moderada; capa nuclear interna (CNI) es una capa hiporreflectiva y contiene cuerpos de las células bipolares, horizontales, amacrinas y de Müller; y capa plexiforme interna (CPI), que es una capa con reflectividad moderada.*

- *Capa de células ganglionares (ganglion cell layer, GCL) y capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), que se observarían como dos bandas de reflectividad moderada y alta, respectivamente. GCL contiene los núcleos de las células ganglionares; mientras que CFNR por los axones de las células ganglionares, que son fibras nerviosas normalmente carentes de mielina.*

- *Membrana limitante interna (MLI).*

Al igual que la MLE, se observa como una línea hiperreflectiva formada por componentes de las células de Müller, con núcleos en la capa nuclear interna.

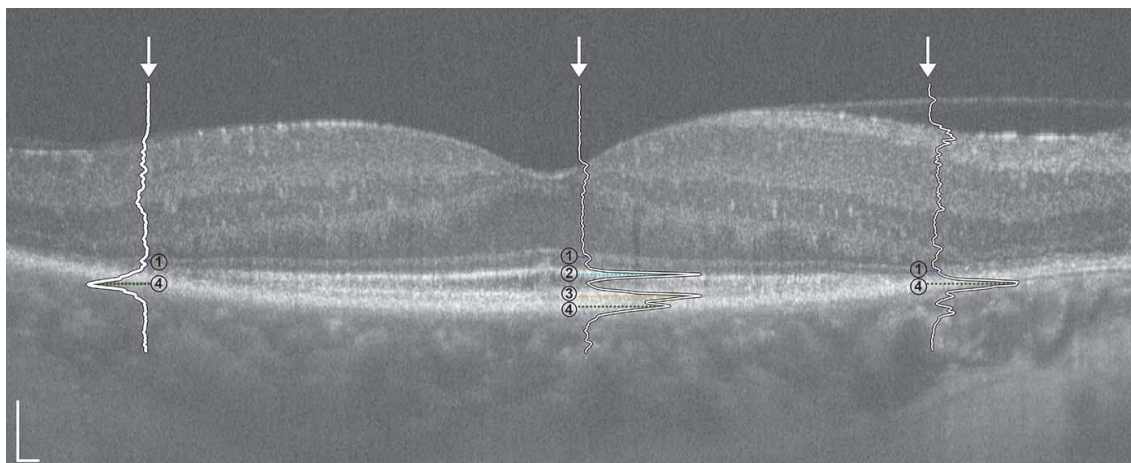


Fig.6. Identificación de capas retinianas en imagen de SD-OCT, con superposición de un análisis del perfil de reflectividad. Las capas retinianas numeradas corresponden a 1. MLE, 2. EZ, 3. IZ y 4. EPR (20) (Strampe 2018).

5.3. HOMEOSTASIS DE LA RETINA, ORGANIZACIÓN VASCULAR Y BARRERAS HEMATORRETINIANAS

Las células gliales de Müller (Fig.7) son las principales responsables de la homeostasis del agua e iones en la retina. Dichas células atraviesan la práctica totalidad del espesor retiniano, extendiéndose desde la retina interna -donde constituyen la MLI- hasta los segmentos internos de los fotorreceptores, a los que se unen para formar la MLE. Además, las células de Müller tienen unas ramificaciones que envuelven a los vasos de los plexos vasculares superficial y profundo. En la superficie de aposición de estas ramificaciones existen canales de acuaporina y potasio, que también existen –aunque en menor cantidad- en la superficie y en el extremo interno de estas células gliales (25) (Spaide 2016).

Las células de Müller equilibran la concentración de potasio (K^+) y de agua (H_2O) mediante un movimiento en tándem de estos elementos a través de los canales Kir2.1, Kir4.1 y acuaporina4 (26) (Jin 2011) (27) (Nagelhus 2004) (28) (EA 1993). Ante un exceso de K^+ y/o de agua este mecanismo se activaría, el elemento excedente se almacenaría en las células gliales de Müller y sería transportado al vítreo, al plexo vascular superficial o al plexo vascular profundo. Además, las células de Müller metabolizan el dióxido de carbono (CO_2) resultante del metabolismo retiniano, estando implicadas en la regulación del pH y del bicarbonato (29) (Ogilvie 2007).

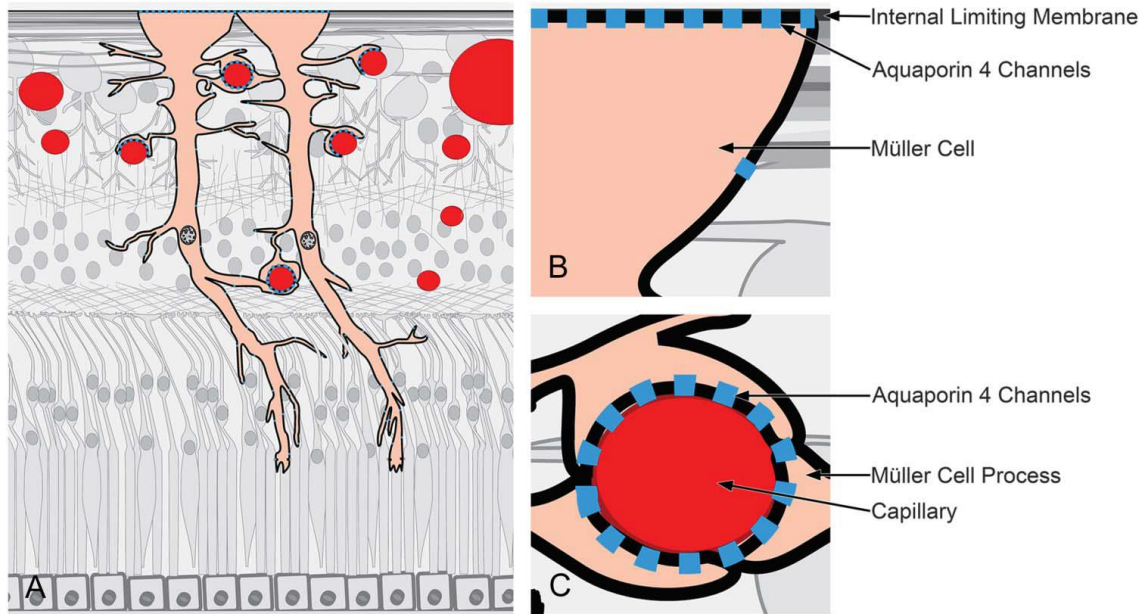


Fig.7. Representación de células gliales de Müller. A) Extensión de células gliales de Müller, desde retina interna hasta segmentos internos de fotorreceptores. Las células gliales de Müller contienen ramificaciones que envuelven vasos del plexo vascular superficial y profundo. B) Existen canales acuaporina-4 y canales potasio en la superficie y en el extremo interno de células gliales de Müller. C) Existe alta densidad de canales acuaporina-4 y canales potasio en la superficie de aposición de estas células con los vasos del plexo superficial y con los vasos del plexo vascular profundo (25) (Spaide 2016).

Aunque la organización vascular en la retina sigue siendo controvertida, la introducción de nuevos equipos de diagnóstico por la imagen, como la angiografía OCT (OCT-A), han revolucionado la visualización del flujo vascular retiniano.

Parece que el **plexo vascular superficial** (Fig.8) seguiría un diseño fractal, puesto que consiste en una ramificación exponencial de arteriolas paralela a la reducción de su diámetro hasta el estadio terminal, capilares que exclusivamente representarían un pequeño recorrido (30) (Japan 2014). En contraste, el **plexo vascular profundo** (Fig.8) resultaría prácticamente en su totalidad del entrecruzamiento de capilares del mismo tamaño. Esta diferencia estructural entre ambos plexos vasculares implicaría -por la *ley de Poiseuille*- que la presión en el plexo vascular profundo fuera menor y, por tanto, existiese un flujo desde el plexo vascular superficial al plexo vascular profundo (31) (Vogel 1992). Dicho flujo entre ambos plexos se produciría a través de pequeños vasos comunicantes verticales. Asimismo, el plexo vascular superficial dispone de un sistema de autorregulación que podría mantener un nivel constante

de flujo sanguíneo mediante la modificación de sus resistencias vasculares, afectando dicha autorregulación de forma secundaria al flujo del plexo vascular profundo (Fig.9).

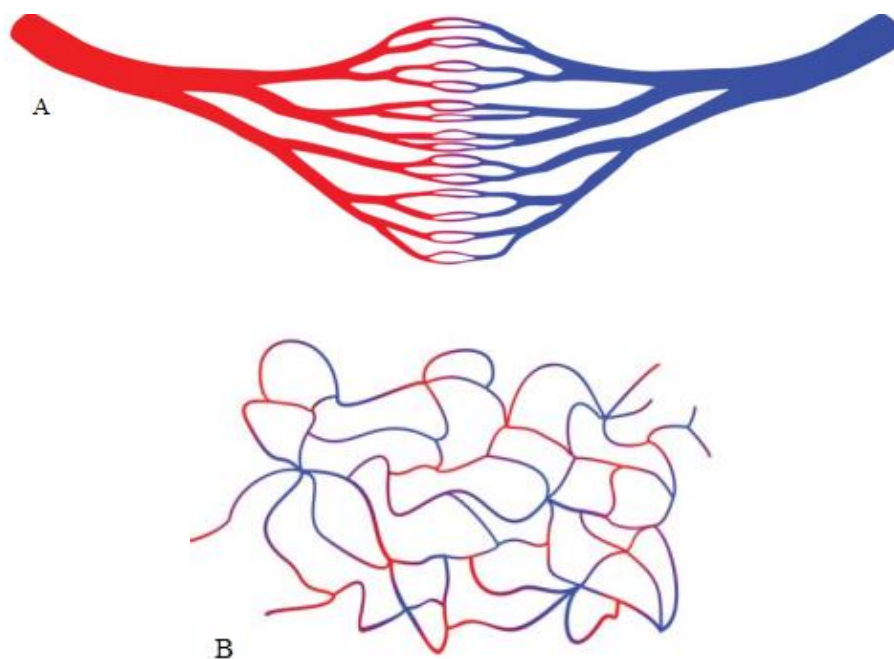


Fig.8. Apariencia anatómica del plexo vascular superficial y del plexo vascular profundo. A) El plexo vascular superficial tiene un diseño fractal, con la ramificación vascular aumenta el número de vasos y se reduce su diámetro. Los segmentos vasculares menores son los capilares. B) El plexo vascular profundo es una red de capilares, todos ellos de tamaño similar (25) (Spaide 2016).

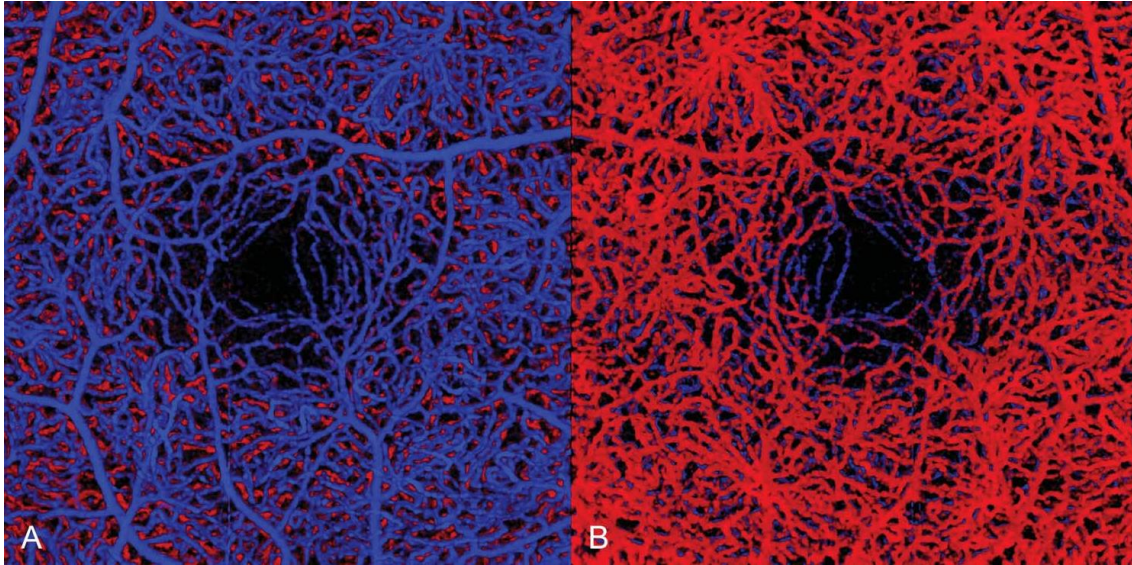


Fig.9. Imágenes de OCT-A en un individuo sano. A) Plexo vascular superficial señalado en azul. B) Se ha rotado la imagen 180° sobre el plano horizontal. Plexo vascular profundo señalado en rojo (25) (Spaide 2016).

En la retina existen dos tipos de barrera hematorretiniana (BHR): la BHR externa, que se localiza a nivel del EPR, y la BHR interna situada a nivel de la pared vascular.

- **La BHR externa** está compuesta por el EPR y la membrana de Bruch.
- **La BHR interna** está constituida por dos elementos. El primero son las uniones estrechas que existen entre las células del endotelio vascular, uniones que tienen una permeabilidad selectiva que puede ser modificada por esas células endoteliales o por células alejadas mediante la producción de citocinas (32) (Liang 2014). El segundo elemento son las ramificaciones de las células de Müller, que modulan la cantidad y composición del fluido que atraviesa la pared vascular mediante los mecanismos de homeostasis anteriormente mencionados.

5.4. EDEMA MACULAR EN LA OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA

En pacientes con OVR, el edema macular (EM) es una importante causa de pérdida visual, que desarrollan el 5-15% de pacientes con ORVR y la mayoría de los pacientes con OVCR (19) (Yiu 2020) (33) (Moon 2017).

En condiciones patológicas tales como la inflamación e isquemia aumenta la expresión de VEGF y citocinas inflamatorias, que lesionan las uniones intercelulares del endotelio capilar, producen la disrupción de la BHR interna (34) (Noma 2019), y, por tanto, provocan la extravasación de elementos sanguíneos -la difusión vascular es un hallazgo común en imágenes de angiografía que se adquieren en pacientes con EM-; pero la difusión vascular no siempre asocia EM, por lo que se necesitarían otros factores para el desarrollo de dicho edema. El EM implica un acúmulo de fluido a nivel macular que supera el mecanismo de drenaje mediante bombeo del EPR -cuya función está limitada por la integridad de las capas CPE y MLE- y el mecanismo de homeostasis de las células de Müller.

Mediante la obtención de imágenes con equipos de OCT-A se han observado hallazgos comunes en pacientes con EM por distintas vasculopatías retinianas, tales como EMD (35) (Spaide 2015), OVCR y ORVR (36) (Spaide 2016) (37) (Coscas 2014). En ellos se observan anomalías vasculares en el plexo capilar superficial, numerosos quistes bajo dicho plexo, ausencia de flujo del plexo vascular profundo en el área con edema, y disminución de la señal de flujo del plexo vascular profundo en un área algo mayor a la del edema. Esa ausencia de flujo del plexo vascular profundo no se debería a un desplazamiento de los capilares que componen dicho plexo, ya que no se asocia a un agrupamiento de vasos en las zonas adyacentes (25) (Spaide 2016).

No se conoce con exactitud el mecanismo por el que se compromete el flujo del plexo vascular profundo, **aunque se ha planteado una hipótesis inflamatoria**. Según esta teoría, en circunstancias inflamatorias e isquémicas habría una activación de integrinas, de selectinas y de moléculas de adhesión que, a su vez, desencadenarían la activación y la migración de células inflamatorias tales como los leucocitos (34) (Noma 2019). En este proceso se

producirían cambios en el citoesqueleto de estas células inflamatorias que aumentarían su rigidez y consecuentemente el riesgo de oclusión de los vasos de pequeño calibre, tales como los capilares del plexo superficial, plexo vascular profundo o los vasos conectores existentes entre ambos plexos, lo que podría limitar el mecanismo de homeostasis de las células de Müller (25) (Spaide 2016). En las citadas condiciones, la elevación del VEGF estimularía la proliferación endotelial, lo que aumentaría el riesgo de oclusión vascular (34) (Noma 2019); existiendo también una alteración en la concentración y una disfunción de los canales de acuaporina y potasio de las células de Müller (25) (Spaide 2016) (38) (Reichenbach 2007) (39) (Panniche 2004).

Mediante la incorporación de nuevas tecnologías se han realizado avances en esta línea, aunque persisten grandes incógnitas (40) (Spaide 2015) (41) (Rahimy 2015). Por ello, sería de gran utilidad el desarrollo de ulteriores investigaciones para dilucidar la patogénesis del EM, así como descubrir nuevas dianas y alternativas terapéuticas.

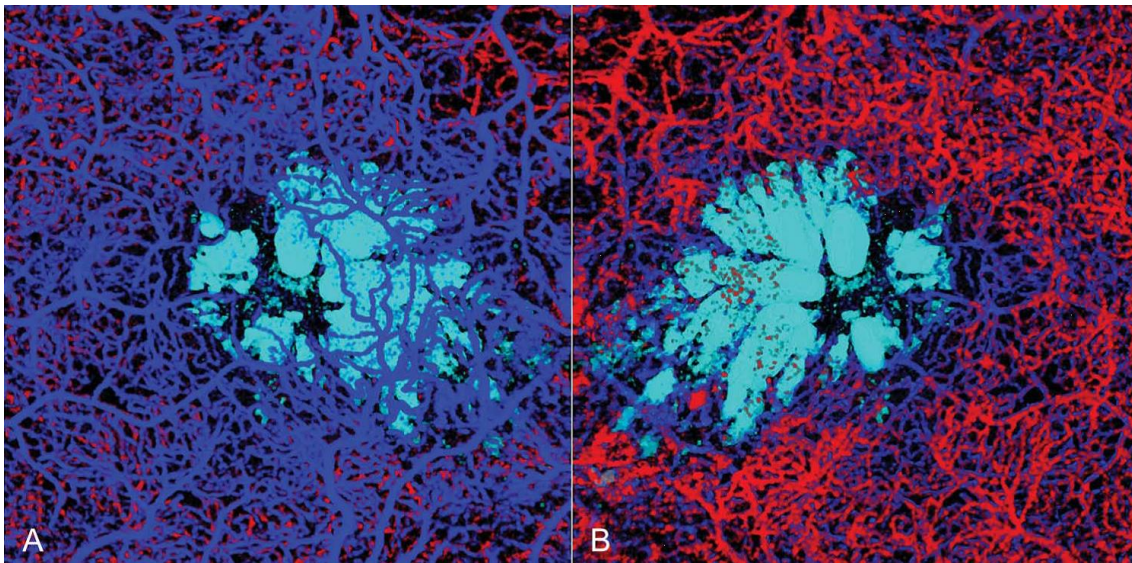


Fig.10. Imágenes de OCT-A en paciente con EM secundario a OVCR. En azul oscuro, plexo vascular superficial. En rojo, plexo vascular profundo.

A) Reducción de la densidad del plexo vascular superficial sobre los quistes retinianos. B) Se ha girado la imagen sobre plano horizontal. Se observa el plexo vascular profundo y los quistes retinianos. Ausencia de flujo de plexo vascular profundo en un área mayor al área ocupada por los quistes (25) (Spaide 2016).

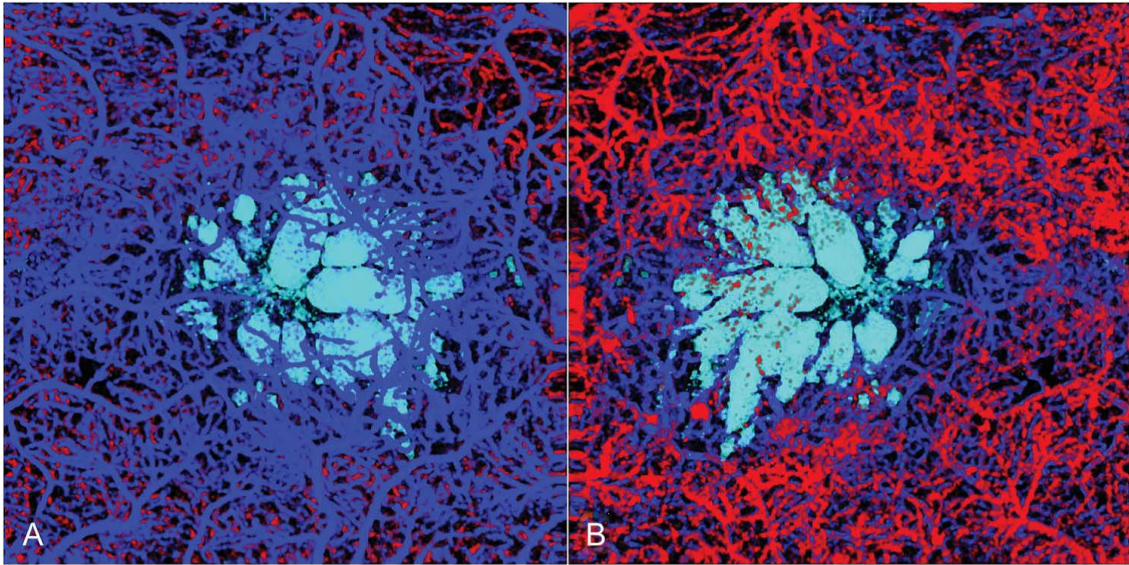


Fig.11. Imágenes de OCT-A correspondientes a una recidiva de EM secundario a OVCR (paciente de la Fig. 15). En azul oscuro, plexo vascular superficial. En rojo, plexo vascular profundo. En la recidiva del EM los quistes tienen una distribución similar a la distribución pre-tratamiento (25) (Spaide 2016).

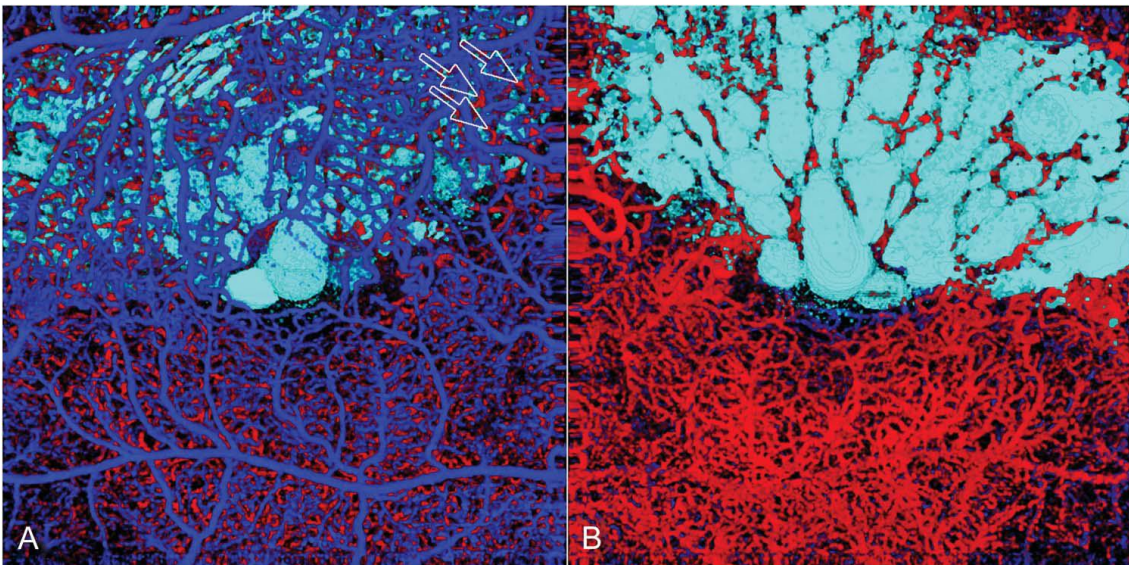


Fig.12. Imágenes de OCT-A en paciente con EM secundario a ORVR. En azul oscuro, plexo vascular superficial. En rojo, el plexo profundo.

A) Anomalías del plexo vascular superficial y localización de quistes retinianos debajo de ese plexo. B) Se ha girado la imagen sobre el plano horizontal. Defecto de flujo del plexo profundo en un área mayor al de los quistes (25) (Spaide 2016).

5.5. IMPLICACIÓN DE LA INFLAMACIÓN EN EL EDEMA MACULAR POR VASCULOPATÍAS RETINIANAS

El protagonismo de la inflamación en el EM por vasculopatías retinianas ha sido objetivamente demostrado al detectar la elevación de los niveles de múltiples moléculas implicadas en complejas cascadas inflamatorias, como VEGF, interleuquinas, prostaglandinas, metaloproteinasas, selectinas, VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) y angiotensina II entre otras moléculas (34) (Noma 2019) (42) (Ascaso 2014).

Varios estudios han comparado la composición del humor vítreo de pacientes con EM secundario a OVR –tanto OVCR como ORVR- respecto a los de un grupo control –pacientes vitrectomizados por enfermedades oculares no isquémicas- (34) (Noma 2019) . Detectaron una significativa elevación de VEGF e IL-6 en pacientes con EM por OVR. Además, constataron una correlación entre la cantidad de estas moléculas y la gravedad del EM y la extensión de retina isquémica (43) (Noma 2009) (44) (Noma 2006).

Funatsu y cols. analizaron muestras vítreas de pacientes con EM por retinopatía diabética, diabéticos sin EM ni retinopatía, así como pacientes sanos. Obsevaron una significativa elevación de VEGF, ICAM-1, IL-6 y MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) en los pacientes con EMD en comparación con los otros dos grupos y la cantidad de estas moléculas inflamatorias se asoció a la gravedad del EM ($p < 0.05$) (45) (Funatsu 2009).

Lee y cols. estudiaron el humor acuoso de pacientes con EMD, pacientes con EM por ORVR y controles. Constataron una elevación selectiva de determinadas moléculas inflamatorias en función del tipo de vasculopatía; así, en pacientes con EMD hallaron un aumento de IL-8, MCP-1, PDGF (*platelet derived growth factor*) y VEGF; mientras que en pacientes con EM por ORVR objetivaron una elevación de IL-8 y VEGF (46) (Lee 2012). También se ha documentado la elevación vítrea de quimioquinas como MCP-1 (*macrophage inflammatory protein-1*), MIP-1a, MIP-1b en casos de EMD (47) (Ai 2012) (48) (Huang 2011) y de EM por OVR (14) (Funk 2009).

5.6. IMPLANTE INTRAVÍTREO DE DEXAMETASONA (OZURDEX®) EN EL EDEMA MACULAR POR VASCULOPATÍAS RETINIANAS

5.6.1. INTRODUCCIÓN

Los corticosteroides son hormonas esteroideas esenciales en las funciones metabólicas y de homeostasis del organismo. Asimismo, los corticosteroides sintéticos son prácticamente los fármacos más utilizados en la práctica clínica diaria, tanto para la modulación de enfermedades autoinmunes, alérgicas e inflamatorias. Su eficacia se debe a su potente actividad antiinflamatoria e inmunosupresora, mediada principalmente vía genómica por el receptor de glucocorticosteroides (*glucocorticoid receptor*, GR); siendo esa actividad (fisiológica y terapéutica) específica de edad, tipo celular y sexo (49) (Sulaiman 2018).

Se ha demostrado la expresión de GR en distintos tejidos oculares –córnea, malla trabecular, cristalino, retina, EPR/coroides-, lo que sugiere una importante participación en su fisiología, pero no se conoce con exactitud el mecanismo por el que median sus efectos. Existe una necesidad, no satisfecha, de comprender el mecanismo de señalización y actuación de los glucocorticoides, y así elaborar terapias optimizadas con más potencia antiinflamatoria y menos reacciones adversas.

En la práctica oftalmológica, los corticosteroides intravítreos utilizados en el tratamiento de las enfermedades del segmento posterior son el acetónido de triamcinolona, dexametasona y acetónido de fluocinolona. En múltiples estudios se ha demostrado su capacidad para reducir la neovascularización ocular, inflamación –como la expresión de citoquinas, migración e infiltración de células inflamatorias-, efecto antiapoptótico y neuroprotector –prevención de apoptosis de fotorreceptores, protección de la morfología y función retiniana-, reparación endotelial, y su potencial para reducir el estrés oxidativo (49) (Sulaiman 2018). Además, en la literatura se ha descrito la capacidad de los corticosteroides

para suprimir la reactividad de las células de microglía –aspecto interesante para nuestra investigación- (50) (Gallina 2015).

La dexametasona se diferencia de otros corticosteroides intravítreos por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Como ejemplo, tiene mayor afinidad por GR –su afinidad es mayor que fluocinolona, y aún mayor que triamcinolona-, y también tiene mayor potencia antiinflamatoria –1,5 veces mayor que triamcinolona, pero la misma que fluocinolona- (51) (Bonfiglio 2017) (52) (Hall 2015) (53) (Yang 2015). Tradicionalmente, la administración intraocular de dexametasona ha planteado limitaciones –menos del 1% de la dexametasona tópica alcanza la cámara vítrea-, y tras su inyección intravítrea, debido a su hidrosolubilidad, su vida media es de tres horas (54) (García-Layana 2018). Esta limitación se resuelve mediante el uso de un dispositivo intravítreo de liberación sostenida de dexametasona, como Ozurdex® -que es el producto que hemos empleado en nuestro estudio-.

5.6.2. IMPLANTE INTRAVÍTREO DE DEXAMETASONA (OZURDEX®)

Ozurdex® (Allergan Pharmaceuticals, Irvine, CA, USA) (Fig.13) es un implante intravítreo de liberación sostenida de dexametasona. Se presenta como un dispositivo de inyección desechable, que alberga un implante de 0,46 mm de diámetro y 6 mm de largo (Fig.14). Dicho implante contiene 0,7 mg de dexametasona y se compone de un polímero biodegradable de PLA (ácido poliláctico) y PGLA (ácido poliglicólico). La matriz del implante se degrada lentamente mediante hidrólisis en ácido láctico y ácido glicólico, resultando en última instancia en dióxido de carbono y agua (Fig.15) (51) (Bonfiglio 2017).

El implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®) se aprobó para el tratamiento del EM secundario a ORVR, OVCR, EMD y EM secundario a uveítis no infecciosa (51) (Bonfiglio 2017). Pero, además, por sus efectos antiinflamatorios se ha empleado –fuera de indicación– como tratamiento de patología tales como DMAE, síndrome de Irvine Gass, tumores retinianos vasoproliferativos, telangiectasias, enfermedad de Coats, maculopatía por radiación, retinitis pigmentosa y EM secundario a cerclaje y vitrectomía (51) (Bonfiglio 2017).



Fig.13. Presentación farmacéutica de Ozurdex®.



Fig.14. Tamaño comparativo del implante intravítreo de dexametasona. (Imagen tomada de web eyeworld.org).

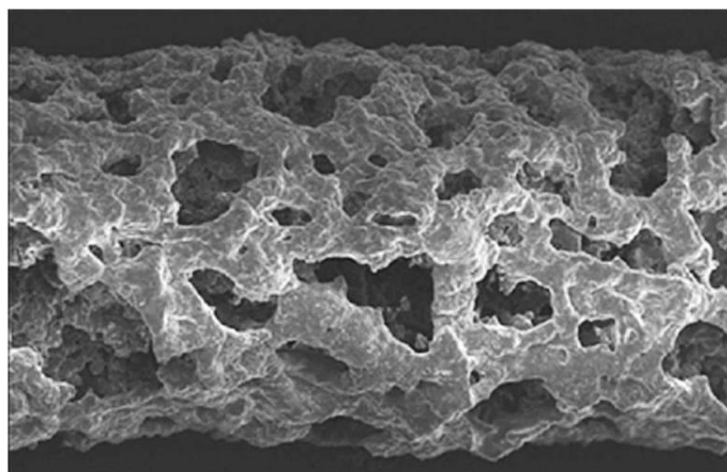


Fig.15. Matriz biodegradable de Ozurdex®. Aspecto tres meses tras su implante (55) (Haghjou 2011).

En la literatura encontramos numerosos estudios que defienden la eficacia de Ozurdex® en el tratamiento del EM secundario a OVR, tanto en la recuperación anatómica – mediante la evaluación en imágenes SD-OCT-, como en la recuperación funcional –con el registro de la MAVC- (1) (Ip 2018) (56) (Niro 2018) (57) (Tservakis 2015) (58) (Querques 2015) (6) (SERV 2015) (59) (Shaikh 2013) (60) (Joshi 2013) (61) (Parodi 2012) (62) (Yeh 2012) (63) (Haller 2011) (64) (Coscas 2011) (65) (Haller 2010). Estudios de farmacocinética han detectado en vítreo y retina concentraciones máximas de dexametasona durante los dos primeros meses tras la inyección del implante, que luego se reducen paulativamente, persistiendo hasta el

sexto mes (66) (Castro Navarro 2019), momento en el que la concentración es mínimamente detectable (67) (Darwich 2015). Sin embargo, la práctica clínica real demuestra una eficacia clínica durante un período inferior a los seis meses, siendo necesaria la reinyección en intervalos que usualmente oscilan entre 3 y 5 meses (68) (Garweg 2017). Por otra parte, durante ese tiempo, la concentración plasmática de dexametasona se mantiene prácticamente por debajo de los niveles de cuantificación (51) (Bonfiglio 2017).

Los ensayos preclínicos y la ya amplia experiencia de uso tras su comercialización, lo definen como una terapia segura, con una tasa de complicaciones baja (69) (Coca-Robinot 2014). Las principales complicaciones derivadas de Ozurdex® son la cataratogénesis y la elevación transitoria de la PIO.

La incidencia de cataratogénesis oscila entre 29,8% y 67,9%, incrementándose con la aplicación repetida del fármaco (51) (Bonfiglio 2017). La elevación de la PIO se produce en más del 20% de los casos (68) (Garweg 2017), siendo la elevación mayor a 10 mmHg en 15,4%-27,7% de los casos (51) (Bonfiglio 2017). Este pico tensional suele ser máximo a los dos meses del implante, es transitorio, y suele controlarse bien con tratamiento hipotensor tópico (68) (Garweg 2017) (2) (Ho 2016). Se ha descrito un mayor riesgo en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular previa (68) (Garweg 2017).

La aprobación de Ozurdex® como terapia del EM por OVR, se obtuvo en el año 2009 por la FDA (*Federal Office of Food and Drug Administration in the USA*) y en el 2010 por la EMA (*Commission for European Medicines Administration*), estando comercializado en España desde el año 2011.

5.7. PUNTOS HIPERREFLECTIVOS (HRP) EN IMÁGENES SD-OCT

La SD-OCT se ha utilizado ampliamente para la elaboración de análisis cuantitativos, pero también gracias a una resolución axial de unos 4-7 μm y transversal de 12-20 μm (16) (Losada 2011) (17) (Muñoz Negrete 2011), permite un análisis muy minucioso de las microestructuras retinianas. Además, posibilita la detección de hallazgos sutiles que podrían pasar desapercibidos con los análisis cuantitativos, como la presencia de IRF, SRF o los defectos en las capas retinianas externas -MLE, EZ o el EPR-.

En los años 2008 y 2009, dos grupos de investigadores, Coscas y cols. (70) (Coscas 2008) y Bolz y cols. (71) (Bolz 2009) describieron de manera independiente un nuevo hallazgo en imágenes SD-OCT: los llamados **puntos hiperreflectivos** (*hyperreflective points, HRP*; también conocidos como *hyperreflective foci, HF*; o *hyperreflective dots, HD*) (Fig.16). Estos autores describieron los HRP como puntos de alta reflectividad que podían localizarse en todas las capas retinianas, si bien lo hacían principalmente alrededor de los quistes intrarretinianos, en pacientes con DMAE (70) (Coscas 2008) o EMD (71) (Bolz 2009).

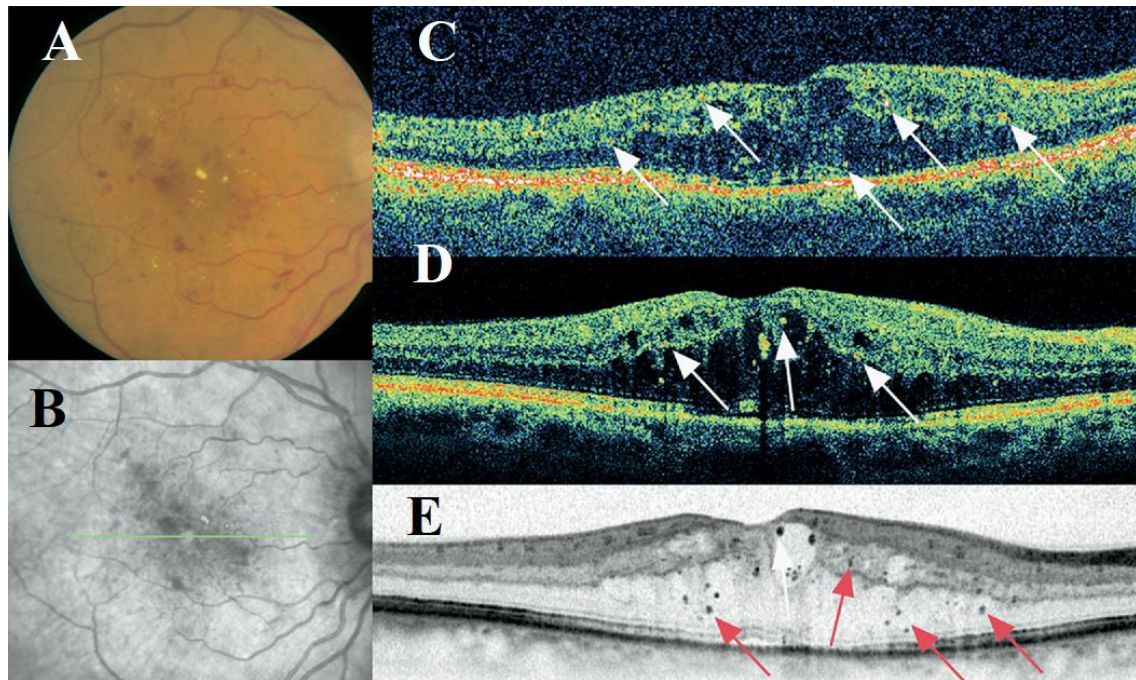


Fig.16. Primeras imágenes de OCT y HRP retinianos. Paciente con EMD. A) Imagen fundoscópica. B) Imagen infrarroja. C) Imagen obtenida con Stratus OCT. D) Imagen obtenida con Cirrus OCT. E) Imagen obtenida con Spectralis SD-OCT. Las flechas –blancas y rojas– señalan HRP retinianos (71) (Bolz 2009).

Recientemente, los HRP han sido descritos como lesiones pequeñas, discretas y circunscritas –aproximadamente de 20 a 40 μm de diámetro–, redondeadas, e hiperreflectivas –con una hiperreflectividad igual o mayor al EPR– (72) (Agarwal 2019), y que han sido observados en imágenes SD-OCT de pacientes con variadas condiciones patológicas como DMAE, EMD, OVCR, ORVR, uveítis, coroidopatía serosa central, retinitis pigmentosa (RP), enfermedad de Stargardt, lesiones viteliformes, vasculopatía coroidea polipoidal (VCP), melanocitoma y telangiectasias maculares (Tablas 1-5). También se ha descrito la presencia de HRP retinianos en individuos sanos, aunque la cantidad de HRP resultó significativamente menor que en los grupos con patología descrita. Así, Parodi y cols. (73) (Parodi 2018) constataron HRP retinianos en el 16% del grupo control –sujetos sanos–, si bien la cantidad media fue $0,18 \pm 0,45$ frente a $11,00 \pm 8,37$ del grupo con distrofia macular viteliforme de Best estadio 5.

A continuación, presentamos unas tablas en las que figuran los trabajos que describen HRP en DMAE, pacientes diabéticos, OVR, uveítis y en otras condiciones patológicas (Tabla 1-5).

Autor	Revista (año)	Título del trabajo
Echols y cols.(74)	Ophthalmol Retina (2020)	Hyperreflective foci and specks are associated with delayed rod-mediated dark adaptation in nonneovascular age-related macular degeneration.
Nassisi y cols. (75)	Investig Ophthalmol Vis Sci. (2018)	Quantity of intraretinal hyperreflective foci in patients with intermediate age-related macular degeneration correlates with 1-year progression.
Lei y cols. (76)	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. (2017)	Proposal of a simple optical coherence tomography-based scoring system for progression of age-related macular degeneration.
Balaratnasingam y cols. (77)	Ophthalmology (2016)	Histology and optical coherence tomographic correlates in drusenoid pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration.
Lee y cols. (78)	Retina (2016)	Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal vasculopathy.
Segal y cols. (79)	Retina (2016)	Prognostic value of hyperreflective foci in neovascular age-related macular degeneration treated with bevacizumab
Abri Aghdam y cols. (80)	Retina (2015)	Correlation between hyperreflective foci and clinical outcomes in neovascular age-related macular degeneration after switching to aflibercept.

Autor	Revista (año)	Título del trabajo
Wu y cols. (81)	Ophthalmology (2014)	Relationship between retinal microstructures on optical coherence tomography and microperimetry in age-related macular degeneration.
Christenbury y cols. (82)	Ophthalmology (2013)	Progression of intermediate age-related macular degeneration with proliferation and inner retinal migration of hyperreflective foci.
Coscas y cols. (83)	Ophthalmologica (2013)	Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration.
Akagi-Kurashige y cols. (84)	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2012)	Relationship between retinal morphological findings and visual function in age-related macular degeneration.
Folgar y cols. (85)	Invest Ophthalmol Vis Sci (2012)	Spatial correlation between hyperpigmentary changes on color fundus photography and hyperreflective foci on SD-OCT in intermediate AMD.
Framme y cols. (86)	Invest Ophthalmol Vis Sci (2010)	Small dense particles in the retina observable by spectral-domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration.
Coscas y cols. (70)	J Fr Ophthalmol (2008)	Spectral-domain OCT in age-related macular degeneration: preliminary results with Spectralis HRA-OCT.

Tabla 1. Artículos que describen HRP en imágenes SD-OCT en DMAE.

Autor	Revista (año)	Título del trabajo
Lee y cols. (87)	Invest Ophthalmol Vis Sci (2018)	Association between soluble CD14 in the aqueous humor and hyperreflective foci on optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema.
Lee y cols. (88)	Invest Ophthalmol Vis Sci (2018)	Author response: hyperreflective intraretinal foci as an OCT biomarker of retinal inflammation in diabetic macular edema.

Autor	Revista (año)	Título del trabajo
Midena y cols. (89)	Investig Ophthalmol Vis Sci (2018)	Hyperreflective intraretinal foci as an OCT biomarker of retinal inflammation in diabetic macular edema.
Okuwobi y cols. (90)	J Med Imaging. (2018)	Automated segmentation of hyperreflective foci in spectral domain optical coherence tomography with diabetic retinopathy.
Schreur y cols. (91)	PLoS One (2018)	Hyperreflective foci on optical coherence tomography associate with treatment outcome for anti-VEGF in patients with diabetic macular edema.
Zur y cols. (92)	Ophthalmology (2018)	OCT biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant.
Hwang y cols. (93)	Invest Ophthalmol Vis Sci (2017)	Association between hyperreflective dots on spectral-domain optical coherence tomography in macular edema and response to treatment.
Mokhtari y cols. (94)	Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc (2017)	Automatic detection of hyperreflective foci in optical coherence tomography B-scans using morphological component analysis.
Chatziralli y cols. (95)	Retina (2016)	Hyperreflective foci as an independent visual outcome predictor in macular edema due to retinal vascular diseases treated with intravitreal dexamethasone or ranibizumab.
Davoudi y cols. (96)	Retina (2016)	Optical coherence tomography characteristics of macular edema and hard exudates and their association with lipid serum levels in type 2 diabetes.
Korot y cols. (97)	JAMA Ophthalmol (2016)	Algorithm for the measure of vitreous hyperreflective foci in optical coherence tomographic scans of patients with diabetic macular edema.
Vujosevic y cols. (98)	Retina (2016)	Hyperreflective retinal spots and visual function after anti-vascular endothelial center-involving diabetic macular edema.

Autor	Revista (año)	Título del trabajo
De Benedetto y cols. (99)	Retina (2014)	Optical coherence tomographic hyperreflective foci in early stages of diabetic retinopathy.
Murakami y cols. (100)	Jpn J Ophthalmol (2015)	Macular morphologic findings on optical coherence tomography after microincision vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy.
Nishijima y cols. (101)	Retina (2014)	Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema.
Pemp y cols. (102)	Retina (2014)	Distribution of intraretinal exudates in diabetic macular edema during anti-vascular endothelial growth factor therapy observed by spectral domain optical coherence tomography and fundus photography.
Murakami y cols. (103)	J Diabetes Res (2013)	Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema.
Vujosevic y cols. (104)	J Diabetes Res (2013)	Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: an in vivo study using spectral domain OCT.
Framme y cols. (105)	Invest Ophthalmol Vis Sci (2012)	Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema.
Uji y cols. (106)	Am J Ophthalmol (2012)	Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema.
Déak y cols. (107)	Ophthalmology (2010)	Effect of retinal photocoagulation on intraretinal lipid exudates in diabetic macular edema documented by optical coherence tomography.
Ota y cols. (108)	Ophthalmology (2010)	Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment.

Autor	Revista (año)	Título del trabajo
Bolz y cols. (71)	Ophthalmology (2009)	Optical coherence tomographic hyperreflective foci. A morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema.

Tabla 2. Artículos que describen HRP en imágenes SD-OCT en pacientes diabéticos.

Autor	Revista (año)	Título del trabajo
Yiu y cols. (19)	Ophthalmol Retina (2020)	Spectral-Domain OCT predictors of visual outcomes after ranibizumab treatment for macular edema resulting from retinal vein occlusion.
Tang y cols. (109)	Retina (2019)	Optical coherence tomography predictors of short-term visual acuity in eyes with macular edema secondary to retinal vein occlusion treated with intravitreal conbercept.
Bayat y cols. (110)	Int J Ophthalmol (2018)	Comment on “Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic factor of visual outcome in retinal vein occlusion.”
Hwang y cols. (93)	Invest Ophthalmol Vis Sci (2017)	Association between hyperreflective dots on spectral-domain optical coherence tomography in macular edema and response to treatment.
Mo y cols. (111)	Int J Ophthalmol (2017)	Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic factor of visual outcome in retinal vein occlusion.
Chatziralli y cols. (95)	Retina (2016)	Hyperreflective foci as an independent visual outcome predictor in macular edema due to retinal vascular diseases treated with intravitreal dexamethasone or ranibizumab.
Kang y cols. (112)	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2014)	Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion.

Autor	Revista (año)	Título del trabajo
Veritti y cols. (113)	Ophthalmologica (2014)	Early effects of dexamethasone implant on macular morphology and visual function in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion.
Ota y cols. (114)	Clin Ophthalmol (2013)	Subfoveal serous retinal detachment associated with extramacular branch retinal vein occlusion.
Ogino y cols. (115)	Retina (2012)	Characteristics of optical coherence tomographic hyperreflective foci in retinal vein occlusion.

Tabla 3. Artículos que describen HRP en imágenes SD-OCT en OVR.

Autor	Revista (año)	Título del trabajo
Berasategui y cols.(116)	BMC Ophthalmol (2018)	Behavior of hyperreflective foci in non- infectious uveitic macular edema , a 12- month follow-up prospective study.
Saito y cols.(117)	Retina (2013)	Intravitreal cellular infiltrate imaged as punctate spots by spectral-domain optical coherence tomography in eyes with posterior segment inflammatory disease.
Fong y cols. (118)	Retina (2011)	Choroidal evaluation using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography in Vogt-Koyanagi-Harada disease.

Tabla 4. Artículos que describen HRP en imágenes SD-OCT en uveítis.

Autor	Revista (año)	Título del trabajo
Hanumunthadu y cols. (119)	Indian J Ophthalmol (2019)	Evaluation of choroidal hyperreflective dots in acute and chronic central serous chorioretinopathy.
Battaglia y cols.(120)	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2019)	Hyperreflective foci in Stargardt disease: 1-year follow up.
Josifovska y cols. (121)	PLoS One (2019)	Clinical and molecular markers in retinal detachment. From hyperreflective points to stem cells and inflammation.
Nagasaka y cols. (122)	Ophthalmol Retina (2018)	Number of hyperreflective foci in the outer retina correlates with inflammation and photoreceptor degeneration in retinitis pigmentosa.
Takkar y cols. (123)	Indian J Ophthalmol (2018)	Swept-source optical coherence tomography of an optic disc melanocytoma: the importance of the hyperreflective foci.
Parodi y cols. (124)	Invest Ophthalmol Vis Sci (2018)	Hyperreflective foci number correlates with choroidal neovascularization activity in angiod streaks.
Parodi y cols. (73)	Retina (2018)	Intraretinal hyperreflective foci in best vitelliform macular dystrophy.
Lee y cols.(78)	Retina (2016)	Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal vasculopathy.
Lee y cols. (125)	Retina (2016)	Baseline spectral domain optical coherence tomographic hyperreflective foci as a predictor of visual outcome and recurrence for central serous chorioretinopathy.

Autor	Revista (año)	Título del trabajo
Chen y cols. (126)	Am J Ophthalmol (2016)	Intraretinal hyperreflective foci in acquired vitelliform lesions of the macula: clinical and histologic study.
Piri y cols. (127)	JAMA Ophthalmol (2015)	Choroidal hyperreflective foci in Stargardt disease shown by spectral-domain optical coherence tomography imaging: correlation with disease severity.
Kuroda y cols. (128)	Clin Ophthalmol (2014)	Intraretinal hyperreflective foci on spectral-domain optical coherence tomographic images of patients with retinitis pigmentosa.
Oh y cols.(129)	PLoS one (2014)	Vitreous hyper-reflective dots in optical coherence tomography and cystoid macular edema after uneventful phacoemulsification surgery
Baumüller y cols. (130)	Ophthalmology (2010)	Outer retinal hyperreflective spots on spectral-domain optical coherence tomography in macular telangiectasia type 2.

Tabla 5. Artículos que describen HRP en imágenes SD-OCT en otras condiciones patológicas.

Los HRP pueden visualizarse en todas las capas retinianas, con un emplazamiento confluyente –principalmente en la CPE, y que se ha relacionado con la presencia de exudados duros en retinografías a color- o diseminado (111) (Mo 2017). Los HRP también pueden localizarse en cavidad vítrea –sobre todo de forma diseminada- (131) (Mizukami 2017) (111) (Mo 2017) (97) (Korot 2016) (129) (Oh 2014), espacio subretiniano y coroides (119) (Hanumunthadu 2019) (78) (Lee 2016) (127) (Piri 2015) (Fig.17). Además, se ha planteado la posibilidad de migración de HRP. Por ejemplo, Berasategui y cols. (116) (Berasategui 2018) –en EM uveítico no infeccioso-, y Chen y cols. (126) (Chen 2016) –en lesiones viteliformes adquiridas- registraron la migración de HRP hacia capas retinianas internas desde capas

externas; pero también se ha descrito la migración en sentido inverso por Vujosevic y cols. (104) (Vujosevic 2013) –hacia capas retinianas externas desde capas internas en pacientes diabéticos con/sin retinopatía no proliferativa-.

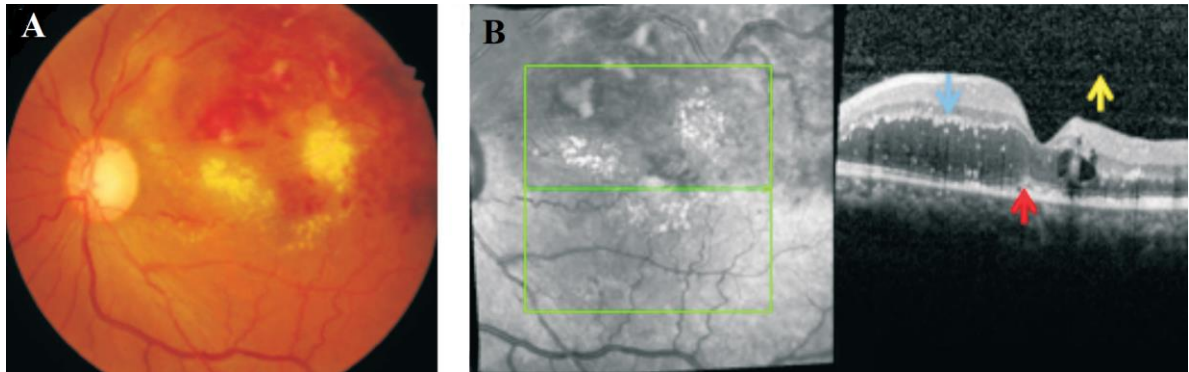


Fig.17. Localizaciones de HRP según imagen SD-OCT. A) Imagen fundoscópica. B) Imagen SD-OCT en la que se observa EMC con HRP en capas retinianas internas (flecha azul), en capas retinianas externas (flecha roja) y en vítreo (flecha amarilla) (111) (Mo 2017).

El origen exacto de los HRP se desconoce, y en ausencia de una correlación histopatológica directa se han planteado distintas teorías (72) (Agarwal 2019) (121) (Josifovska 2019) (109) (Tang 2019) (116) (Berasategui 2018):

Según la **teoría del origen lipídico**, los HRP son lipoproteínas extravasadas o macrófagos lipídicos, y representan estadios tempranos y subclínicos de la disfunción de la BHR interna. Se localizan diseminados por todas las capas retinianas, en las proximidades de microaneurismas o de vasos intrarretinianos, siendo invisibles en retinografías a color, en imágenes infrarrojas o biomicroscopía. Estos HRP también pueden formar placas confluentes en CPE y CNE, son visibles clínicamente, y se corresponden con exudados duros en imágenes fundoscópicas y de SD-OCT (Fig.18). Esta teoría se ha formulado para patologías como el EMD (96) (Davoudi 2016) (99) (De Benedetto 2014) (101) (Nishijima 2014) (105) (Framme 2012) (107) (Déak 2010) (71) (Bolz 2008) y el EM secundario a OVR (115) (Ogino 2012).

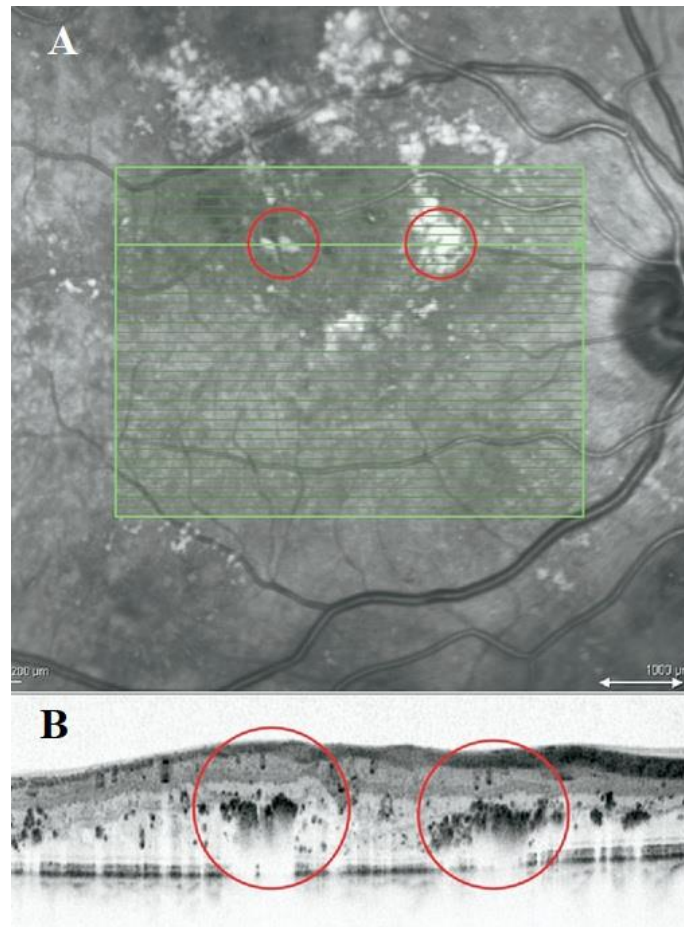


Fig.18. Aspecto de HRP en imágenes SD-OCT en paciente con EMD. Exudados duros en imagen infrarroja (A) (círculos rojos) que se corresponden con HRP confluentes en CNE y CPE en imagen de SD-OCT (B). En SD-OCT (B) también se observan HRP diseminados por todas las capas retinianas, invisibles en imagen A (71) (Bolz 2009).

Ogino y cols. (115) (Ogino 2012) defienden la teoría lipídica en pacientes con EM por OVR, y describen dos tipos de HRP. El primer tipo lo constituyen unos HRP finos que se distribuirían por todas las capas retinianas del área retiniana afectada por la oclusión venosa; estos HRP finos serían elementos sanguíneos –agua, iones, lípidos y proteínas- y resultarían de la extravasación secundaria a la rotura de la BHR interna. El segundo tipo serían aquellos HRP confluentes localizados en el entorno de la CPE en áreas de retina sana, y que podría tratarse de exudados duros depositados tras la absorción del agua y solutos extravasados (Fig.19). Estos autores no observaron HRP confluentes en el área foveal en casos de ORVR, ni tampoco HRP confluentes en ningún área retiniana en casos de OVCR. Este hecho se debería a la

ausencia fisiológica de capilares retinianos en la fovea de pacientes con ORVR, y a la afectación generalizada de los vasos retinianos y, por tanto, a la ausencia de absorción de agua y de solutos en los casos de OVCR (115) (Ogino 2012).

La teoría lipídica ha sido cuestionada por algunos autores, por las diferencias morfológicas que existen entre los HRP y los exudados lipídicos, y por la rápida reducción y resolución de HRP que se produce después de la inyección intravítrea de corticosteroides o anti-VEGF (72) (Agarwal 2019).

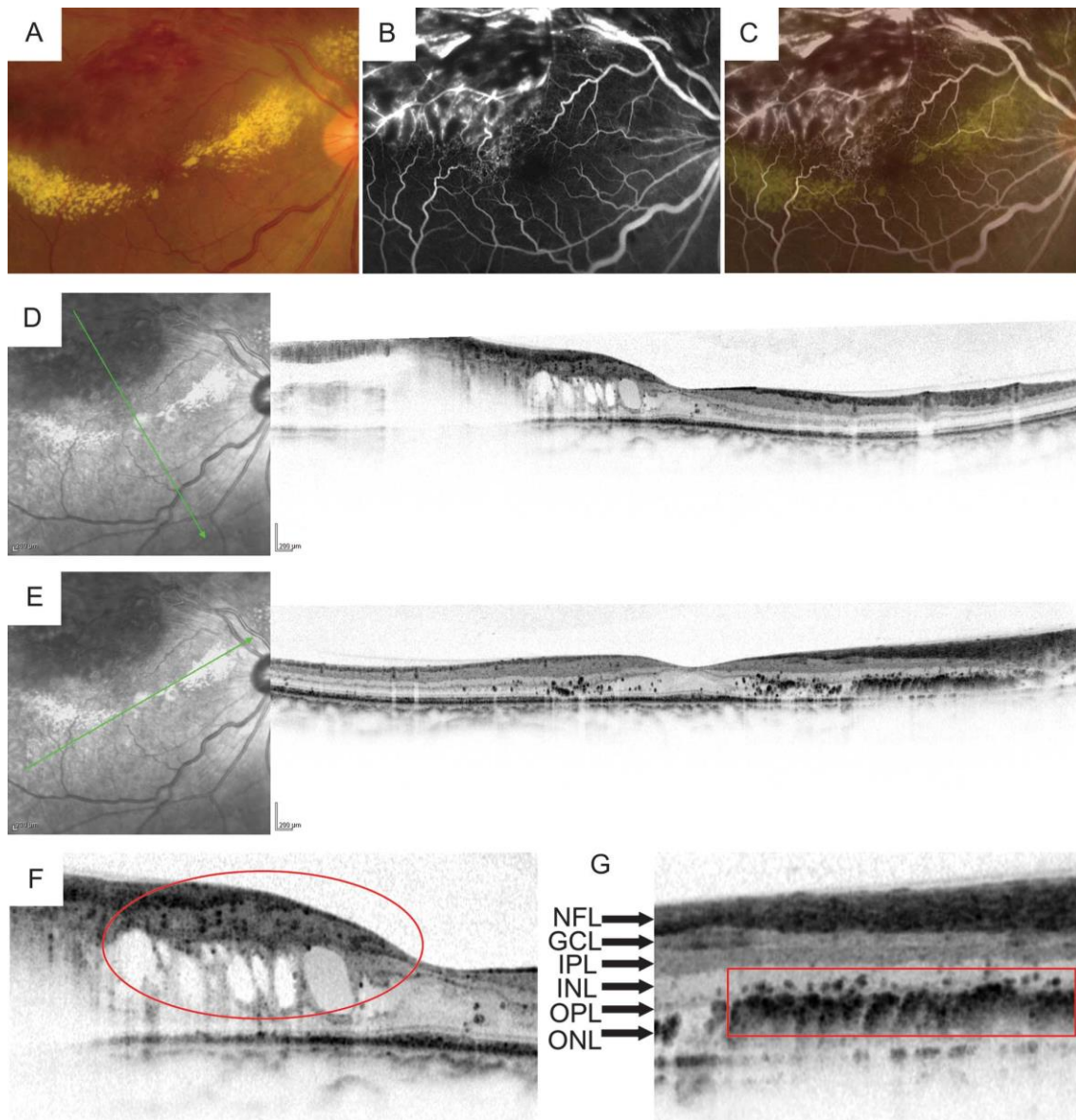


Fig.19. Aspecto de HRP en imágenes SD-OCT en paciente con ORVR. A) Imagen fundoscópica. B) Imagen AGF en etapas tempranas desde el diagnóstico. C) Imagen AGF obtenida 3 meses después del diagnóstico. D) Imagen SD-OCT: HRP finos en la zona correspondiente a la oclusión. E) Imagen SD-OCT: HRP confluentes en la zona sin afectación. F) Ampliación de la imagen D, HRP finos en varias capas retinianas. G) Ampliación de imagen E, HRP confluentes en las inmediaciones de CPE (115) (Ogino 2012).

La **teoría inflamatoria** defiende que los HRP son células de microglía que se habrían activado previamente en el contexto de un cuadro inflamatorio. Esta hipótesis se ha planteado en diversas condiciones tales como DMAE (83) (Coscas 2013) (86) (Framme 2010) (70) (Coscas

2008), uveítis (116) (Berasategui 2018) (117) (Saito 2013) (132) (Chu 2013), diabetes (87) (Lee 2018) (93) (Hwang 2017) (97) (Korot 2016) (99) (De Benedetto 2014) (104) (Vujosevic 2013), EM secundario a OVR (93) (Hwang 2017), EM pseudofáquico (129) (Oh 2014) o desprendimiento de retina regmatógeno (121) (Josifovska 2019).

Presentamos una tabla en la que se incluyen los trabajos que defienden la hipótesis inflamatoria, así como las justificaciones para defender dicha hipótesis (Tabla 6).

Autor (año)	Condición patológica	Justificación inflamatoria
Josifovska y cols. (2019) (121)	Desprendimiento de retina regmatógeno	Mediante inmunohistoquímica, correspondencia de HRP retinianos en SD-OCT y células inflamatorias y fagocíticas. Reducción de HRP después de vitrectomía.
Berasategui y cols. (2018) (116)	EM uveítico no infeccioso	Reducción de HRP retinianos después de tratamientos antiinflamatorios.
Lee y cols. (2018) (87)	EMD	HRP en capas retinianas internas se relacionan con mayores niveles de CD14s en humor acuoso.
Schreur y cols. (2018) (91)	EMD	Reducción de HRP, predominante de capas internas, 3 meses tras bevacizumab iv.
Hwang y cols. (2017) (93)	EM por OVR y EMD	Reducción de HRP retinianos después de Ozurdex®.
Korot y cols. (2016) (97)	EMD	Mayor cantidad de HRP vítreos en EMD, que en DM sin retinopatía y controles. Relación positiva entre HRP vítreos y tracción vítreoretiniana.
De Benedetto y cols. (2014) (99)	DM sin EM tipo I, tipo II, sanos	Cantidad de HRP foveales en DM tipo II > DM tipo I > sanos. Relación positiva entre HRP y mal control metabólico.
Oh y cols. (2014) (129)	EM pseudofáquico	Relación positiva que existe entre HRP vítreos y el desarrollo de EM.
Veritti y cols. (2014) (113)	OVR	Reducción de HRP retinianos una semana tras Ozurdex®.
Chu y cols. (2013) (132)	Uveorretinitis autoinmune experimental (murina)	Correlación histológica entre HRP en SD-OCT y células inflamatorias.
Coscas y cols. (2013) (83)	DMAE exudativa	Reducción de HRP un mes tras ranibizumab iv.
Saito y cols. (2013) (117)	Toxoplasmosis, SMPBE, retinitis postraumática	Correspondencia de HRP vítreos y vitritis, HRP retinianos y área de retinitis.

Autor (año)	Condición patológica	Justificación inflamatoria
Vujosevic y cols. (2013) (104)	DM con retinopatía sin EMD, DM sin retinopatía, sanos	Cantidad de HRP retinianos en retinopatía diabética > DM sin retinopatía > sanos. Con la progresión de la retinopatía, aumento y migración de HRP hacia capas externas.
Framme y cols. (2010) (86)	DMAE exudativa	Reducción de HRP un mes tras ranibizumab iv.

Tabla 6. Investigaciones que defienden el origen inflamatorio de HRP.

Según **otras teorías**, los HRP podrían ser componentes plasmáticos extravasados por una hiperpermeabilidad coroidea focal (125) (Lee 2016), productos de degradación de los fotorreceptores (101) (Nishijima 2014) (103) (Murakami 2013), o incluso el resultado de procesos degenerativos del EPR (77) (Bala 2017) (111) (Mo 2017) (126) (Chen 2016) (125) (Lee 2016) (128) (Kuroda 2014) (85) (Folgar 2012).

Todas las teorías son plausibles, incluso podrían coexistir diferentes mecanismos etiopatogénicos (109) (Tang 2019) (87) (Lee 2018). Como ejemplo, Lee y cols. (87) (Lee 2018) defienden el origen inflamatorio de los HRP en capas internas, pero hipotetizan sobre el origen de los HRP en capas retinianas externas: inflamatorio –células de microglía activadas con migración desde capas retinianas internas- frente a origen lipídico –resultado de la extravasación de lipoproteínas por disfunción de la BHR-.

A continuación, resumimos en una tabla (Tabla 7) las principales características de los trabajos que describen la presencia de HRP en pacientes con EM secundario a OVR.

Autor	Características principales
Yiu y cols. 2020 (19)	Analizan el papel predictivo visual de factores observables en SD-OCT, después de ranibizumab iv.
Tang y cols. 2019 (109)	Analizan el papel predictivo visual de factores observables en SD-OCT, después de conbercept iv.
Bayat y cols. 2018 (110)	Matizan la metodología estadística de Mo y cols. 2017 (111)
Hwang y cols. 2017 (93)	HRP retinianos predicen mayor respuesta a Ozurdex® (p<0,05), y menor respuesta a bevacizumab iv (p<0,05).

Autor	Características principales
Mo y cols. 2017 (111)	Analizan el papel predictivo visual de factores observables en SD-OCT, después de ranibizumab iv.
Chatziralli y cols. 2016 (95)	Analizan el papel predictivo visual de factores observables en SD-OCT, después de Ozurdex® y ranibizumab iv.
Kang y cols. 2014 (112)	Analizan el papel predictivo visual de factores observables en SD-OCT, después de bevacizumab iv.
Veritti y cols. 2014 (113)	Defienden el origen inflamatorio de HRP.
Ota y cols. 2013 (114)	Analizan la patogénesis del desprendimiento subfoveal.
Ogino y cols. 2012 (115)	Observan HRP retinianos finos y HRP retinianos confluentes, y defienden la patogénesis lipídica.

Tabla 7. Características de las investigaciones que describen HRP en OVR.

5.8. FACTORES PREDICTIVOS DE RESULTADOS VISUALES OBSERVABLES EN IMÁGENES SD-OCT, EN EDEMA MACULAR POR OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA

En la literatura médica se ha descrito la eficacia y seguridad de Ozurdex® en el tratamiento del EM secundario a OVR, pero también la heterogeneidad que existe en la resolución de dicho edema o en la duración de los períodos de estabilidad. En este sentido, la identificación de biomarcadores de resultados es una necesidad que, a pesar de los avances, no está todavía satisfecha.

En la literatura, a partir del año 2010, existen diversos artículos que analizan la relación entre la MAVC y lesiones estructurales observables en las imágenes de SD-OCT. Dichas publicaciones se basan, principalmente, en tres condiciones patológicas: EMD, EM secundario a OVR y DMAE, tratadas mediante la administración de Ozurdex® o mediante la inyección de anti-VEGF, como ranibizumab y bevacizumab.

Presentamos una tabla (Tabla 8) con las investigaciones que analizan el papel predictivo visual de factores observables en imágenes basales de SD-OCT, en pacientes con EM secundario a OVR. Además, recogemos las características principales y las conclusiones de esas investigaciones.

Autor (año)	Condición patológica (Tratamiento) [N/Ojos]	Factores predictivos de resultados visuales
Yiu y cols. (2020) (19)	EM por OVR (Ranibizumab) [115/115 ORVR] [87/87 OVCR]	Se relacionan con menor ganancia visual a los 7 meses desde el tratamiento, mayor edad*, género femenino, mayor MAVC*, presencia MER, menor SRF, ausencia de HRP retinianos, menor DRIL

Autor (año)	Condición patológica (Tratamiento) [N/Ojos]	Factores predictivos de resultados visuales
Chan y cols. (2019) (133)	EM por OVCR (Ranibizumab/ aflibercept/ bevacizumab) [84/84]	Predicen mayor mejoría visual al año, mayor DRIL, mayor disrupción EZ y reducción de visibilidad de COST. Ninguna *
Tang y cols. (2019)(109)	EM por OVR (Convercept) [63/63]	Predicen mayor LogMAR (menor MAVC) al mes y 3 meses, mayor CRT, HRP>20*, mayor disrupción MLE* y de EZ, mayor DRIL Predicen mayor mejoría visual al mes, mayor CRT*, mayor disrupción MLE y EZ; y a los 3 meses mayor CRT*, mayor disrupción MLE y EZ*, mayor DRIL
Mo y cols. (2017)(111)	EM por OVR (Ranibizumab) [50/50]	Se relaciona con menor MAVC (ETDRS) a los 9 meses, a la localización de HRP en retina externa (MLE-EPR)* (* en Bayat 2017)
Moon y cols. (2017) (33)	EM por ORVR (Bevacizumab) [107/107]	Predicen mayor LogMAR a los 2 años (menor MAVC), mayor edad* y mayor LogMAR basal (menor MAVC)
Chatziralli y cols. (2016) (95)	EM por OVR y EMD (Ranibizumab y Ozurdex®) [92/92]	Peores resultados visuales a los 9 meses si mayor edad, mayor CRT, presencia IRF, presencia SRF, disrupción MLE, disrupción EZ, mayor cantidad HRP
Kang y cols. (2014) (112)	EM por ORVR (Bevacizumab) [97/97]	Se asocian con peor MAVC a los seis meses, mayor edad*, peor MAVC* y HRP en capas retinianas externas*
Shin y cols. (2011) (134)	EM por OVR (Bevacizumab/ Triamcinolona) [31/31]	Se asocian con peor MAVC a los 3 meses, peor MAVC y mayor disrupción EZ (3 meses)
Wolf-Schnurrbusch y cols. (2011)(135)	EM por OVCR (Ranibizumab/ Bevacizumab) [62/62]	Menor ganancia MAVC al mes, se relaciona con disrupción MLE

P <0,05 en análisis bivariantes

*p <0,05 en análisis multivariantes

Tabla 8. Estudios que analizan la relación entre MAVC y factores estructurales que se observan en imágenes SD-OCT. Factores estructurales que se relacionan con resultados visuales.

Muchos de estos estudios son retrospectivos, con la consiguiente limitación en la calidad de los registros. Existe variabilidad en los criterios de inclusión de los pacientes, en los tratamientos empleados y los tamaños muestrales suelen ser limitados. Además, existen diferencias en las variables de estudio de imágenes de SD-OCT, diferencias en el método de análisis de esas imágenes, y en ocasiones falta la inclusión de factores, como edad o MAVC basal, en los análisis multivariantes (19) (Yiu 2020). Por ello, el poder predictivo de los hallazgos en imágenes SD-OCT varía ampliamente entre estudios, conduciendo a unos resultados de validez controvertida.

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

6.JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Uno de los primeros motivos de la elección del tema de esta memoria es el epidemiológico. Las oclusiones venosas retinianas (OVR) constituyen la segunda vasculopatía retiniana más frecuente causante de pérdida visual, tras la retinopatía diabética; y uno de los principales motivos de discapacidad visual moderada-grave (136) (Bourne2017). A nivel mundial, 16,4 millones de adultos han padecido un evento oclusivo venoso retiniano, oscilando la incidencia entre 0,3% y 1,6% (2) (Ho 2016). A estos datos, debería añadirse el crecimiento epidemiológico exponencial que los expertos han previsto. El motivo es su relación con la edad avanzada –ya que uno de los principales factores de riesgo de OVR es la edad por encima de los 65 años- y el envejecimiento de la población previsto en los próximos años (136) (Bourne 2017). Por ello, la OVR podría alcanzar proporciones epidémicas, y ser responsable de un grave impacto social y económico.

Dentro del tema OVR, hemos escogido el edema macular (EM), por ser la primera causa de pérdida visual en pacientes con esta vasculopatía (1) (Ip 2018). No se conoce la incidencia real de esta complicación, si bien probablemente esté muy por encima de los registros.

Otro de los motivos por los que se ha decidido este tema es su gravedad y su impacto socioeconómico. Al contrario de lo que ocurre con otras patologías –como cataratas- que son solucionables con las técnicas habituales, el EM conduce a una desestructuración macular y discapacidad visual, a veces irreversibles. A ello hay que sumar la cronificación de algunos casos, que conlleva una todavía mayor discapacidad visual, empobrecimiento de la calidad de vida, y a un consumo crónico de recursos sanitarios.

Existen múltiples estudios sobre el EM por OVR, pero todavía existen numerosas incógnitas. Como ejemplo, en el tratamiento del EM por OVR han sido aprobadas varias alternativas terapéuticas tales como la fotocoagulación retiniana con láser de argón, la inyección intravítrea de agentes antiangiogénicos -como ranibizumab (Lucentis®) y aflibercept

(Eylea®)- o la administración de los implantes intravítreos de dexametasona (Ozurdex®) o fluocinolona (Iluvien®); que podrían usarse en monoterapia o de manera combinada. Ningún tratamiento –teniendo en cuenta su eficacia anatómica y funcional, duración de acción, tasa de reacciones adversas, y costes- ha demostrado una clara superioridad frente a los demás.

Del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®) -que es el fármaco que hemos empleado en este estudio- pueden destacarse tres aspectos. Primero, este producto tiene un efecto limitado en la resolución anatómica y funcional del EM por OVR, por lo que suele ser necesaria su reaplicación periódica –en la mayoría de los casos, se precisa la reinyección en un intervalo que oscila entre 3 y 5 meses (68) (Garweg 2017)-. Segundo, podemos decir que el implante intravítreo de dexametasona es seguro pero su uso no está exento de riesgos, habiéndose descrito la elevación de la presión intraocular (PIO) –habitualmente uno o dos meses tras la aplicación- y la progresión de la catarata (68) (Garweg 2017). Tercero, se trata de una opción costosa por el precio del producto en sí mismo, por el coste de la inyección intravítrea, así como de los gastos derivados de las revisiones oftalmológicas y de la comedificación.

Además, aunque se ha demostrado la eficacia del implante intravítreo de dexametasona en el tratamiento del EM por OVR, es muy habitual que el éxito anatómico no se acompañe de ganancia visual incluso en casos de reciente diagnóstico. Al analizar retrospectivamente estos casos se podría criticar la asunción de riesgos innecesarios y el consumo inútil de recursos sanitarios, subrayándose la importancia de definir unos factores predictivos de ganancia visual que podrían usarse en el momento de tomar la decisión terapéutica. Con la identificación de personas susceptibles de mejoría, las medidas terapéuticas serían coste efectivas, se evitarían reacciones adversas asociadas y se optimizaría la atención del paciente, alcanzándose el objetivo de calidad asistencial total.

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

7.HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

HIPÓTESIS NULA (H0)

- *En aquellos pacientes con EM secundario a OVR, las características microestructurales retinianas observables en imágenes basales de SD-OCT tales como el CRT, presencia de HRP, IRF, SRF y la disrupción de las capas retinianas externas -MLE, EZ, IZ; no guardan relación con la AV basal, ni son biomarcadores predictivos de resultados visuales tras la aplicación del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®).*

HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H1)

- *En aquellos pacientes con EM por OVR, el engrosamiento del CRT, la presencia de HRP, IRF, SRF, y la disrupción de las capas retinianas externas -MLE, EZ, IZ-; se correlacionan con un empobrecimiento visual basal, y son factores predictivos independientes de mal resultado visual tras la aplicación del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®).*

HIPÓTESIS SECUNDARIA

- *En pacientes con EM por OVR, los HRP retinianos disminuyen tras la aplicación de un tratamiento antiinflamatorio como es el implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®), lo que los convierte en un biomarcador de inflamación.*

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- 1- *Caracterizar, en pacientes de nuestro entorno afectados de EM secundario a OVR, la MAVC y los hallazgos microestructurales retinianos -observables en imágenes basales de SD-OCT- tales como el CRT, la presencia de IRF y de SRF, cantidad y localización de HRP, e integridad de las capas retinianas externas –MLE, EZ, IZ-.*

- 2- *Valorar el efecto del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®) sobre la MAVC y sobre los hallazgos microestructurales retinianos observables en imágenes basales de SD-OCT.*

- 3- *Analizar la relación entre la cantidad basal de HRP retinianos y la MAVC, antes y después de la aplicación de Ozurdex®.*

- 4- *Analizar la relación entre la cantidad basal de HRP retinianos y CRT, presencia de IRF, presencia de SRF, y la integridad de capas retinianas externas, antes y después de la aplicación de Ozurdex®.*

- 5- *Investigar la relación entre los hallazgos microestructurales retinianos observables en imágenes basales de SD-OCT y la MAVC basal.*

- 6- *Investigar la relación entre los hallazgos microestructurales retinianos observables en imágenes basales de SD-OCT y los resultados visuales después de la aplicación de Ozurdex®, de cara a proponer dichos factores como biomarcadores de resultados visuales.*

- 7- *Estudiar la patogénesis de HRP retinianos en pacientes con EM por OVR. Analizar la teoría inflamatoria en función de su respuesta a la aplicación del implante intravítreo de dexametasona.*

MATERIAL Y MÉTODOS

9. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio longitudinal, analítico, no aleatorizado y retrospectivo, que ha sido realizado en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza. Se incluyeron 83 ojos correspondientes a 83 pacientes con edema macular secundario a OVR (OVCR u ORVR). Se realizó un análisis completo de las imágenes obtenidas mediante el equipo Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), en concreto de los hallazgos microestructurales retinianos. Los pacientes fueron tratados mediante la aplicación del implante intravítreo de 0,7 mg dexametasona (Ozurdex®). Posteriormente, se repitieron las pruebas para valorar la posible modificación de esos hallazgos microestructurales tras la aplicación de la terapia.

El estudio se diseñó siguiendo los postulados de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (CEICA).

9.2. SELECCIÓN DE PACIENTES

No existen datos concluyentes sobre la prevalencia real de pacientes con EM secundario a OVR, ni se conoce la proporción exacta de pacientes con EM por OVR que son tratados mediante la aplicación del implante intravítreo de dexametasona. Todavía es más difícil determinar la prevalencia de pacientes que, además, no presenten los criterios de exclusión de nuestro estudio.

Por ello, se decidió reclutar durante un período de 48 meses –que se extendió desde enero 2013 a enero 2017- a los pacientes que cumplieren los criterios de selección. Además, no hubo interrupciones en la selección, que pudieran haber ocasionado sesgos en la muestra.

Para realizar el reclutamiento, tras obtener los permisos pertinentes, se accedió al registro oficial de inyecciones intravítreas en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, de las que se contemplaron las aplicaciones del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®).

Se seleccionaron pacientes diagnosticados de EM unilateral secundario a OVR según criterios clínicos y tomográficos establecidos: dilatación y tortuosidad del segmento venoso afectado, con hemorragias en llama y punto/mancha, sobre todo en el área retiniana drenada por la vena trombosada; presencia de fluido en la mácula y grosor retiniano central superior a 300 μm en imágenes de SD-OCT (4) (Up 2017). Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados con la aplicación del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®), y revisados periódicamente en las consultas de Oftalmología del mismo hospital (Tabla 9).

Los criterios de exclusión fueron la existencia de una patología retiniana que impidiese la diferenciación de los resultados anatómicos y funcionales secundarios al EM por OVR; la presencia de otra patología oftalmológica que limitase la veracidad de los datos recogidos; pacientes con patología sistémica no controlada; catarata ≥ 2 en la escala LOCS III (*Lens Opacities Classification System*); enfermedades oculares que pudieran contraindicar el implante intravítreo de dexametasona como afaquia o diagnóstico de glaucoma; antecedente de cirugía intraocular, inyección intravítrea, tratamiento con láser como la fotocoagulación retiniana y la capsulotomía posterior con láser YAG, en los seis meses previos a la inclusión en el estudio –al igual que otros estudios como Mo y cols. (111) (Mo 2017)-, imágenes de baja calidad por mala colaboración del paciente o por movimientos oculares involuntarios (Tabla 10).

Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos, con EM unilateral por OVR (OVCR o ORVR), según los criterios diagnósticos establecidos.

Tratamiento mediante la aplicación del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®) en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

Seguimiento en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

Exploración oftalmológica completa, incluyendo MAVC, PIO, FO y obtención de imágenes de SD-OCT, antes y después de la aplicación del tratamiento

Tabla 9. Criterios de inclusión del estudio.

Criterios de exclusión

Patología retiniana que impida la diferenciación de los resultados anatómicos y funcionales secundarios al EM por OVR (presencia de MER, DMAE, RD, agujero macular...)

Patología oftalmológica que interfiera en la interpretación de los datos (ambliopía, queratopatía, uveítis activa...)

Cirugía intraocular, capsulotomía YAG, fotocoagulación retiniana láser, inyección intravítrea, en los seis meses previos a la aplicación del implante

Enfermedades oculares que pudieran contraindicar el implante intravítreo de dexametasona, como afaquia, glaucoma...

Imágenes de SD-OCT con calidad insuficiente para la correcta evaluación de las microestructuras maculares

Catarata ≥ 2 en la escala LOCS (*Lens Opacities Classification System*)

Patología sistémica no controlada (neoplasias, hipertensión arterial, diabetes mellitus...)

Falta de colaboración para la realización de las pruebas

Tabla 10. Criterios de exclusión del estudio.

9.3. RECLUTAMIENTO Y PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN

Siguiendo el registro de inyecciones intravítreas del hospital, se revisó exhaustivamente el historial clínico y las imágenes de SD-OCT de 302 pacientes, y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión previamente comentados, se excluyeron 219 pacientes, siendo reclutados un total de 83 pacientes (Tablas 11 y 12).

Año	Nº de inclusiones
Meses 1-12	9
Meses 13-24	21
Meses 25-36	22
Meses 37-48	31

Tabla 11. Inclusión de pacientes durante la fase de reclutamiento.

Motivos de exclusión	Nº de exclusiones
Incumplimiento de criterios de inclusión	162
Patología ocular concomitante	6
Ausencia pruebas del protocolo de estudio	13
Tratamiento oftalmológico alternativo en los seis meses previos (fotocoagulación láser ...)	20
Insuficiente calidad para la visualización de microestructuras en imágenes de SD-OCT	18
Total exclusiones	219

Tabla 12. Motivos de exclusión durante la fase de reclutamiento.

Se recogió la información correspondiente a dos visitas: visita basal o primera, y segunda visita.

Las dos visitas fueron realizadas por expertos en patología vítreo-retiniana, en las consultas del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

En ambas visitas el orden de las exploraciones se siguió de manera rigurosa para minimizar el efecto de colirios en el resto de las pruebas, comenzando con la valoración visual, siguiendo con la biomicroscopía del segmento anterior y registro de la PIO, y tras la dilatación pupilar con colirio de tropicamida (Colircusí Tropicamida® 10 mg/ml) se procedió a la evaluación funduscópica y a la obtención de imágenes de SD-OCT.

9.3.1. PRIMERA VISITA

La primera visita fue la visita basal pre-tratamiento, en la que se indicó y programó la aplicación del implante intravítreo de dexametasona debido a la presencia de EM secundario a OVR.

Anamnesis

En la visita basal se recogieron los datos personales de los pacientes en condiciones de confidencialidad, como edad, sexo, raza ...

Se realizó una anamnesis e historia clínica detalladas que incluyeron antecedentes médicos sistémicos –se hizo hincapié en la presencia de hipertensión arterial y dislipemia-, antecedentes oftalmológicos -como ambliopía, cirugía previa de catarata, hipertensión ocular, retinopatía y tratamientos oftalmológicos recibidos en los seis meses previos- y medicación actual, tanto sistémica como tópica oftalmológica. Se dio mucha importancia al aspecto de la salud ocular, en caso de falta de información se decidió la exclusión del caso para cumplir con los criterios de reclutamiento de nuestro estudio. También se recopiló la información sobre el momento de inicio de los síntomas, lugar de diagnóstico, así como el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación del tratamiento de nuestro estudio.

Evaluación de la agudeza visual

Se realizó en primer lugar para que no se viese modificada por el resto de exploraciones. Tras determinar la corrección óptica idónea, la mejor agudeza visual corregida (MAVC) se evaluó en una sala de exploración certificada para ese fin, mediante la escala ETDRS, a cuatro metros de distancia, en condiciones mesópicas y sin el empleo de filtros añadidos. Los resultados se expresaron con notación decimal (Fig.20).

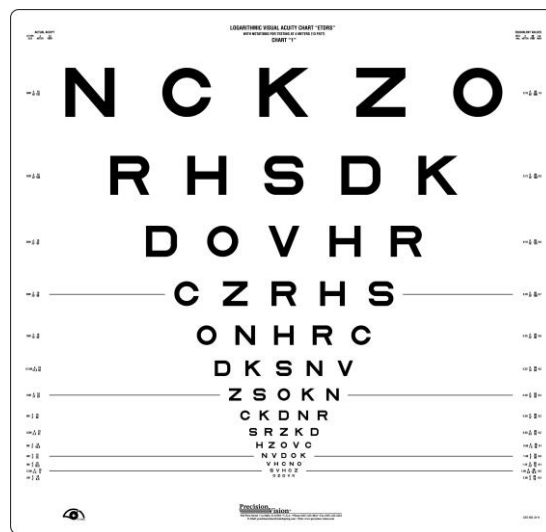


Fig.20. Escala ETDRS.

Biomicroscopía del segmento anterior

Mediante el uso de la lámpara de hendidura se realizó la biomicroscopía del segmento anterior, y con la tinción del colirio de fluoresceína (Colircusí Fluoresceína® 20 mg/ml) se descartó la presencia de queratopatía, así como la PIO mediante tonometría de aplanación de Goldmann.

Estado del cristalino

Durante la biomicroscopía anterior se analizó el estado del cristalino, y se dividió a los pacientes en dos grupos, fáquicos y pseudofáquicos. La afaquia fue un motivo de exclusión de nuestra investigación.

En los pacientes fáquicos, se clasificó la opacidad del cristalino con el sistema LOCS en su tercera versión (Lens Opacity Classification System, LOCS III), método estandarizado para graduar las características de la catarata relacionada con la edad, ampliamente usado y científicamente válido. Dicha clasificación compara la imagen del cristalino del paciente con patrones fotográficos a color de diferentes grados de opacidad, evaluando cuatro características: opacidad nuclear, color nuclear, opacidad cortical y opacidad subcapsular posterior. La clasificación final LOCS III comprende cuatro valores numéricos para esas características (137) (Urrutia 2010) (Fig.21).

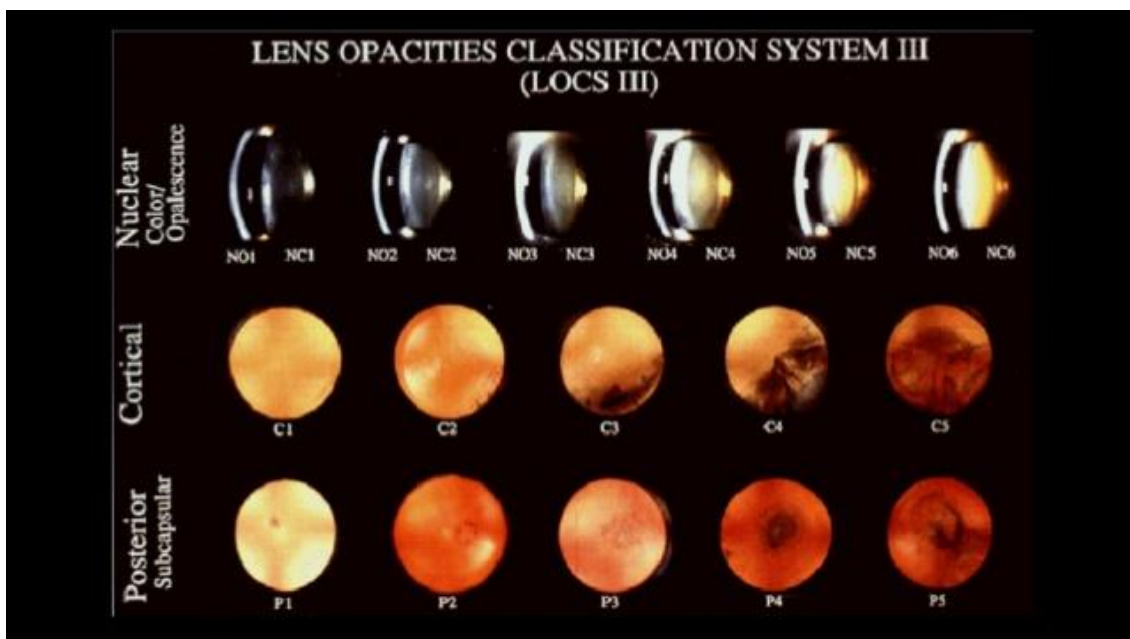


Fig.21. Sistema de clasificación LOCS III para clasificar el grado de opacidad del cristalino (137) (Urrutia 2010).

Examen de fondo de ojo

Se examinó el fondo de ojo bajo condiciones de midriasis tras la instilación del colirio de Tropicamida (Colircusí Tropicamida® 10 mg/ml).

SD-OCT (Heidelberg Instruments®)

Mediante este dispositivo se pudieron obtener imágenes de la estructura macular, y medidas automatizadas como el valor de CRT.

Spectralis OCT es un equipo diagnóstico que combina un oftalmoscopio láser confocal y un SD-OCT con un sistema de fijación ocular láser. Tiene la opción de seis módulos: angiografía con fluoresceína, con verde de indocianina, imagen de autofluorescencia, SLO libre de rojo, SLO infrarrojo y OCT. Además, permite la captación de imágenes de gran ángulo y la opción de SA-OCT para el segmento anterior (17) (Lara 2011) (Fig.22). Sus características técnicas son las que figuran en la tabla que se presenta a continuación (Tabla 13).

Fabricante/ Distribuidor	Resolución axial (μm)	Resolución transversal (μm)	Velocidad A-scan/seg	Características adicionales
Heidelberg ENG./Bloss	4-7	14	40.000	-Fiabilidad "signal strength" >15 dB - Eye tracking - Sistema reducción ruido

SLO: scanning laser ophthalmoscope

Tabla 13. Características técnicas de la SD-OCT (Heidelberg Instruments®) (17) (Muñoz-Negrete 2011).

El sistema de guiado por rayo láser toma el fondo de ojo como referencia y guía el segundo rayo a la posición precisa de escaneo de OCT, manteniendo el alineamiento del OCT durante la adquisición de scans de un mismo punto. Además, conserva la alineación en las sucesivas visitas, por lo que se puede analizar con precisión el cambio producido en el tiempo

en un mismo punto retiniano. Estas características le confieren alta repetibilidad y reproducibilidad (17) (Lara 2011).



Fig.22. Equipo SD-OCT Heidelberg Instruments®.

Spectralis OCT dispone de distintos protocolos para la adquisición de imágenes maculares. En nuestro estudio usamos el cubo macular 20 x 20° compuesto por 49 *B-scans* horizontales centrados en fóvea con 20 *frames* por scan, cada uno con 1064 píxeles y separados por 125 mm. Siguiendo la metodología de Benedetto y cols. (99) (Benedetto 2014), se analizó el *B-scan* horizontal centrado en fóvea. Mediante la pantalla de adquisición de imágenes, analizamos la imagen funduscópica mediante infrarrojos (parte izquierda de la pantalla) y la tomografía de dicha zona (parte derecha); y también pudimos visualizar las imágenes de manera bidimensional y tridimensional (Fig.23).

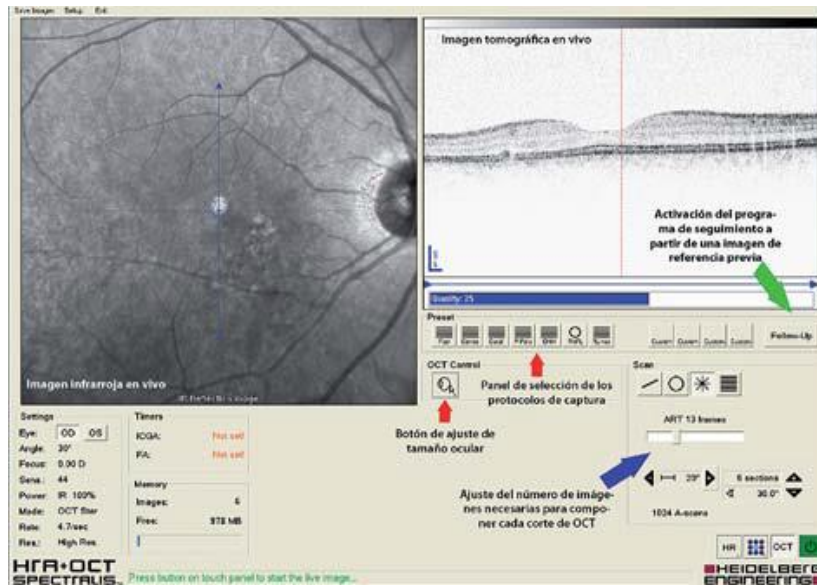


Fig.23.Pantalla de captura de imágenes del equipo OCT Spectralis (17) (Muñoz-Negrete 2011).

1. Grosor retiniano central (*Central Retinal Thickness, CRT*)

OCT Spectralis dispone de una base de datos normalizada de grosor macular para pacientes sanos, según la cual el grosor medio del campo central definido por ETDRS es de $270,2 \pm 22,5 \mu\text{m}$.

En nuestro estudio, el CRT se definió como el grosor retiniano que coincide con el círculo central de la rejilla ETDRS (1 mm de diámetro), centrado en fóvea, y se calculó automáticamente mediante el *software* del equipo (Fig.24).

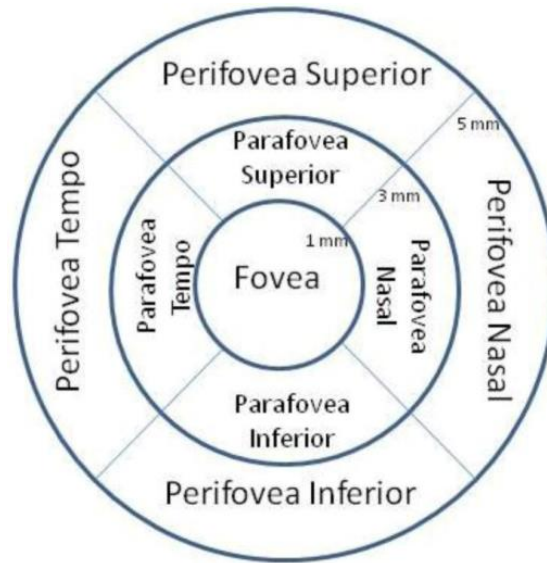


Fig.24. Diagrama con las nueve regiones del mapa macular ETDRS (138) (Richer 2012).

2. Fluido intrarretiniano (*Intraretinal Fluid, IRF*) y fluido subretiniano (*Subretinal Fluid, SRF*)

El IRF se definió por la presencia de quistes intrarretinianos, es decir espacios circulares hiporreflectivos de límites bien definidos (Fig.25); mientras que el SRF lo fue por la presencia de un espacio hiporreflectivo entre la retina neurosensorial y el EPR (Fig. 26).



Fig.25. Imagen SD-OCT de nuestro estudio. Presencia de IRF.

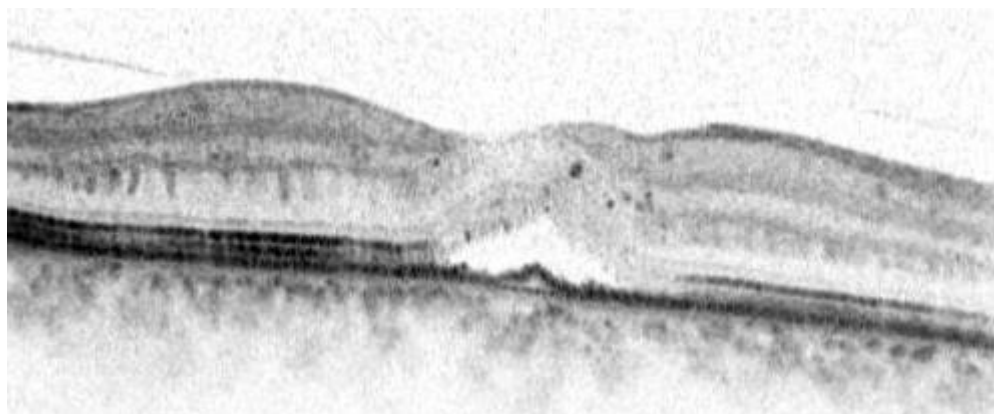


Fig.26. Imagen SD-OCT de nuestro estudio. Presencia de SRF.

3. Cantidad y localización de los HRP retinianos

Los HRP fueron definidos como puntos hiperreflectivos focales intrarretinianos.

Para determinar su localización se tomó como referencia la metodología de Mo y cols. (91) (Mo 2017). Así, se definió como HRP en capas retinianas externas a la presencia de HRP entre la MLE y el EPR; HRP en capas retinianas internas a la presencia de dichos HRP entre la CFNR y la CNE; y, finalmente, HRP en capas retinianas internas y externas a la presencia de HRP diseminados por todas las capas retinianas (Fig.27, 28).

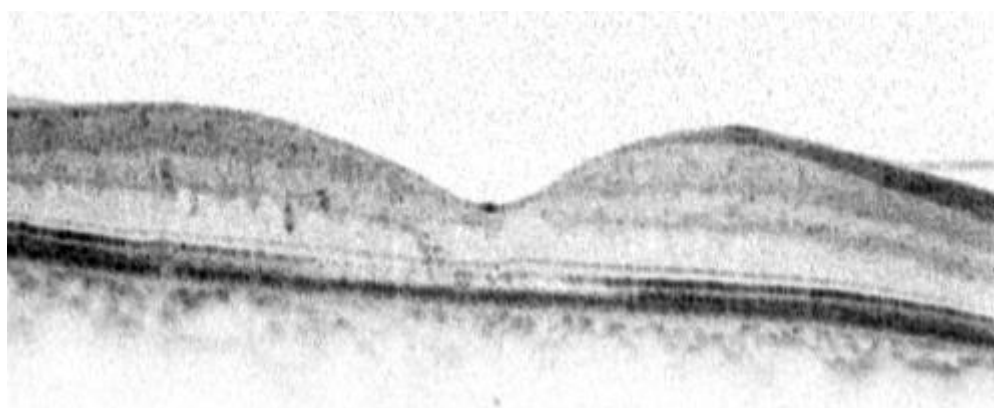


Fig.27. Imagen SD-OCT de nuestro estudio. HRP localizados en capas retinianas internas.

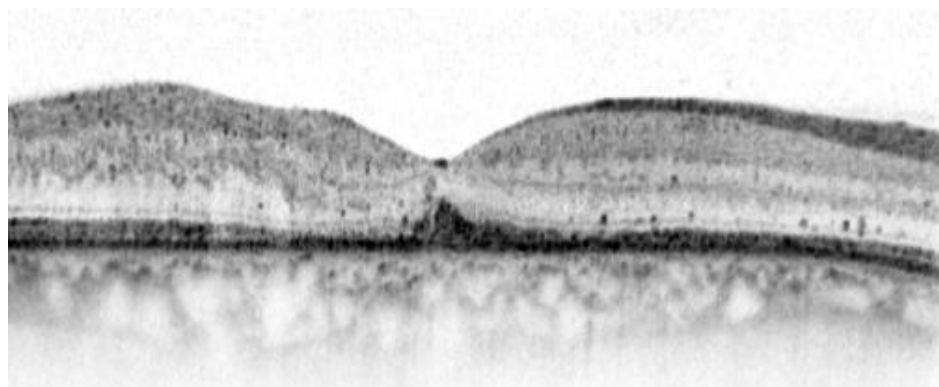


Fig.28. Imagen SD-OCT de un paciente de nuestro estudio que muestra HRP localizados en capas retinianas internas y externas.

También analizamos la cantidad de HRP. Para ello se siguió el procedimiento descrito en por otros investigadores (116) (Berasategui 2018) (105) (Framme 2012) (83) (Coscas 2012). De acuerdo con esta metodología la cantidad de HRP se clasifica en: “Pocos/ausentes HRP”, si se observan menos de 20 HRP; y “Numerosos HRP” si se constatan más de 20 HRP (Fig. 29 y 30).

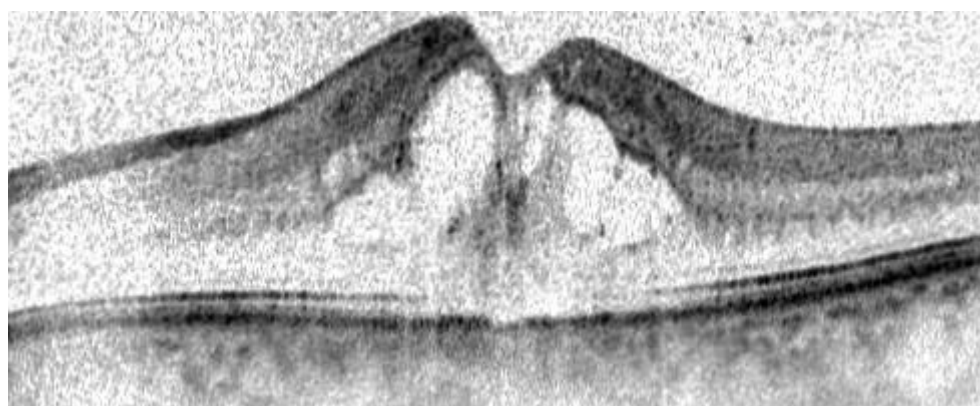


Fig.29. Imagen SD-OCT de uno de los pacientes del estudio mostrando numerosos HRP.

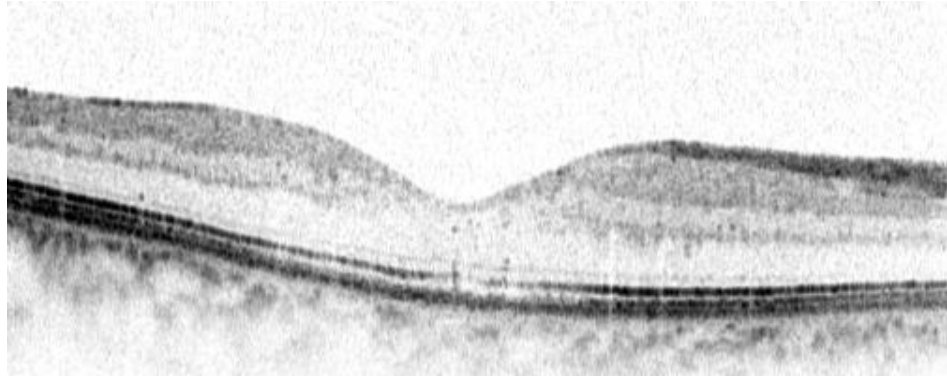


Fig.30. Imagen SD-OCT de nuestro estudio con poca cantidad de HRP.

4. Defecto de las capas retinianas externas: membrana limitante externa (MLE), zona de elipsoides (*ellipsoid zone, EZ*) e IZ

Sobre el análisis de las capas retinianas externas, la EZ fue identificada como la segunda capa hiperreflectiva y se localiza sobre el EPR, la IZ se definió como la primera capa hiperreflectiva y se localiza sobre el EPR, mientras que la MLE es la capa discretamente hiperreflectiva que se observa en la cara externa de la CNE y sobre la capa EZ.

Estas capas retinianas se clasificaron en tres estados: “capa retiniana completa”, “interrumpida” e “indetectable”. Para ello tomamos como referencia el estudio de Chatziralli y cols. (84) (Chatziralli 2016), donde la “línea completa” se definió por la continuidad de la línea hiperreflectiva; “línea interrumpida” por la presencia de disrupciones menores a 200 μm ; e “indetectable” por la pérdida de la línea hiperreflectiva o por la presencia de disrupciones mayores de 200 μm (Fig.31 y 32).

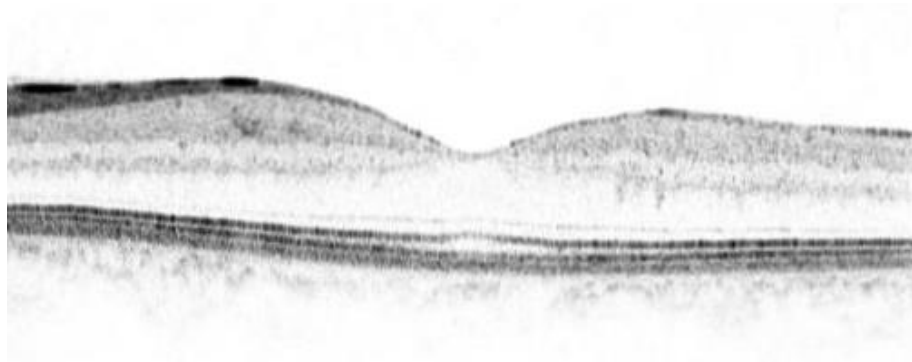


Fig.31. Imagen SD-OCT de nuestro estudio mostrando la continuidad de la MLE, EZ e IZ.

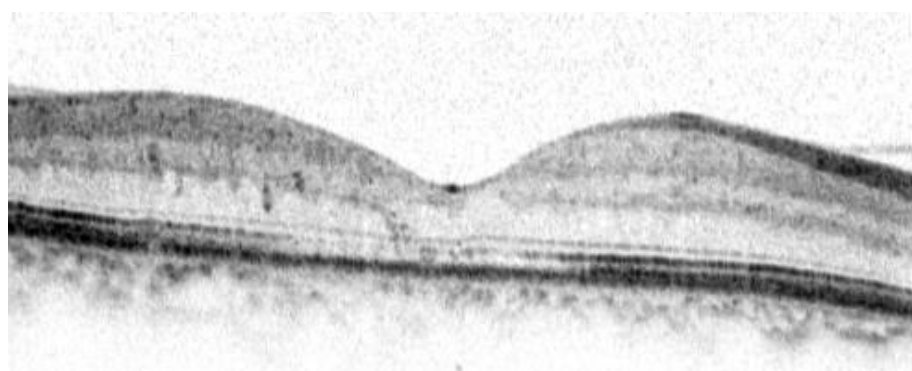


Fig.32. Imagen SD-OCT de nuestro estudio. Continuidad de MLE, interrupción de EZ y ausencia de IZ.

Asimismo, se cuantificó de forma manual la disrupción de las capas retinianas MLE, EZ e IZ a través del calibre del *software* del SD-OCT después de tomar como referencia la publicación de Kang y cols. (90) (Kang 2014) (Fig.33).

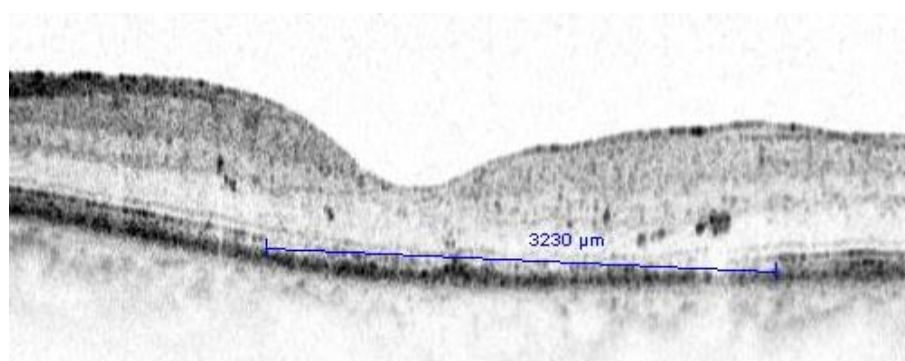


Fig.33. Imagen SD-OCT de nuestro estudio. Medida del defecto de IZ (μm).

5. Presencia de isquemia

La presencia de isquemia retiniana se determinó a partir de los historiales clínicos de los pacientes. A su vez, la presencia de dicha isquemia se objetivó mediante la realización de angiografía fluoresceínica con el módulo de SD-OCT. No obstante, la AGF no suele realizarse en la fase aguda de las OVR dada la presencia de hemorragias y su efecto pantalla, por lo que se trata de un registro que no está presente en todos los casos.

Las imágenes se analizaron en la sala de diagnóstico por la imagen de las consultas externas de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. Todas las imágenes fueron examinadas por un mismo oftalmólogo investigador, requiriéndose en caso de duda la opinión a un segundo oftalmólogo. Cuando ambas opiniones fueron discordantes, se solicitó ayuda a un tercer experto del equipo investigador. Todas las imágenes se evaluaron de modo ciego.

Además, se analizó tanto la repetibilidad intra-evaluador como la repetibilidad inter-evaluador como componentes de precisión de nuestro sistema de evaluación de detalles microestructurales en las imágenes de SD-OCT. Para ello, se seleccionaron aleatoriamente veinte imágenes de SD-OCT, que fueron analizadas por el investigador principal tres meses después de su primer análisis. Asimismo, esas mismas imágenes fueron estudiadas por un segundo oftalmólogo. Dichos análisis se comentan en la sección de Resultados.

9.3.2. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados mediante el implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®) (Fig.34). En todos los casos, un experto en patología vítreo-retiniana fue quien aplicó el tratamiento vía *pars plana*, siguiendo los protocolos de asepsia y en una sala diseñada para ese fin.



Fig.34. Implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®).

9.3.3. SEGUNDA VISITA

Consideramos segunda visita aquella que realizamos al segundo mes de la aplicación del implante. En ella se valora la MAVC y se realiza una SD-OCT para ver la progresión de la enfermedad, con lo que puede verse si el paciente está respondiendo al tratamiento. Además, esta cita es importante para registrar la PIO, ya que las mayores elevaciones suelen observarse dos meses tras la inyección (6) (SERV 2015).

En la segunda visita se realizó un protocolo muy similar al de la primera, y que consistió en la medida de la MAVC, biomicroscopía del segmento anterior con lámpara de hendidura, tonometría de aplanación de Goldmann, evaluación de la opacidad del cristalino mediante escala LOCS III; y -en condiciones de midriasis tras la instilación de tropicamida (Colircusí Tropicamida®)- exploración de fondo de ojo y obtención de imágenes de SD-OCT.

PRIMERA VISITA (PRE-TRATAMIENTO)
<p>Anamnesis, historia clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad, sexo, raza... - Antecedentes sistémicos (HTA, dislipemia...) y medicación actual - Antecedentes oftalmológicos. Tratamiento oftalmológico en los últimos 6 meses y tratamiento actual - Ojo afectado (derecho/ izquierdo) - Tipo de OVR (ORVR/ OVCR) - Tipo de OVR según AGF (isquémica/ no isquémica) - Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas
MAVC (ETDRS a 4 m de distancia, mesópica, sin filtro)
BMA, tonometría de aplanación de Goldmann, evaluación según LOCS III
Exploración funduscópica
<p>Obtención de imágenes de SD-OCT</p> <ul style="list-style-type: none"> - CRT - Presencia de IRF - Presencia de SRF - Cantidad de HRP (ausentes-pocos/ numerosos) - Localización de HRP (retina interna/ retina externa/ retina interna y externa) - Defecto cuantitativo de MLE (μm) - Defecto cuantitativo de EZ (μm) - Defecto cuantitativo de IZ (μm) - Tipo de defecto de MLE (MLE completa/ interrumpida/ indetectable) - Tipo de defecto de EZ (EZ completa/ interrumpida/ indetectable) - Tipo de defecto de IZ (IZ completa/ interrumpida/ indetectable) - Presencia de exudados duros
TRATAMIENTO (IMPLANTE INTRAVÍTREO DE DEXAMETASONA, OZURDEX®)
SEGUNDA VISITA (2 MESES POST-TRATAMIENTO)
<p>Incidencias sistémicas u oftalmológicas</p> <p>Medicación actual</p>
MAVC (ETDRS a 4 m de distancia, en condiciones mesópicas, sin filtro)

BMA, tonometría de aplanación de Goldmann, evaluación según LOCS III
Exploración fundoscópica
Obtención de imágenes de SD-OCT <ul style="list-style-type: none">- CRT- Presencia de IRF- Presencia de SRF- Cantidad de HRP (ausentes-pocos/ numerosos)- Localización de HRP (retina interna/ retina externa/ retina interna y externa)- Defecto cuantitativo de MLE (μm)- Defecto cuantitativo de EZ (μm)- Defecto cuantitativo de IZ (μm)- Tipo de defecto de MLE (MLE completa/ interrumpida/ indetectable)- Tipo de defecto de EZ (EZ completa/ interrumpida/ indetectable)- Tipo de defecto de IZ (IZ completa/ interrumpida/ indetectable)- Presencia de exudados duros

Tabla 14. Protocolo de estudio en la cita basal y en cita post-tratamiento.

9.4. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos del estudio fueron recogidos en una base de datos anonimizada y diseñada para ese fin.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS, versión 25.0 para Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Inc., Chicago, IL).

Para el análisis univariante se ha tenido en cuenta el tipo y escala de cada variable. Para las variables cualitativas se han calculado las frecuencias absolutas en cada categoría y el porcentaje correspondiente, acompañando los resultados numéricos con gráficos de sectores. Para las variables cuantitativas se han calculado los valores máximo, mínimo, media y desviación típica, así como el intervalo de confianza para la media; acompañando estos resultados numéricos con histogramas.

La normalidad de las variables fue verificada mediante el test de Shapiro-Wilk.

En el análisis bivalente también se ha tenido en cuenta el tipo y escala de las variables a relacionar, así como el tipo de muestras. En las comparaciones de muestras independientes, si la variable de interés era cuantitativa se ha realizado la prueba t de Student para muestras independientes o el análisis de la varianza (ANOVA) de un factor (con las correspondientes comparaciones múltiples de Bonferroni), acompañando los resultados numéricos con gráficos de barras de error. Si la variable de interés era cualitativa se ha realizado la prueba Chi-cuadrado y se han acompañado los resultados numéricos con gráficos de barras agrupadas. En las comparaciones de muestras relacionadas, si la variable de interés era cuantitativa se ha realizado el test de la t de Student para muestras relacionadas, acompañando los resultados numéricos con gráficos de barras de error. Finalmente, si la variable de interés era cualitativa, y en dependencia de si tenía dos o más categorías, se ha empleado la prueba de McNemar o la prueba de homogeneidad marginal; acompañando los resultados numéricos con gráficos de barras agrupadas.

Para evaluar el papel predictivo de una serie de factores sobre determinadas variables, se ha empleado la técnica de la regresión lineal múltiple, creando para las variables independientes cualitativas las correspondientes variables dummy.

Por último, para el análisis de la repetibilidad de las medidas se empleó el coeficiente de concordancia Kappa, tanto para la repetibilidad intra-evaluador como para la repetibilidad inter-evaluador.

En todas las pruebas estadísticas se consideró un nivel de significación del 95% ($p < 0,05$).

Hubo sucesivas reuniones entre los investigadores, incluyendo una reunión inicial en la que se detalló la metodología de la investigación, así como reuniones periódicas para resolver las incidencias, y una última reunión para la discusión científica de los resultados.

RESULTADOS

10.RESULTADOS

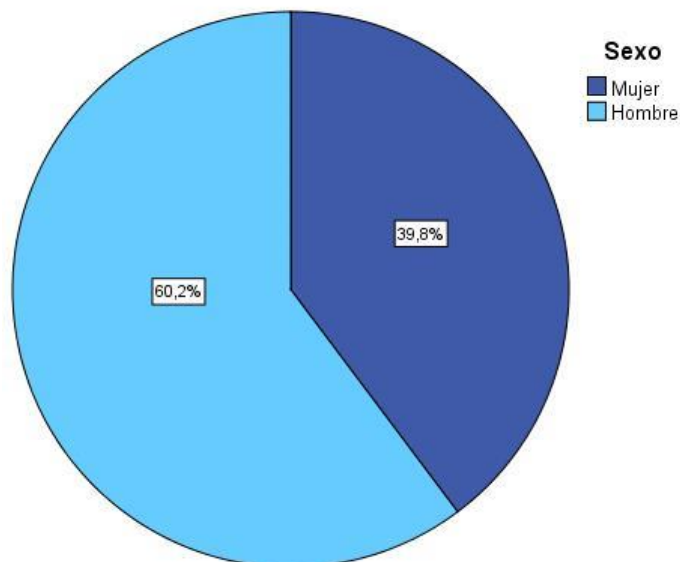
1. Características de la población a estudio.

1.1 Sexo

La muestra, compuesta por 83 pacientes, está formada por 50 hombres y 33 mujeres. Por lo tanto, el 60,2% de la población estudiada son hombres y un 39,8% mujeres.

Sexo	N (%)
Hombre	50 (60,2%)
Mujer	33 (39,8%)
Total	83 (100%)

Tabla 15.Frecuencia y porcentaje de hombres y mujeres de los pacientes incluidos en la muestra.



Gráfica 1. Distribución de los pacientes de la muestra según el sexo.

1.2 Edad

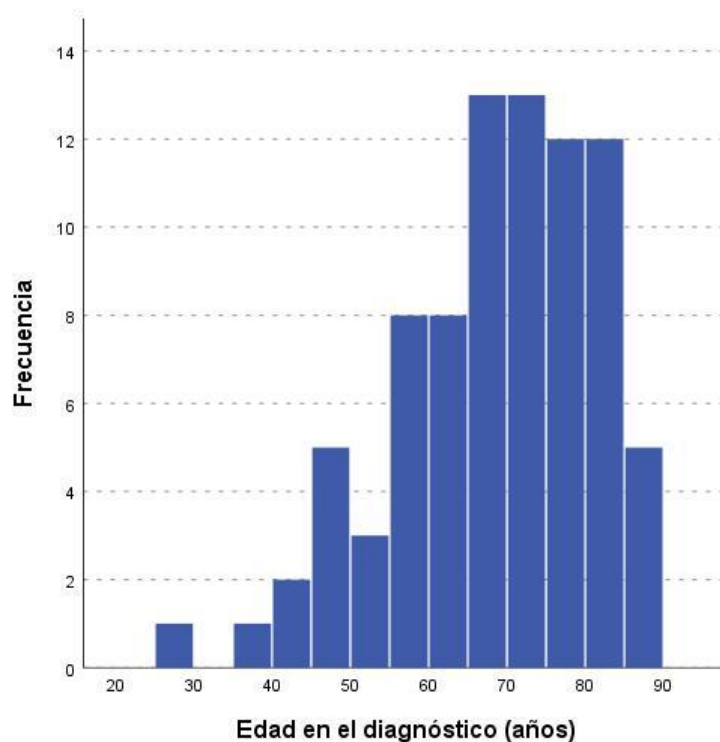
Respecto a la edad, se observa que, aunque el rango de pacientes oscila de los 28 hasta los 88 años, la variabilidad que hay entre ellos es pequeña (coeficiente de variación: 19,2%).

Por otra parte, se estima que la edad de los pacientes se sitúa entre 65 y 71 años, siendo la media de 68 ± 13 años.

En el histograma se observa que la distribución presenta una clara asimetría negativa, que la mayoría de los pacientes tienen entre 65 y 85 años, y que hay un caso con 28 años –que no fue excluido- que puede ser considerado como atípico.

Edad (años)	
Media	68,04
Desviación típica	13,03
Mínimo	28
Máximo	88
IC. para la media (al 95%)	65,2 – 70,9

Tabla 16. Edad de los pacientes incluidos en la muestra.



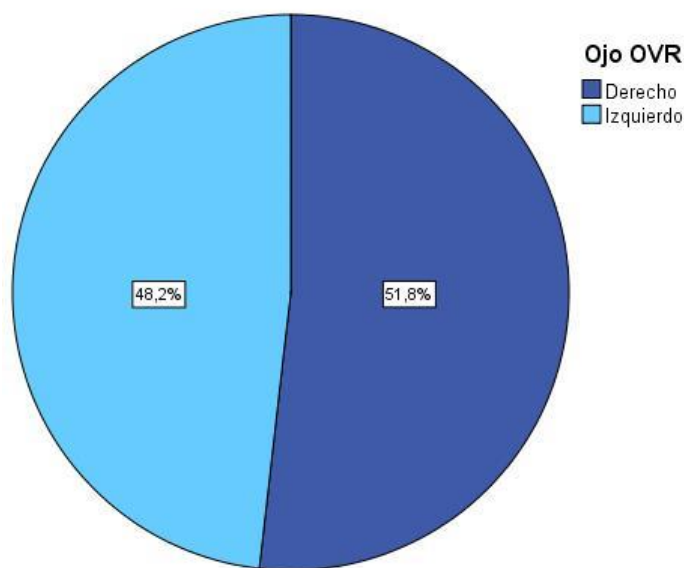
Gráfica 2. Distribución de los pacientes de la muestra según su edad.

1.3 Ojo con OVR

En nuestra investigación la oclusión afecta casi por igual a ambos ojos, siendo ligeramente más afectado el ojo derecho (51,8%).

Ojo con OVR	N (%)
Derecho	43 (51,8%)
Izquierdo	40 (48,2%)
Total	83 (100%)

Tabla 17. Ojo afecto en los pacientes incluidos en la muestra.



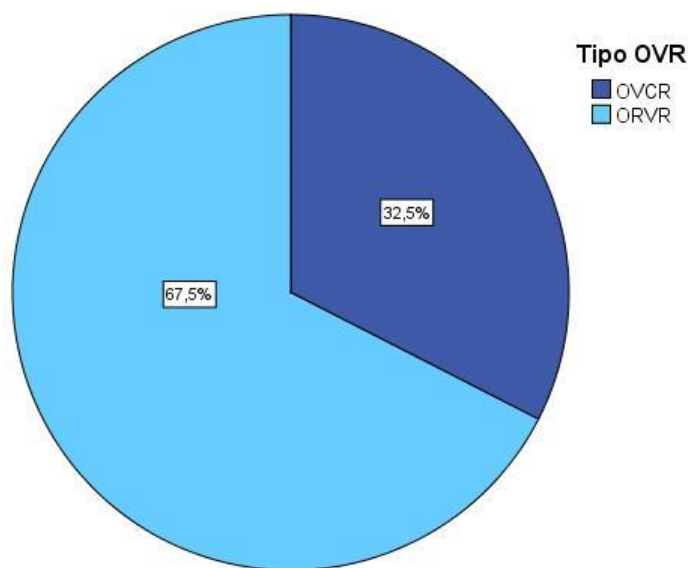
Gráfica 3. Distribución de los pacientes de la muestra según el ojo afecto.

1.4 Tipo de OVR

En la muestra estudiada la oclusión de rama venosa retiniana fue la más habitual, afectando al 67,5% de los pacientes.

Tipo de OVR	N (%)
OVCR	27 (32,5%)
ORVR	56 (67,5%)
Total	83 (100%)

Tabla 18. Frecuencia y porcentaje de OVCR y ORVR en los pacientes incluidos en la muestra.



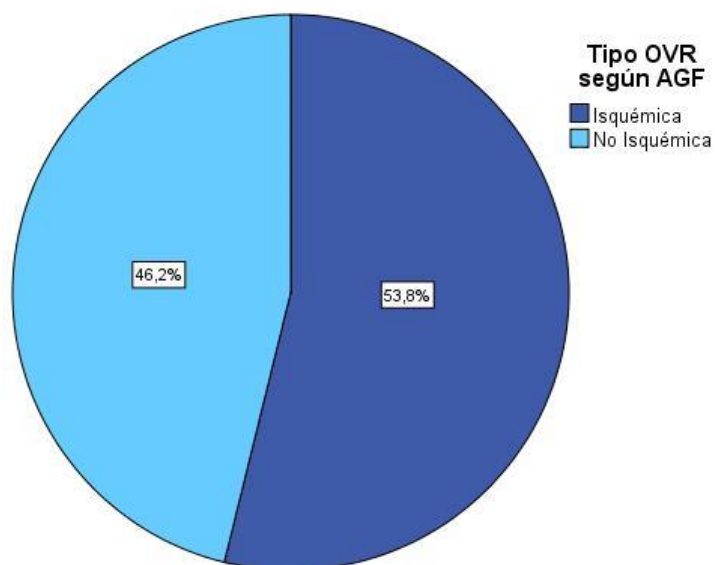
Gráfica 4. Distribución de los pacientes de la muestra según el tipo de OVR.

1.5 Tipo de OVR según AGF

De los 83 casos de OVR estudiados, se realizó AGF en 52 de ellos, siendo mayoría el tipo isquémico (53,8%).

Tipo de OVR según AGF	N (%)
Isquémica	28 (53,8%)
No isquémica	24 (46,2%)
Total	52 (100%)

Tabla 19. Tipo de OVR según AGF en los pacientes estudiados.



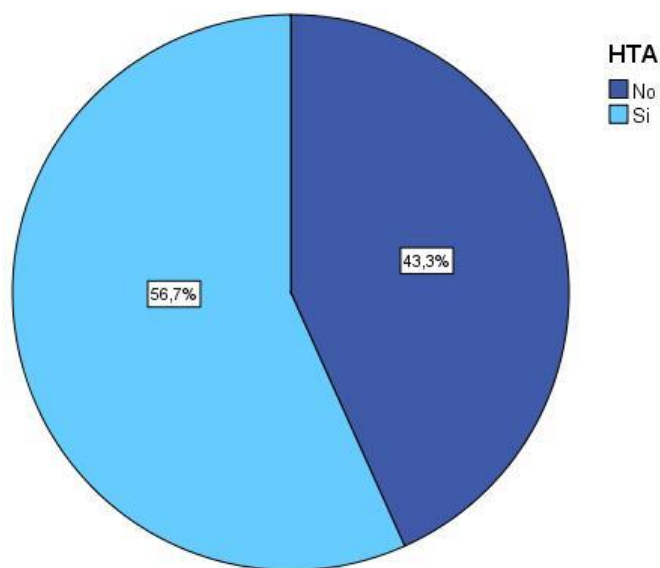
Gráfica 5. Distribución de los pacientes estudiados en función del tipo de OVR según el resultado de la AGF.

1.6 Antecedente de HTA

La mayoría de los pacientes del estudio (56,7%) padecían hipertensión arterial.

HTA	N (%)
No	29 (43,3%)
Sí	38 (56,7%)
Total	67 (100%)

Tabla 20. HTA en los pacientes incluidos en la muestra.



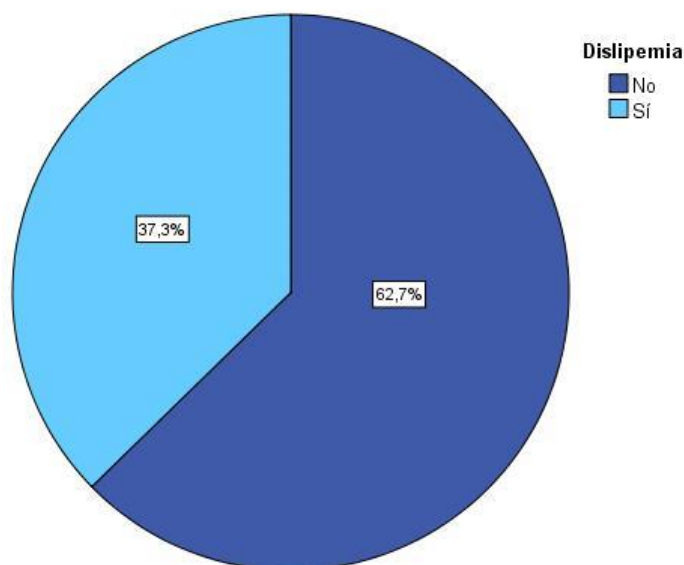
Gráfica 6. Distribución de los pacientes estudiados según el padecimiento de HTA.

1.7 Antecedente de dislipemia

La mayoría de los pacientes del estudio (62,7%) no padecen dislipemia.

Dislipemia	N (%)
No	42 (62,7%)
Sí	25 (37,3%)
Total	67 (100%)

Tabla 21. Dislipemia en los pacientes incluidos en el estudio.



Gráfica 7. Distribución de los pacientes estudiados según el padecimiento de dislipemia.

1.8 Estudio descriptivo de los tratamientos previos a Ozurdex®

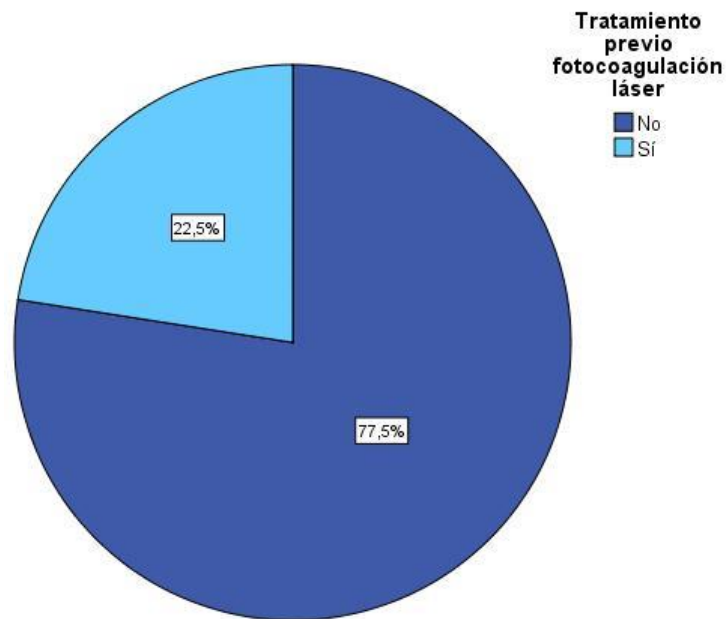
Recordamos que un criterio de exclusión del estudio es la aplicación de fotocoagulación láser en retina, inyección de fármacos intravítreos o administración previa de un implante intravítreo de dexametasona.

1.8.1 Tratamiento láser

A la mayoría de los pacientes (77,5%) no se le había realizado ningún tratamiento previo mediante fotocoagulación con láser argón.

Tratamiento previo con fotocoagulación láser en retina	N (%)
No	55 (77,5%)
Sí	16 (22,5%)
Total	71 (100%)

Tabla 22. Tratamiento previo con fotocoagulación láser en retina en los pacientes incluidos en el estudio.



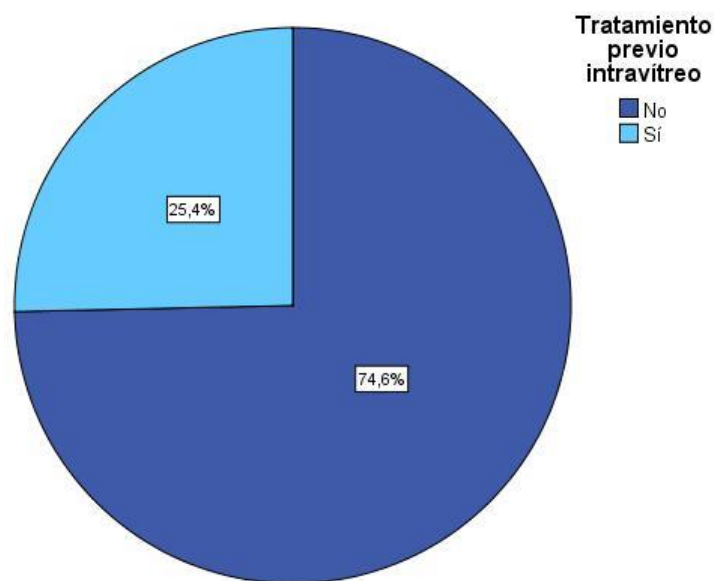
Gráfica 8. Distribución de los pacientes de la muestra según el tratamiento previo mediante fotocoagulación láser en retina.

1.8.2 Tratamiento intravítreo

La mayoría de los pacientes (74,6%) no habían recibido tratamiento intravítreo previo al implante de dexametasona.

Tratamiento previo intravítreo	N (%)
No	53 (74,6%)
Sí	18 (25,4%)
Total	71 (100%)

Tabla 23. Tratamiento previo intravítreo en los pacientes incluidos en el estudio.



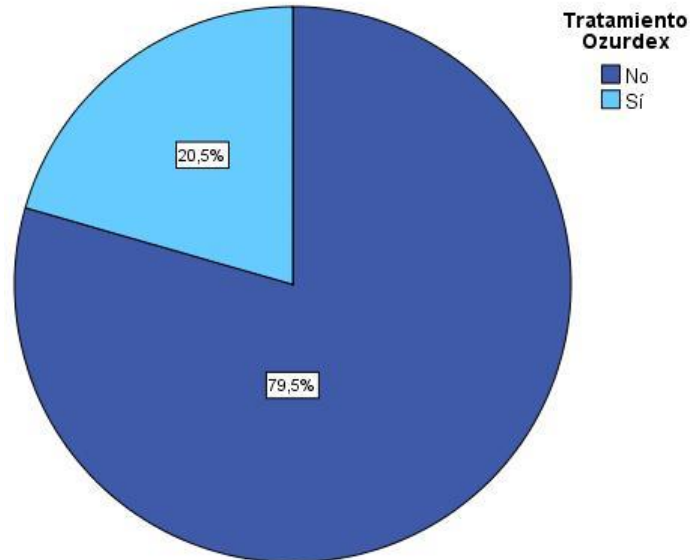
Gráfica 9. Distribución de los pacientes de la muestra en función del tratamiento intravítreo previo.

1.8.3 Tratamiento previo con el implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®)

Se comprueba que la mayoría de los pacientes (79,5%) no habían recibido tratamiento previo con Ozurdex®.

Tratamiento Ozurdex	N (%)
No	58 (79,5%)
Sí	15 (20,5%)
Total	73 (100%)

Tabla 24. Tratamiento previo con Ozurdex® en los pacientes incluidos en el estudio.



Gráfica 10. Distribución de los pacientes del estudio en función del tratamiento previo con Ozurdex®.

2 Características de la población a estudio según la cantidad de HRP pre-tratamiento

A continuación, se exponen los resultados del análisis de las variables según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

La variable "Cantidad de HRP pre-tratamiento" es una variable cualitativa dicotómica: "Ausentes/Pocos", siendo la $n = 43$, y "Numerosos", con $n = 40$.

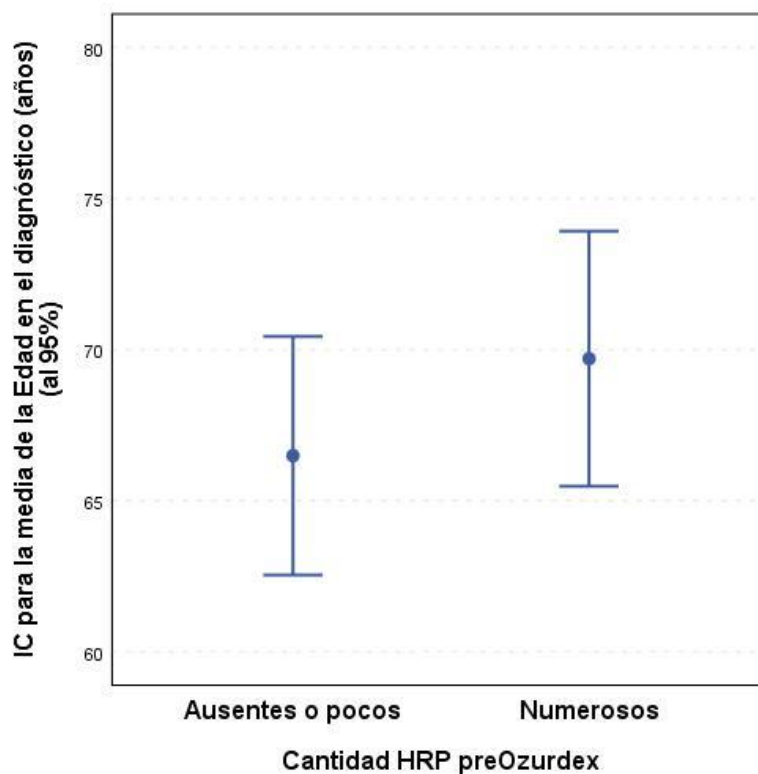
2.1 Edad

Variable	Media (D.T.)		Dif. Media (ET)	Prueba t-Student	
	Ausentes/Pocos	Numerosos		T (g.l.)	p-valor
Edad	66,5 (12,8)	69,7 (13,2)	-3,21 (2,86)	-1,12 (81)	0,264

Tabla 25. Edad de los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

En ambos grupos nos encontramos ante un paciente de entre 65 y 70 años, con variabilidad leve en la edad de los pacientes (coeficientes de variación por debajo del 20%).

Se comprueba que no hay diferencia significativa en la edad de los pacientes de ambos grupos ($p > 0,05$).



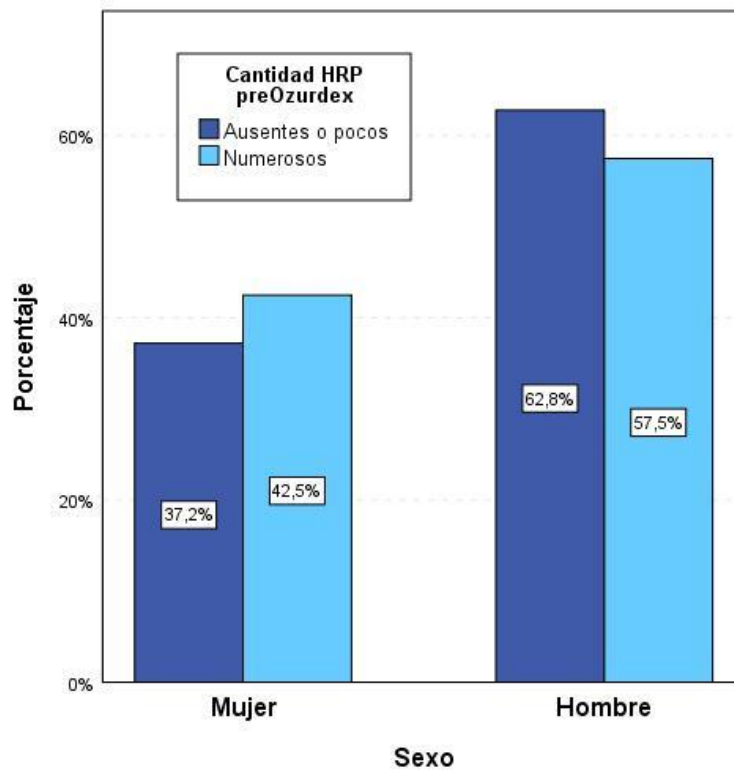
Gráfica 11. Edad de los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

2.2 Sexo

Variable	n _i (%)		Prueba Chi-cuadrado	
	Ausentes/Pocos	Numerosos	χ^2	p-valor
Mujer	16 (37,2)	17 (42,5)	0,242	0,623
Hombre	27 (62,8)	23 (57,5)		

Tabla 26. Sexo de los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

En ambos grupos son mayoría los hombres; con porcentajes superiores al 57%. También se comprueba que no hay diferencia significativa respecto al sexo de los pacientes de ambos grupos ($p > 0,05$).



Gráfica 12. Sexo de los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

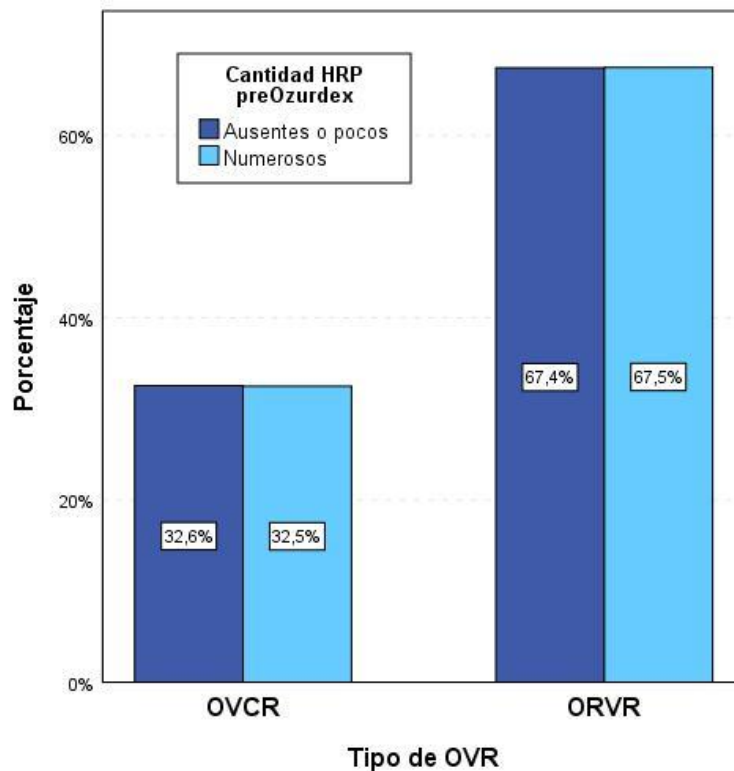
2.3 Tipo de OVR

Variable	n _i (%)		Prueba Chi-cuadrado	
	Ausentes/Pocos	Numerosos	χ^2	p-valor
OVCr	14 (32,6)	13 (32,5)	0,001	0,995
ORVR	29 (67,4)	27 (67,5)		

Tabla 27. Tipo de OVR según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

El tipo de OVR es prácticamente idéntico en ambos grupos según la cantidad de HRP. Así, la ORVR estuvo presente en el 67,5% de los pacientes, mientras que la OVCr lo fue en el 32,5% restante.

En la prueba de comparación de proporciones no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).



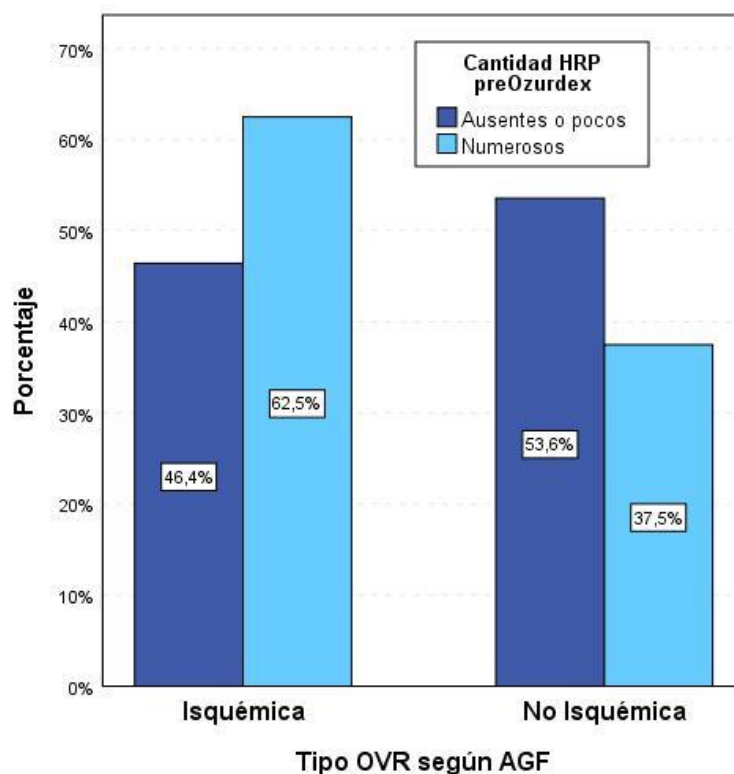
Gráfica 13. Tipo de OVR en los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

2.4 Tipo de OVR según AGF

Variable	n _i (%)		Prueba Chi-cuadrado	
Tipo de OVR según AGF	Ausentes/Pocos	Numerosos	χ^2	p-valor
Isquémica	13 (46,4)	15 (62,5)	1,343	0,246
No isquémica	15 (53,6)	9 (37,5)		

Tabla 28. Tipo de OVR según AGF (isquémica o no isquémica) en función de la cantidad de HRP pre-tratamiento.

Los perfiles del tipo de OVR según el resultado de la AGF difieren en ambos grupos. Así, mientras que en el grupo de “Ausentes/Pocos” son mayoría las formas de OVR no isquémica (53,6%), en el grupo de “Numerosos” predominan las formas isquémicas (62,5%). Sin embargo, en la prueba de comparación de proporciones no se observan diferencias significativas ($p > 0,05$).



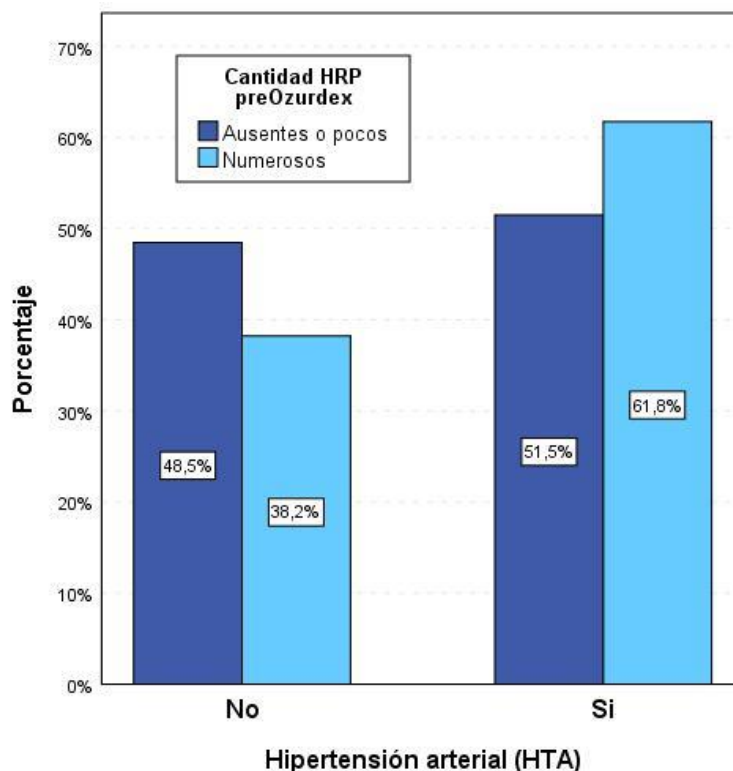
Gráfica 14. Tipo de OVR según el resultado de la AGF y la cantidad de HRP pre-tratamiento.

2.5 Padecimiento de HTA

Variable	n _i (%)		Prueba Chi-cuadrado	
	Ausentes/Pocos	Numerosos	χ^2	p-valor
HTA				
No	16 (48,5)	13 (38,2)	0,717	0,397
Sí	17 (51,5)	21 (61,8)		

Tabla 29. HTA en los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

Se observa que, en ambos grupos, son mayoría los pacientes con hipertensión arterial. Aunque en el grupo de "Ausentes/Pocos" predomina ligeramente el padecimiento de HTA (51,5%) y en el grupo de "Numerosos" es clara mayoría (61,8%), se comprobó que no hay diferencias significativas en el porcentaje de pacientes afectados de HTA entre ambos grupos ($p > 0,05$).



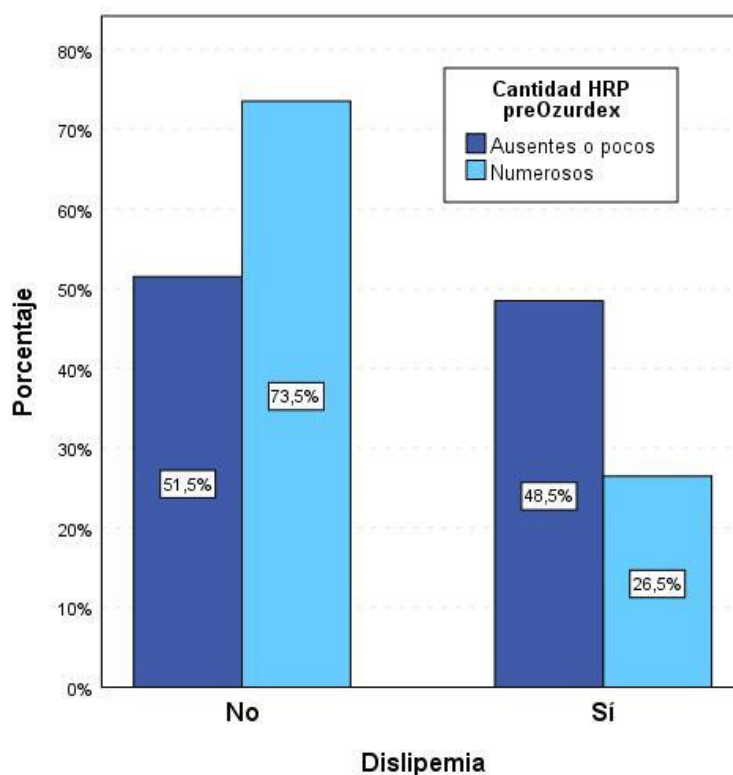
Gráfica 15. HTA en los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

2.6 Padecimiento de dislipemia

Variable	n _i (%)		Prueba Chi-cuadrado	
	Ausentes/Pocos	Numerosos	χ^2	p-valor
Dislipemia				
No	17 (51,5)	25 (73,5)	3,470	0,063
Sí	16 (48,5)	9 (26,5)		

Tabla 30. Dislipemia en los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

En ambos grupos son mayoría los pacientes que no padecen dislipemia. Así, en el grupo de “Ausentes/Pocos” son ligera mayoría (51,5%), mientras que en el grupo de “Numerosos” son clara mayoría (73,5%). No obstante, también se comprueba que no hay diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes con dislipemia entre ambos grupos ($p > 0,05$).



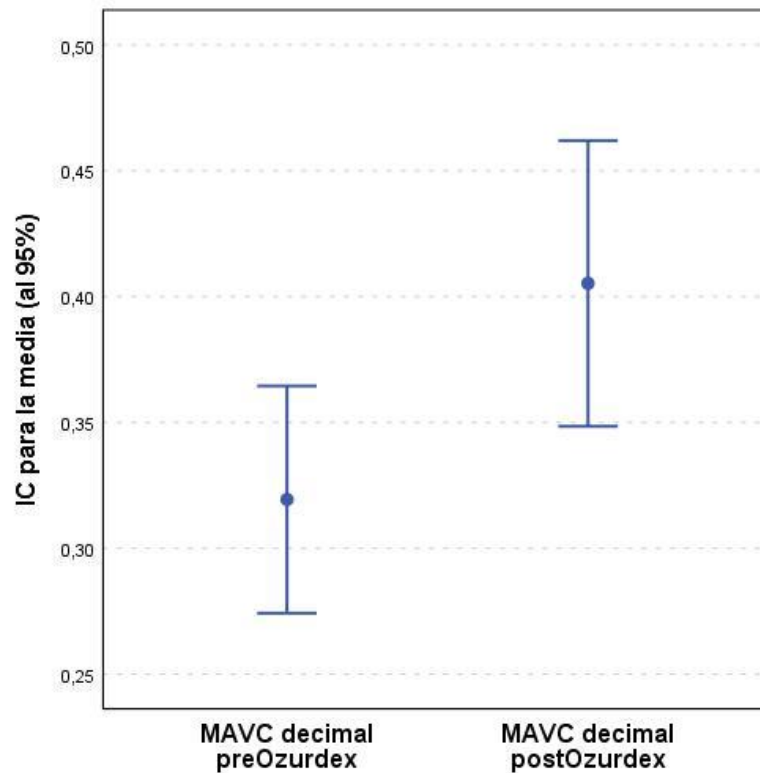
Gráfica 16. Presencia de dislipemia en los pacientes según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

3 Análisis de la agudeza visual antes y después del tratamiento

Variable	Media (D.T.)		Dif. Media (ET)	Prueba t-Student	
	Pre	Post		T (g.l.)	p-valor
MAVC decimal	0,32 (0,21)	0,41 (0,26)	-0,09 (0,02)	-3,72 (82)	<0,001

Tabla 31. Media y desviación típica de la MAVC decimal. Comparación de las medidas pre-tratamiento con respecto al post-tratamiento (2 meses), realizada mediante la prueba de t-Student para muestras relacionadas.

Tras la aplicación intravítrea del implante de dexametasona hay un incremento en la MAVC decimal de 0,09 puntos. Dado que dicha diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,05$), se puede afirmar que la terapia mejoró significativamente la MAVC.



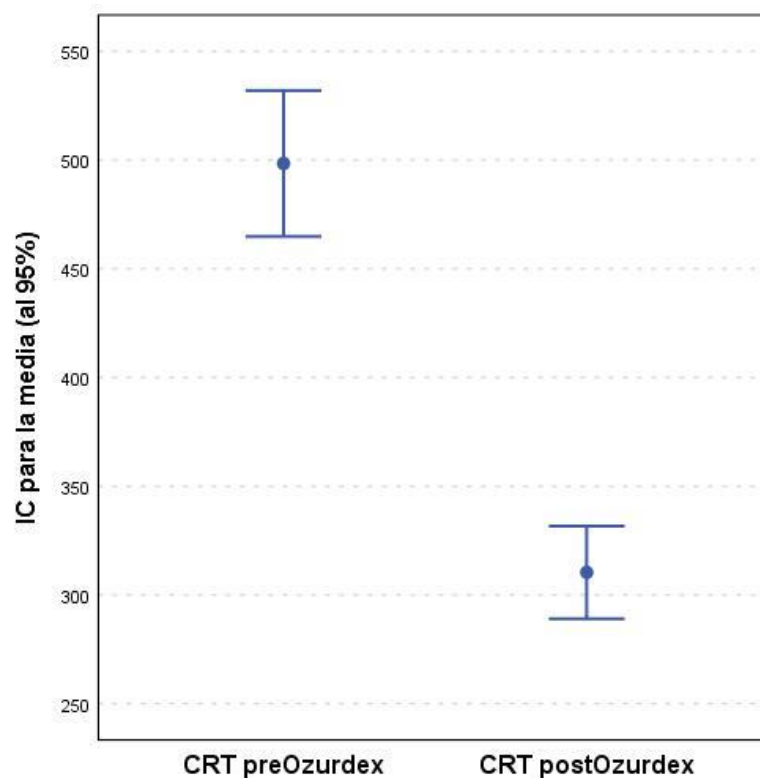
Gráfica 17. Evolución de la MAVC decimal tras el tratamiento con Ozurdex®.

4 Análisis de CRT antes y después del tratamiento

Variable	Media (D.T.)		Dif. Media (ET)	Prueba t-Student	
	Pre	Post		T (g.l.)	p-valor
CRT	498,4 (151,7)	310,4 (96,3)	188,0 (15,2)	12,34 (81)	<0,001

Tabla 32. Media y desviación típica del CRT (μm). Comparación de las medidas pre-tratamiento con respecto al post-tratamiento (2 meses), realizada mediante la prueba t-Student para muestras relacionadas.

El CRT se redujo en 188 μm tras el implante respecto a los valores basales. Dado que dicha diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,05$), se puede afirmar que el tratamiento con dexametasona intravítrea disminuyó significativamente el CRT.



Gráfica 18. Evolución del CRT tras el tratamiento (μm).

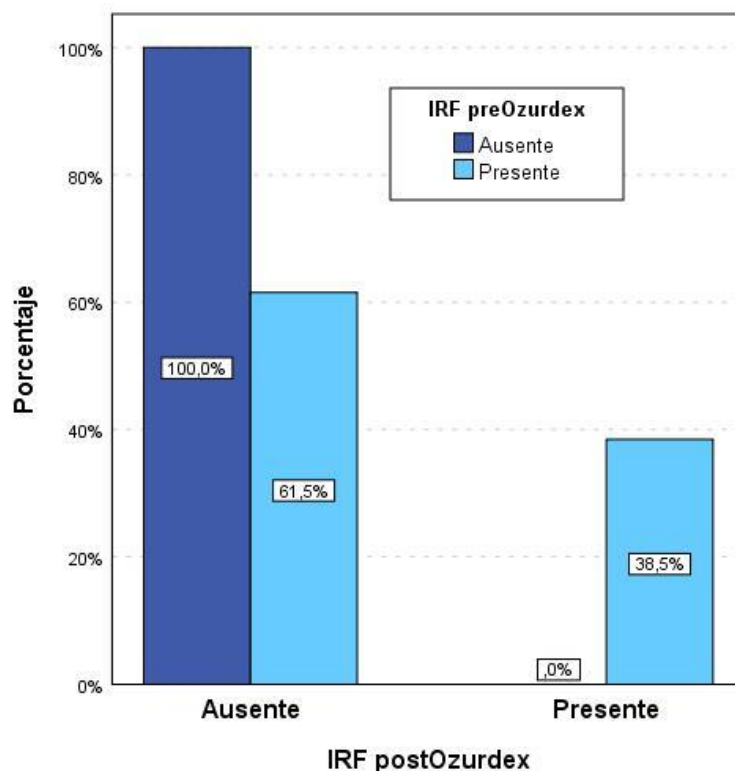
5 Análisis de la presencia de IRF antes y después del tratamiento

Variable	n _i (% condición pre tratamiento)		Prueba de McNemar	
	Ausente Post	Presente Post	χ^2	p-valor
Ausente Pre	5 (100,0)	0 (0,0)	46,021	<0,001
Presente Pre	48 (61,5)	30 (38,5)		

Tabla 33. Evolución de la presencia de IRF tras el tratamiento.

Después de la aplicación del tratamiento, en 35 pacientes (42,2% del total) no hubo cambio alguno respecto al IRF (se mantuvo, ausente o presente); ningún paciente pasó de “Ausente” a “Presente”; y, por último, en 48 pacientes (57,8% del total, 61,5% de los casos “IRF presente”) desapareció el IRF.

También se comprueba, al realizar la prueba correspondiente y obtener una significación inferior a 0,05, que ha habido una resolución significativa de IRF tras la intervención.



Gráfica 19. Evolución de la presencia del IRF con el tratamiento.

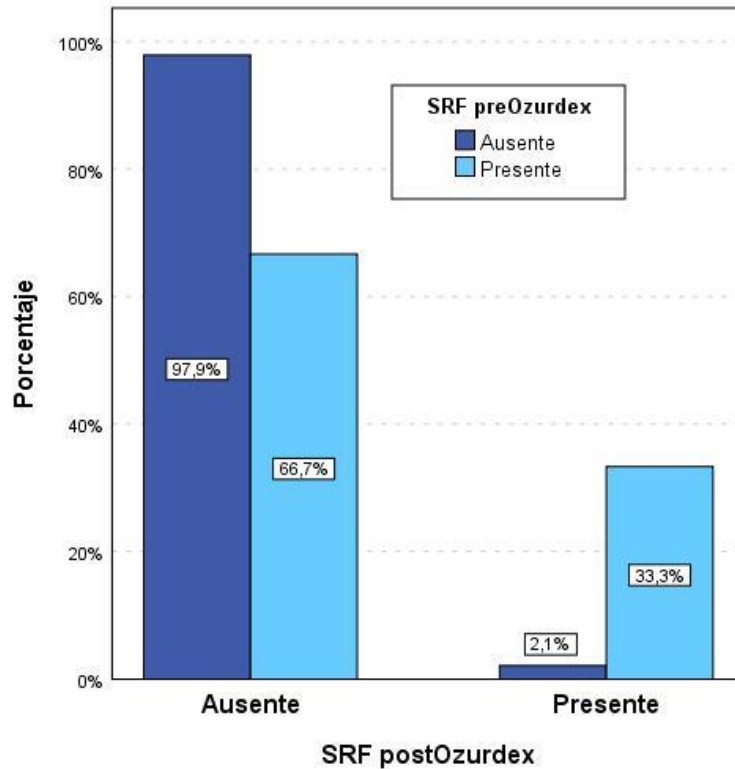
6 Análisis de la presencia de SRF antes y después del tratamiento

Variable	n _i (% condición pre tratamiento)		Prueba de McNemar	
	Ausente Post	Presente Post	χ^2	p-valor
Presencia de SRF				
Ausente Pre	46 (97,9)	1 (2,1)	19,360	<0,001
Presente Pre	24 (66,7)	12 (33,3)		

Tabla 34. Evolución de la presencia de SRF con el tratamiento.

Tras el tratamiento, 58 pacientes (69,9% del total) no mostraron cambio alguno en la presencia de SRF; un paciente (1,2% del total) desarrolló SRF; y, por último, en 24 pacientes (28,9% del total, 66,7% de "SRF presente") el SRF se resolvió.

Al realizar la prueba correspondiente y obtener una significación inferior a 0,05, se demuestra la eficacia de la terapia intravítrea con dexametasona en la resolución del SRF.



Gráfica 20. Evolución de la presencia de SRF con el tratamiento.

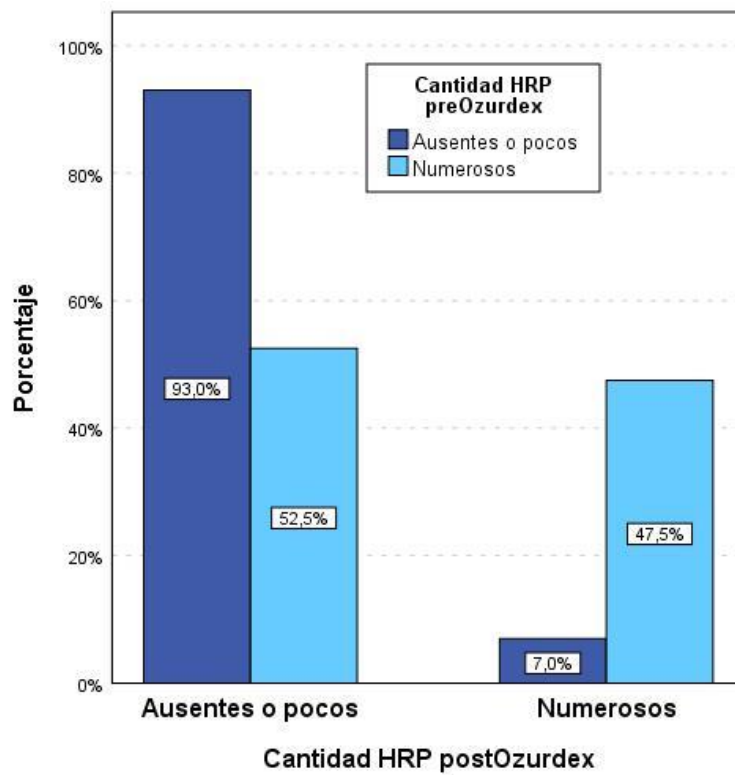
7. Análisis de la cantidad de HRP antes y después del tratamiento

Variable	n _i (% condición pre-tratamiento)		Prueba de McNemar	
	Ausentes/Pocos Post	Numerosos Post	χ^2	p-valor
Cantidad de HRP				
Ausentes/Pocos Pre	40 (93,0)	3 (7,0)	12,042	0,001
Numerosos Pre	21 (52,5)	19 (47,5)		

Tabla 35. Evolución de la cantidad de HRP tras el tratamiento.

Después de la aplicación del implante intravítreo de dexametasona, en 21 casos (25,3% del total, 52,5% de “Numerosos HRP” se redujo la cantidad de HRP, pasando de “Numerosos” a “Ausentes/Pocos”. Sin embargo, en 59 casos (71,1% del total) no se modificó la cantidad de HRP; y en tres pacientes (3,6% del total) aumentó la cantidad de HRP.

También se comprueba, al realizar la prueba correspondiente y obtener una significación inferior a 0,05, que ha habido una disminución significativa en la cantidad de HRP tras el implante.



Gráfica 21. Evolución de la cantidad de HRP con el tratamiento.

8 Análisis de la localización de HRP antes y después del tratamiento

Variable	n _i (%)			Prueba de Homogeneidad marginal	
	Retina interna Post	Retina externa Post	Retina interna y externa Post	Z	p-valor
Localización de HRP					
Retina interna Pre	19 (57,6)	1 (3,0)	13 (39,4)	62,00	0,698
Retina externa Pre	0 (0,0)	2 (40,0)	3 (60,0)		
Retina interna y externa Pre	12 (29,3)	2 (4,9)	27 (65,9)		

Tabla 36. Evolución de la localización de HRP con el tratamiento.

Se observa que, tras la terapia, ha habido 48 pacientes (60,8% del total) que no han cambiado la localización de HRP (diagonal principal); por otra parte, ha habido 17 pacientes (21,5%) que han pasado de "R. Interna" o "R. Externa" a otra de esas categorías (casillas por encima de la diagonal principal) y, por último, ha habido 14 pacientes (17,7%) que han pasado de "R. Interna y externa" a "R. Interna" o "R. Externa" (casillas por debajo de la diagonal principal).

En la prueba correspondiente se obtiene una significación superior a 0,05; por lo que se puede afirmar que la intervención no produce un cambio significativo en la localización de los HRP de los pacientes.

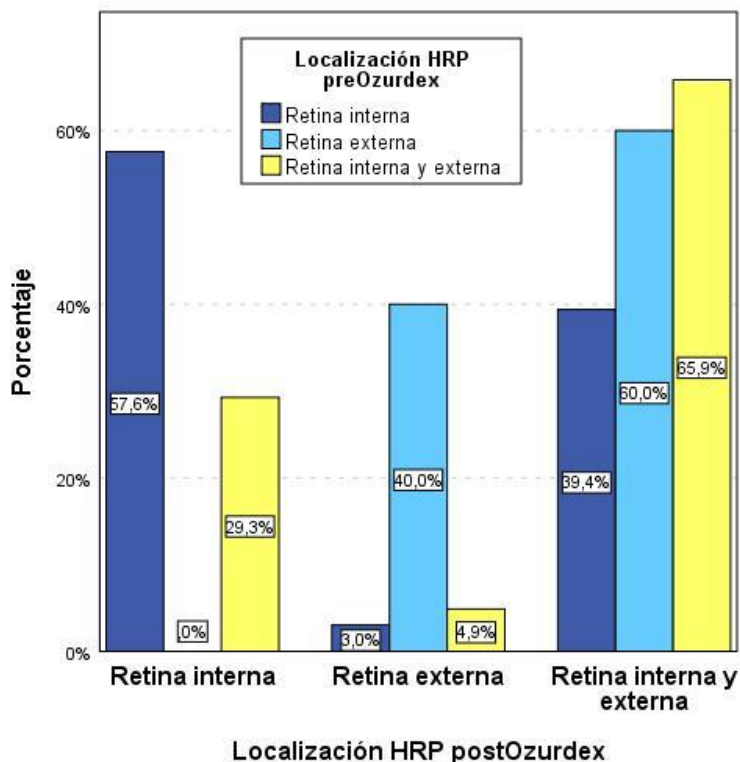


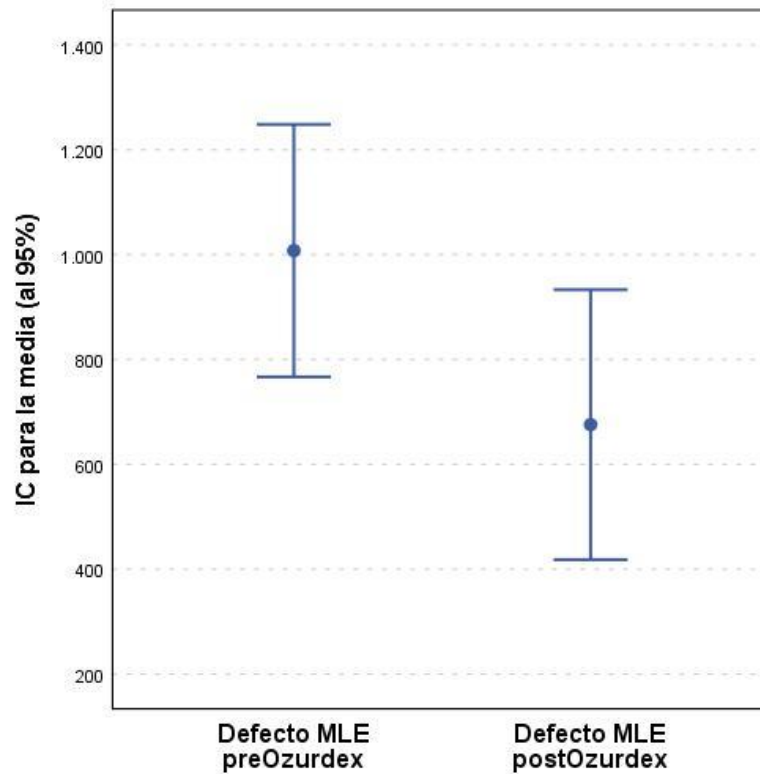
Gráfico 22. Evolución de la localización de HRP con el tratamiento.

9 Análisis de los defectos cuantitativos de capas retinianas externas –MLE, EZ, IZ- antes y después del tratamiento

Variable	Media (D.T.)		Dif. Media (ET)	Prueba t-Student	
	Pre	Post		T (g.l.)	p-valor
Defecto MLE	1007,5 (1103,4)	675,7 (1179,2)	331,9 (100,5)	3,30 (82)	0,001

Tabla 37. Evolución cuantitativa del defecto MLE (μm) con el tratamiento.

Después de la intervención, hay una disminución en el defecto MLE de 331,9 μm . Dado que dicha diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,05$), se puede afirmar que el implante reduce significativamente el defecto en la MLE, favoreciendo la restauración de su integridad.

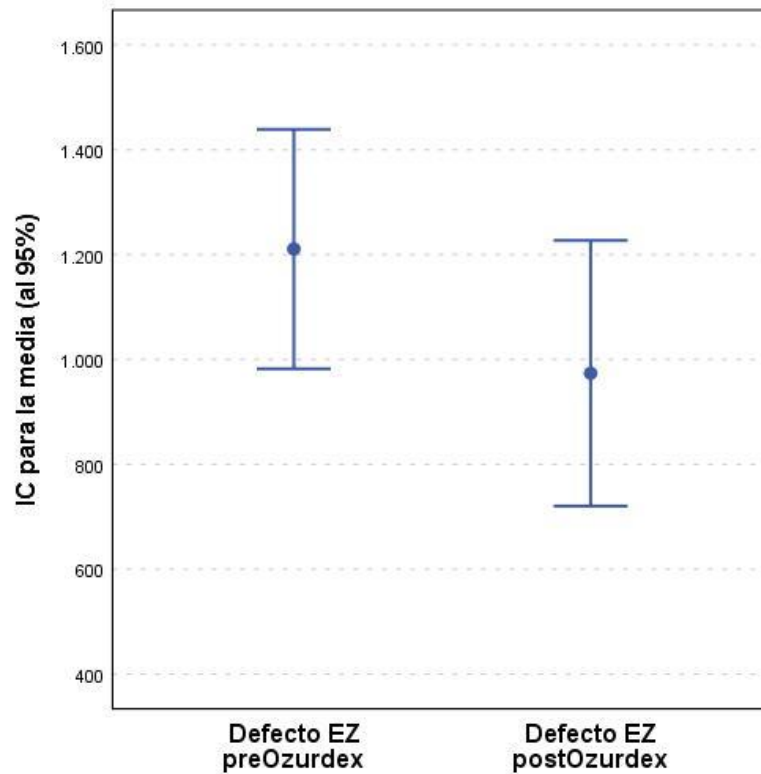


Gráfica 23. Evolución cuantitativa del defecto MLE (μm) con el tratamiento.

Variable	Media (D.T.)		Dif. Media (ET)	Prueba t-Student	
	Pre	Post		T (g.l.)	p-valor
Defecto EZ	1210,7 (1046,1)	973,8 (1160,2)	236,9 (88,6)	2,68 (82)	0,009

Tabla 38. Evolución cuantitativa del defecto EZ (μm) con el tratamiento.

Se observa que, tras el implante, hay una disminución en el defecto EZ de 236,9 μm . Dado que dicha diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,05$), se puede afirmar que la intervención reduce significativamente el defecto EZ.

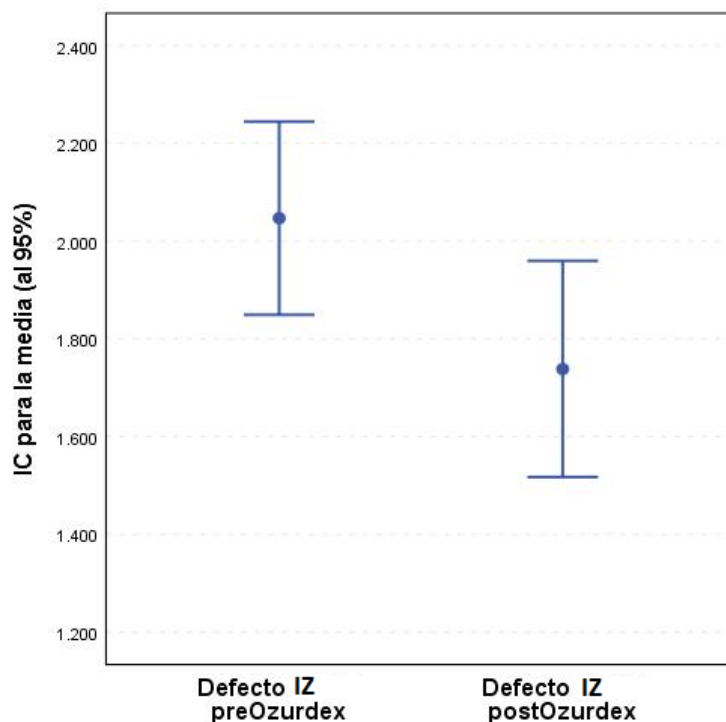


Gráfica 24. Evolución cuantitativa del defecto EZ (μm) con el tratamiento.

Variable	Media (D.T.)		Dif. Media (ET)	Prueba t-Student	
	Pre	Post		T (g.l.)	p-valor
Defecto IZ	2047,2 (905,9)	1738,5 (1.013,8)	308,7 (104,4)	2,96 (82)	0,004

Tabla 39. Evolución cuantitativa del defecto IZ (μm) con el tratamiento.

Hay una disminución en el defecto de la línea IZ de 308,7 (μm). Ya que dicha diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,05$), se puede afirmar que el implante de dexametasona reduce significativamente el defecto de la línea IZ.



Gráfica 25. Evolución cuantitativa del defecto IZ (μm) con el tratamiento.

10 Análisis del Tipo de defecto de capas retinianas externas –MLE, EZ, IZ- antes y después del tratamiento

Variable	n _i (%)			Prueba de Homogeneidad marginal	
	Completa Post	Interrumpida Post	Indetectable Post	Z	p-valor
Tipo de defecto MLE					
Completa Pre	17 (85,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	4,000	<0,001
Interrumpida Pre	11 (52,4)	7 (33,3)	3 (14,3)		
Indetectable Pre	8 (19,0)	12 (28,6)	22 (52,4)		

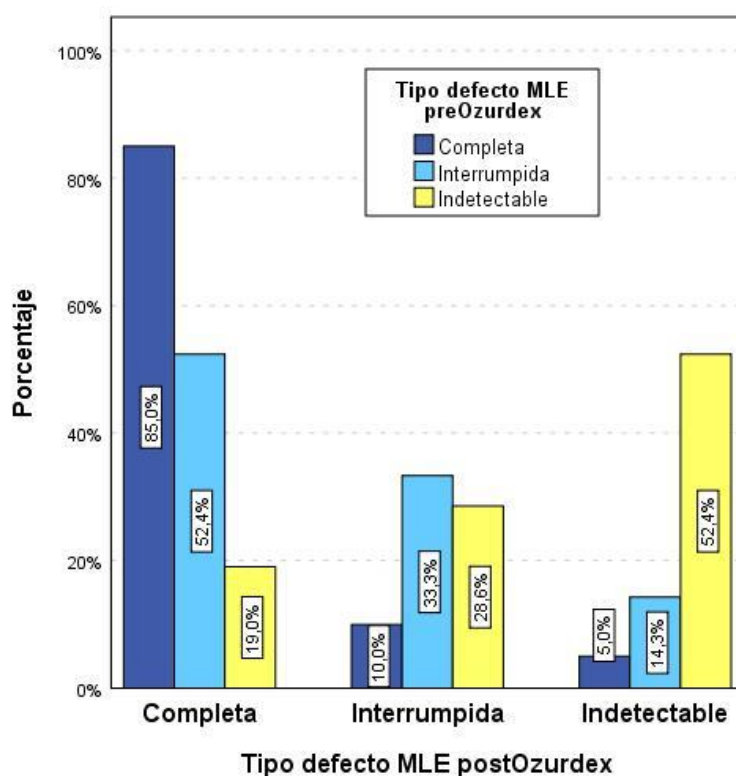
(Filas: Pre; Columnas: Post)

Tabla 40. Evolución del Tipo de defecto MLE con el tratamiento.

Tras la aplicación del tratamiento, 46 pacientes (55,4% del total) no han visto modificado el Tipo de defecto en la MLE (diagonal principal); y seis pacientes (7,2% del total) han empeorado, ya que el tipo de defecto MLE ha pasado de “Completa” o “Interrumpida” a

“Interrumpida” o “Indetectable” (casillas por encima de la diagonal principal); y, por último, 31 pacientes (37,3% del total) han mejorado al pasar de “Indetectable” o “Interrumpida” a “Completa” o “Interrumpida” (casillas por debajo de la diagonal principal).

En la prueba correspondiente se obtiene una significación inferior a 0,05; por lo que se puede afirmar que la intervención produce una mejoría significativa en el Tipo de defecto MLE de los pacientes.



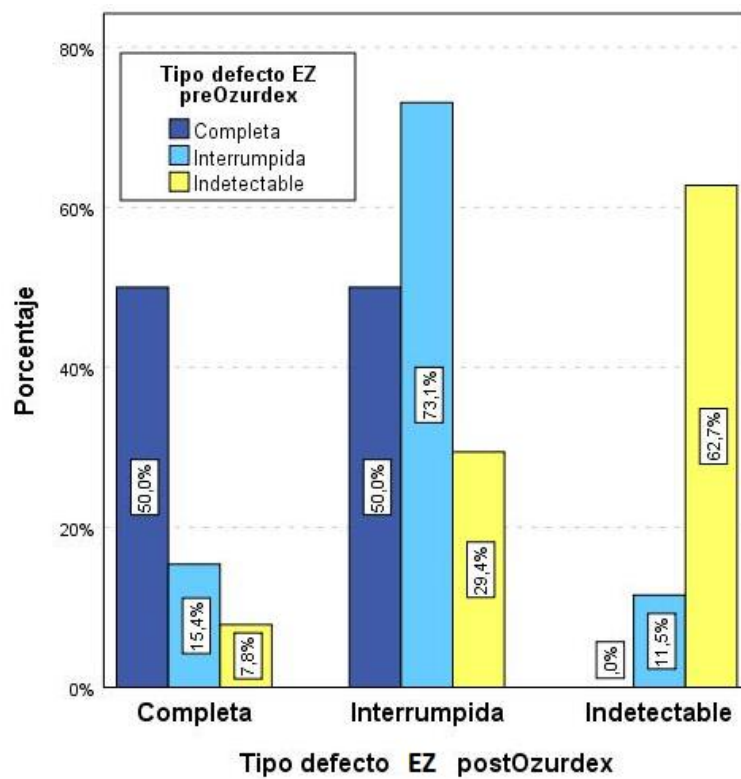
Gráfica 26. Evolución del Tipo de defecto MLE con el tratamiento.

Variable	n _i (%)			Prueba de Homogeneidad marginal	
	Completa Post	Interrumpida Post	Indetectable Post	Z	p-valor
Tipo de defecto EZ					
Completa Pre	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	3,280	0,001
Interrumpida Pre	4 (15,4)	19 (73,1)	3 (11,5)		
Indetectable Pre	4 (7,8)	15 (29,4)	32 (62,7)		

Tabla 41. Evolución del Tipo de defecto EZ con el tratamiento.

Con el tratamiento, 54 pacientes (65,1% del total) no han cambiado el tipo de defecto EZ (diagonal principal); 6 pacientes (7,2% del total) han pasado de “Completa” o “Interrumpida” a “Interrumpida” o “Indetectable” (casillas por encima de la diagonal principal) y, por último, ha habido 23 pacientes (27,7% del total) que han pasado de “Indetectable” o “Interrumpida” a “Completa” o “Interrumpida” (casillas por debajo de la diagonal principal).

En la prueba correspondiente se obtiene una significación inferior a 0,05; por lo que se puede afirmar que la intervención produce un cambio significativo en el Tipo de defecto EZ de los pacientes.



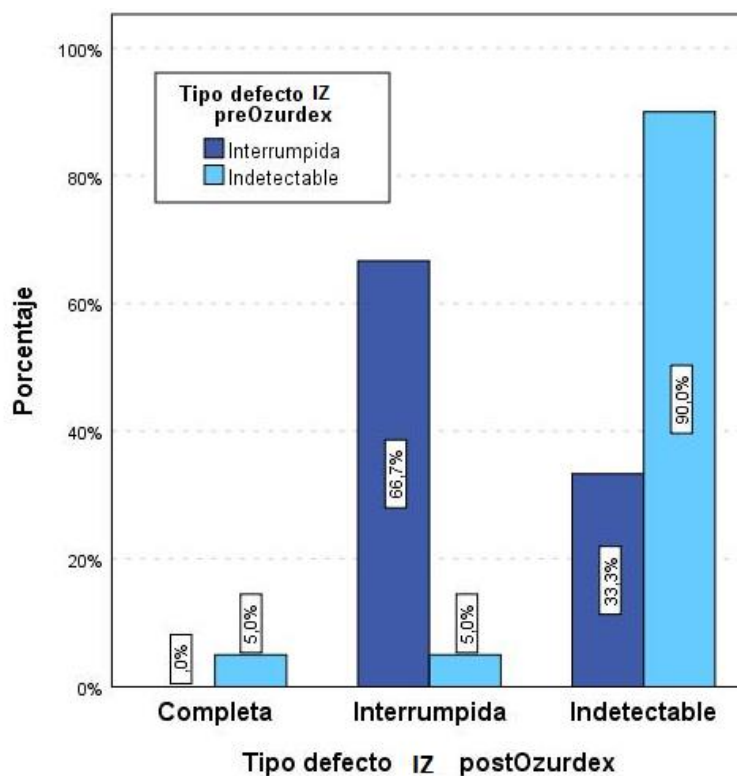
Gráfica 27. Evolución del Tipo de defecto EZ con el tratamiento.

Variable	n _i (%)			Prueba de Homogeneidad marginal	
	Completa Post	Interrumpida Post	Indetectable Post	Z	p-valor
Completa Pre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,342	0,180
Interrumpida Pre	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)		
Indetectable Pre	4 (5,0)	4 (5,0)	72 (90,0)		

Tabla 42. Evolución del Tipo de defecto IZ con el tratamiento.

En 74 pacientes (89,2% del total) no cambió el tipo de defecto IZ (diagonal principal); uno (1,2% del total) pasó de “Interrumpida” a “Indetectable” (casillas por encima de la diagonal principal); y, por último, ocho pacientes (9,6% del total) evolucionaron de “Indetectable” a “Completa” o “Interrumpida” (casillas por debajo de la diagonal principal).

En la prueba correspondiente se obtiene una significación superior a 0,05; por lo que podemos afirmar que el implante de Ozurdex no produce un cambio significativo en el Tipo de defecto IZ de los pacientes.



Gráfica 28. Evolución del Tipo de defecto IZ con el tratamiento.

11 Correlación entre la cantidad basal de HRP y la agudeza visual

Variable	Cantidad de HRP (pre-Ozurdex)			Sig ¹
	Ausentes/Pocos	Numerosos	Total	
Pre	0,38 (0,22)	0,25 (0,17)	0,32 (0,21)	0,004
Post	0,49 (0,26)	0,31 (0,23)	0,41 (0,26)	0,002
Sig ²	<0,001	0,105	<0,001	

¹ Prueba t m. independientes. ² Prueba t m. relacionadas

Tabla 43. Evolución de la MAVC decimal según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

En el grupo “Ausentes/Pocos” ha habido un incremento de 0,11 (un 28,9% del valor basal) entre la MAVC pre y el MAVC post; mientras que, en “Numerosos”, el incremento ha sido de 0,06 (un 24,0% del basal), y en el grupo global ha sido de 0,09 (un 28,1% del basal).

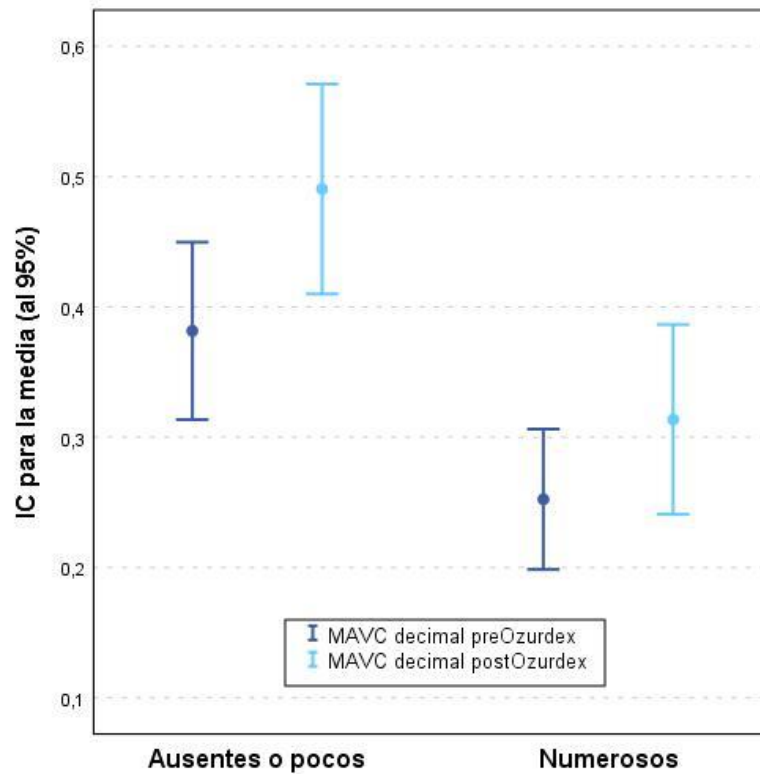


Gráfico 29. Evolución de la MAVC decimal según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

En el gráfico se observa:

- 1) En el grupo "Ausentes/Pocos" las respectivas medias de la MAVC son mayores que las del grupo "Numerosos"
- 2) En ambos grupos ha habido un incremento entre el pre y el post-tratamiento.
- 3) La evolución en el tiempo en los dos grupos es más acusada en el grupo "Ausentes /Pocos".

Al realizar las pruebas de comparaciones de medias pre-post, se observa que hay diferencias significativas tanto en el grupo "Ausentes/Pocos" como en el global de los grupos; mientras que en el grupo "Numerosos" no hay diferencias significativas.

También se constata, en la comparación de los dos grupos en cada medida, que hay diferencias significativas en ambos casos.

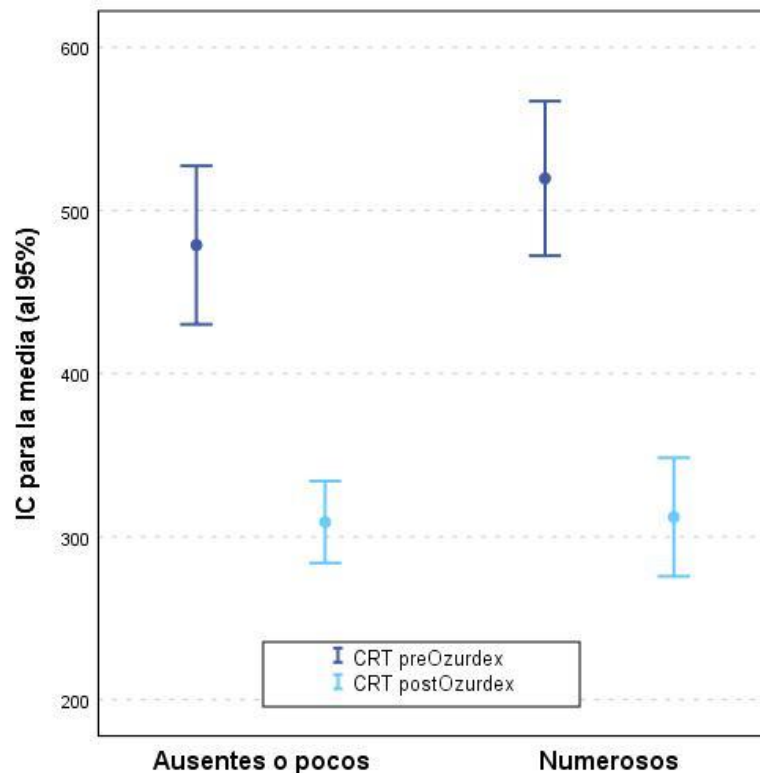
12 Correlación entre la cantidad basal de HRP y CRT

Variable	Cantidad de HRP (pre-Ozurdex)			Sig ¹
	Ausentes/Pocos	Numerosos	Total	
Pre	478,7 (155,8)	519,6 (146,2)	498,4 (151,7)	0,228
Post	309,0 (80,5)	312,0 (112,0)	310,4 (96,3)	0,973
Sig ²	<0,001	<0,001	<0,001	

¹ Prueba t m. independientes. ² Prueba t m. relacionadas

Tabla 44. Evolución del CRT (μm) según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

En el grupo “Ausentes/Pocos” hubo una reducción de 169,8 μm (un 35,5% del valor basal) entre el CRT pre y el CRT post; mientras que, en el grupo “Numerosos”, el descenso fue de 207,6 μm (un 39,9% del basal), siendo en el global de 188 μm (un 37,7% del basal).



Gráfica 30. Evolución del CRT (μm) según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

En el gráfico se observa:

- 1) En el grupo de HRP “Ausentes/Pocos” las respectivas medias del CRT son menores a las del grupo “Numerosos”
- 2) En ambos grupos ha habido una reducción del CRT entre los estadios pre y post-tratamiento.
- 3) La evolución en el tiempo es similar en ambos grupos.

Al realizar las pruebas de comparaciones de medias CRT pre-post, se observa que hay diferencias significativas en los tres casos de HRP: “Ausentes/Pocos”, “Numerosos” y en el global de los grupos.

En la comparación de ambos grupos para cada medida, se comprueba, que no hay diferencias significativas en ambos casos.

13 Correlación entre la cantidad basal de HRP y la presencia de IRF

Variable		Cantidad de HRP (pre-Ozurdex)			Sig ¹
		Ausentes/Pocos	Numerosos	Total	
Pre	Ausente	2 (4,7%)	3 (7,5%)	5 (6,0%)	0,668
	Presente	41 (95,3%)	37 (92,5%)	78 (94,0%)	
Post	Ausente	27 (62,8%)	26 (65,0%)	53 (63,9%)	0,834
	Presente	16 (37,2%)	14 (35,0%)	30 (36,1%)	
Mejora	No	18 (41,9%)	17 (42,5%)	35 (42,2%)	0,953
	Sí	25 (58,1%)	23 (57,5%)	48 (57,8%)	
Sig ²		<0,001	<0,001	<0,001	

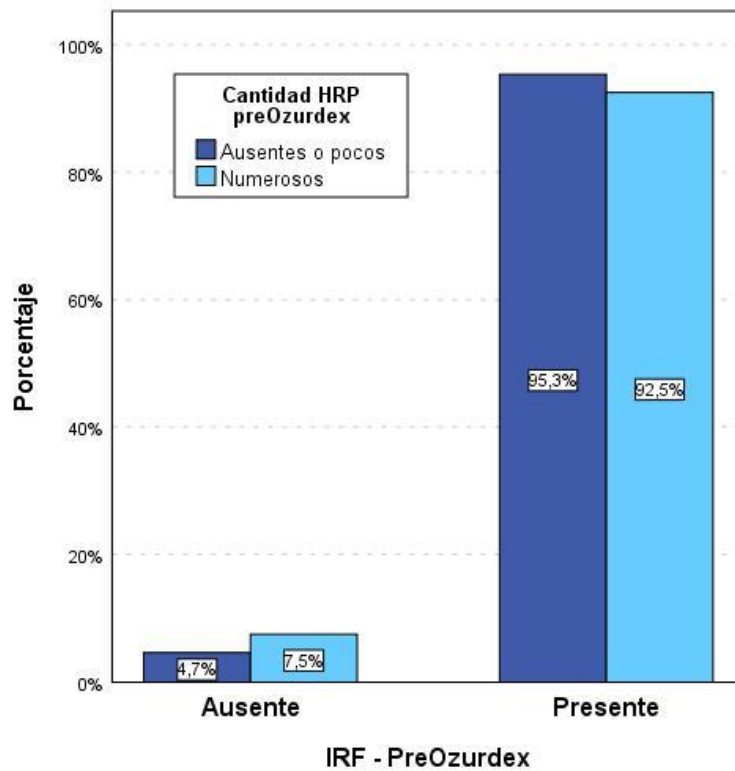
¹ Prueba Chi-cuadrado. ² Prueba de McNemar

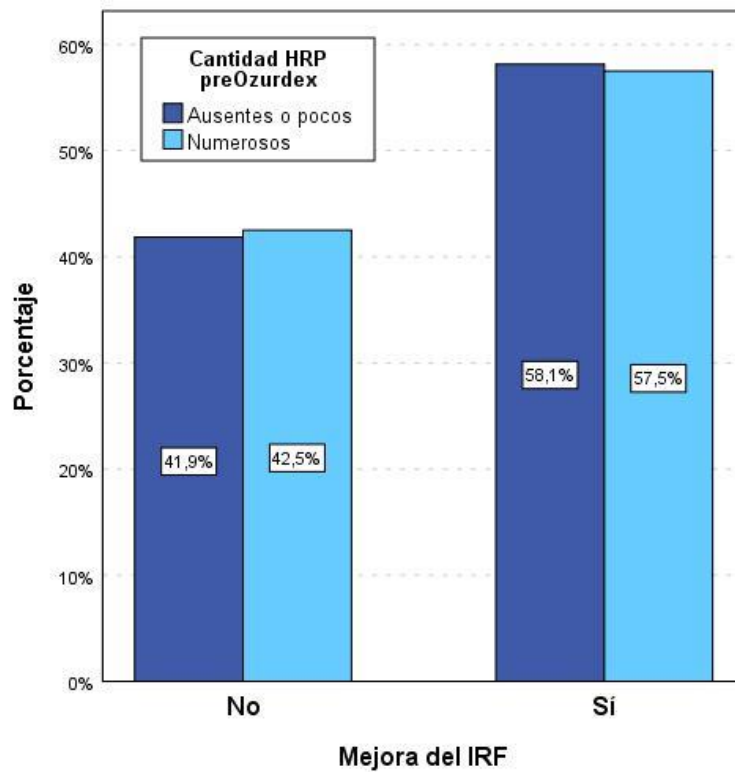
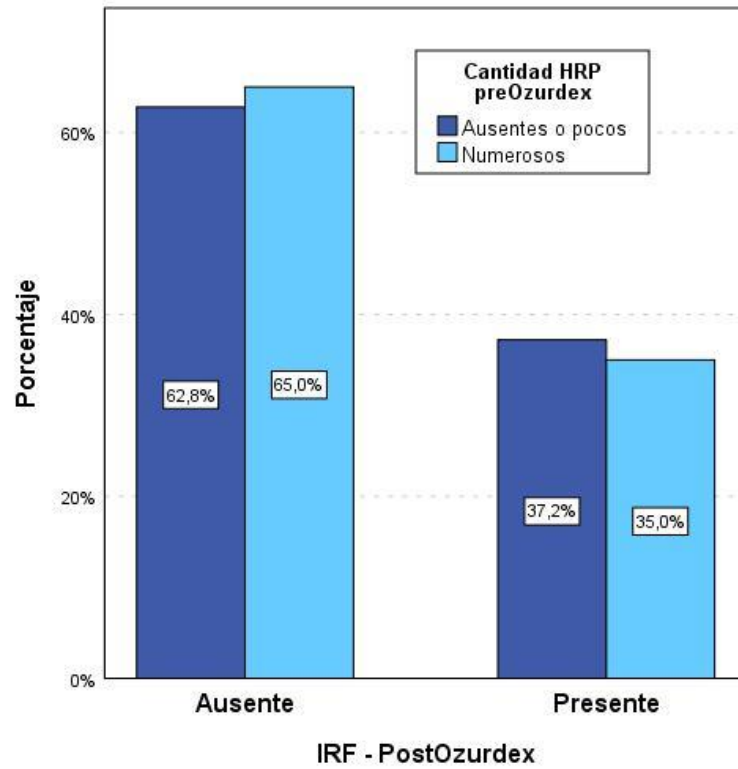
Tabla 45. Evolución de la presencia de IRF según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

Si se analizan los resultados de ambos grupos de HRP, son muy semejantes los “Ausencia IRF Pre” de los dos grupos, “Ausencia IRF Post” de los dos grupos y los porcentajes de mejora. De ahí que las tres significaciones obtenidas en las pruebas Chi-cuadrado lleven a

concluir que no hay diferencias significativas entre los dos grupos de cantidad de HRP pretratamiento en los dos momentos y en la mejora.

Analizando la evolución en cada grupo y en el total, se aprecia que en los tres casos ha habido una evidente mejoría. Así, en el grupo de “Ausentes/Pocos” mejoraron 25 casos (58,1%), mientras que en el grupo “Numerosos” lo hicieron 23 (el 57,5%). En total, han mejorado 48 casos (57,8%). En los tres grupos se han obtenido diferencias significativas; por lo que se puede afirmar que la mejora del IRF ha sido estadísticamente significativa.





Gráfica 31 (Conjunto IRF pre-Ozurdex, IRF post-Ozurdex y Mejora IRF). Evolución de IRF según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

14 Correlación entre la cantidad basal de HRP y la presencia de SRF

Variable		Cantidad de HRP (pre-Ozurdex)			Sig ¹
		Ausentes/Pocos	Numerosos	Total	
Pre	Ausente	23 (53,5%)	24 (60,0%)	47 (56,6%)	0,659
	Presente	20 (46,5%)	16 (40,0%)	36 (43,4%)	
Post	Ausente	39 (90,7%)	31 (77,5%)	70 (84,3%)	0,134
	Presente	4 (9,3%)	9 (22,5%)	13 (15,7%)	
Mejora	No	27 (62,8%)	32 (80,0%)	58 (71,1%)	0,096
	Sí	16 (37,2%)	8 (20,0%)	24 (28,9%)	
Sig ²		<0,001	0,039	<0,001	

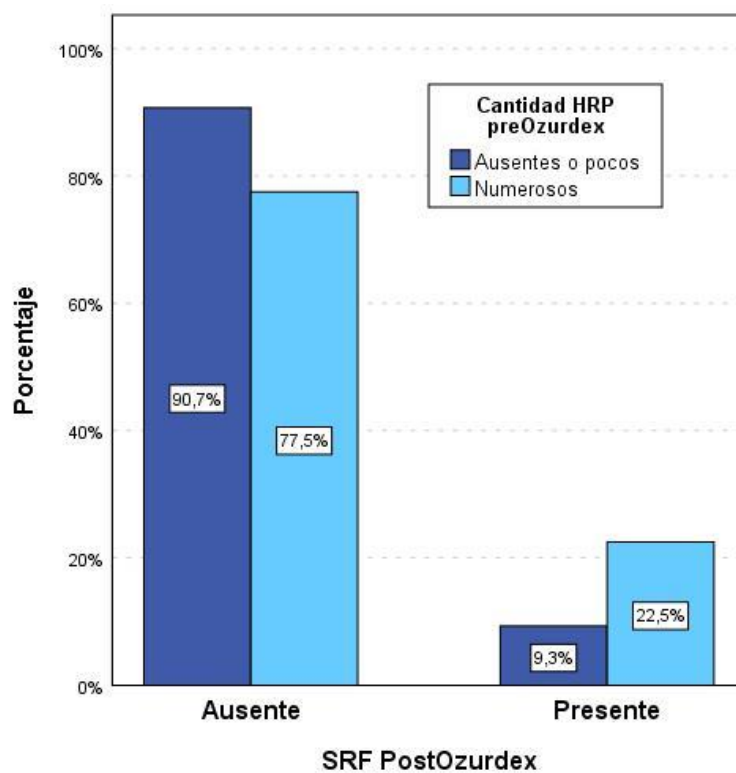
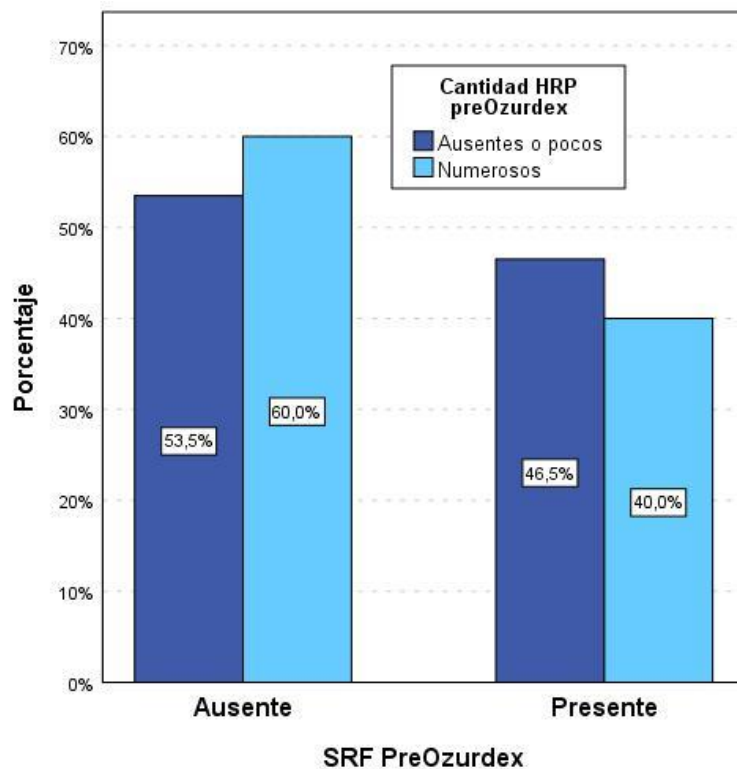
¹ Prueba Chi-cuadrado. ² Prueba de McNemar

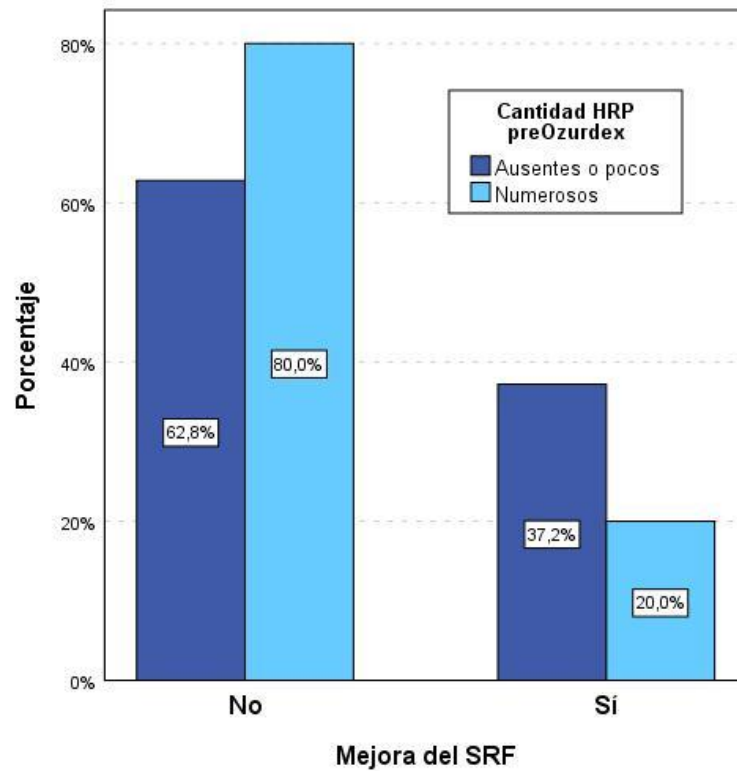
Tabla 46. Evolución de la SRF según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

Son semejantes los grupos con “Ausencia SRF Pre” de los dos grupos (hay una diferencia de un 6,5%), hay ligera diferencia en los grupos con “Ausencia SRF Post” (diferencia del 13,2%) y también una ligera diferencia en los porcentajes de mejora (favorable al grupo “Ausentes/Pocos” en un 17,2%).

Al observar la significación obtenida en las pruebas Chi-cuadrado, se comprueba que en ninguno de los tres casos hay diferencias significativas entre ambos grupos de cantidad de HRP pre-tratamiento.

Si se analiza la evolución en cada grupo y en el total, en los tres casos ha habido una evidente mejora: en el grupo de “Ausentes/Pocos” han mejorado 16 casos (el 37,2%) y en el grupo “Numerosos” han mejorado 8 casos (el 20,0%); en total han mejorado 24 casos (un 28,9%). En los tres grupos se han obtenido diferencias significativas; por lo que se puede afirmar que la mejora del SRF ha sido estadísticamente significativa.





Gráfica 32 (Conjunto SRF pre-Ozurdex, SRF post-Ozurdex y Mejora SRF). Evolución de la presencia de SRF según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

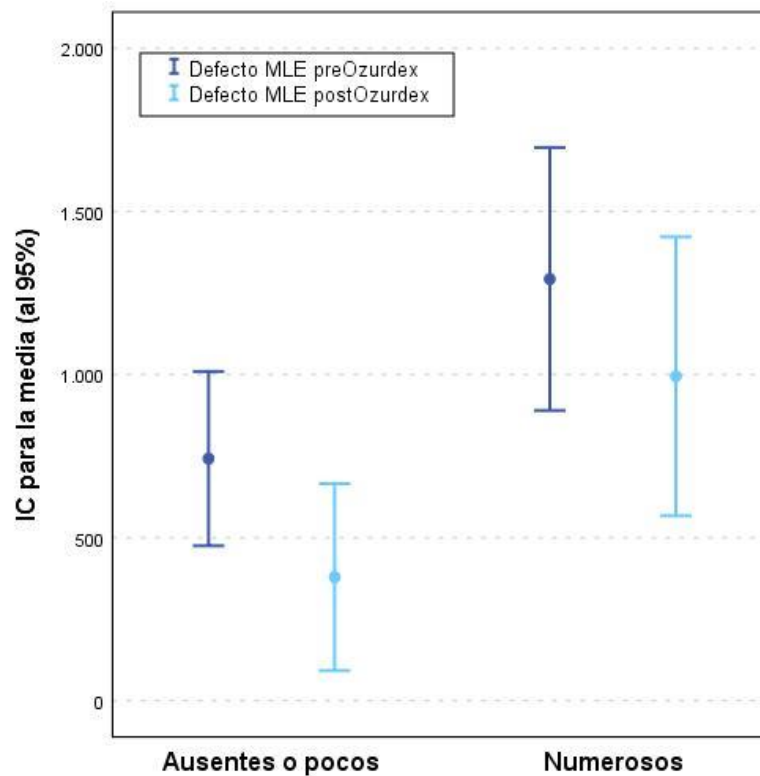
15 Correlación entre la cantidad basal de HRP y el defecto cuantitativo de capas retinianas externas –MLE, EZ, IZ-

Variable	Cantidad de HRP (pre-Ozurdex)			Sig ¹
	Ausentes/Pocos	Numerosos	Total	
Defecto MLE				
Pre	742,2 (867,6)	1292,8 (1260,1)	1007,5 (1103,4)	0,024
Post	379,0 (930,7)	994,6 (1337,7)	675,7 (1179,2)	0,018
Sig ²	0,009	0,059	0,001	

¹ Prueba t m. independientes. ² Prueba t m. relacionadas

Tabla 47. Evolución de la integridad de la MLE (μm) según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

En el grupo “Ausentes/Pocos” se aprecia una reducción de 363,2 micras (un 48,9% del valor basal) entre la MLE pre y la MLE post; mientras que en el grupo “Numerosos”, el descenso ha sido de 298,2 micras (un 23,1% del basal), siendo en el global el descenso de 331,8 (un 32,9% del basal).



Gráfica 33. Evolución de la MLE (μm) según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

En el gráfico se observa:

- 1) En el grupo “Ausentes/Pocos” las respectivas medias de la MLE son menores a las del grupo “Numerosos”
- 2) En ambos grupos ha habido un descenso entre los valores pre y post-tratamiento.
- 3) La evolución en el tiempo en los dos grupos es más acusada en el grupo “Ausentes/Pocos”.

Al realizar las pruebas de comparaciones de medias de la MLE pre-post, se observa que hay diferencias significativas tanto en el grupo “Ausentes/Pocos” como en el global de los grupos; mientras que en el grupo “Numerosos” no hay diferencias significativas.

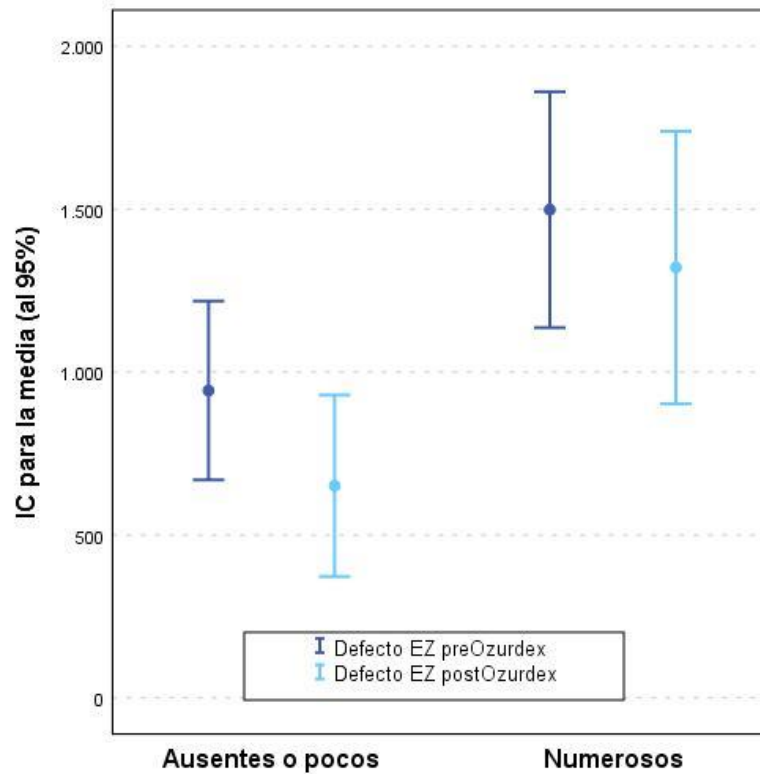
También se constata, en la comparación de los dos grupos en cada medida, que hay diferencias significativas en ambos casos.

Variable	Cantidad de HRP (pre-Ozurdex)			
	Ausentes/Pocos	Numerosos	Total	Sig ¹
Defecto EZ				
Pre	943,2 (891,7)	1498,3 (1131,8)	1210,7 (1046,1)	0,015
Post	650,8 (905,3)	1321,0 (1307,3)	973,8 (1160,2)	0,009
Sig ²	0,012	0,216	0,009	

¹ Prueba t m. independientes. ² Prueba t m. relacionadas

Tabla 48. Evolución del EZ (μm) según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

En el grupo “Ausentes/Pocos” la EZ sufrió una reducción de 292,4 micras (un 31,0% del valor basal) entre los valores basales y postinyección; en “Numerosos”, el descenso ha sido de 177,3 micras (un 11,8% del basal), siendo en el global de 236,9 (un 19,6% del basal).



Gráfica 34. Evolución de EZ (μm) según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

En el gráfico se observa:

- 1) En "Ausentes/Pocos" las respectivas medias son menores a las de "Numerosos".
- 2) En ambos grupos ha habido un decremento entre el pre y el post-tratamiento.
- 3) La evolución en el tiempo en los dos grupos es similar, aunque más acusado en "Ausentes/Pocos".

Al realizar las pruebas de comparaciones de medias pre-post, se observa que hay diferencias significativas tanto en el grupo "Ausentes/Pocos" como en el global de los grupos; mientras que en el grupo "Numerosos" no hay diferencias significativas.

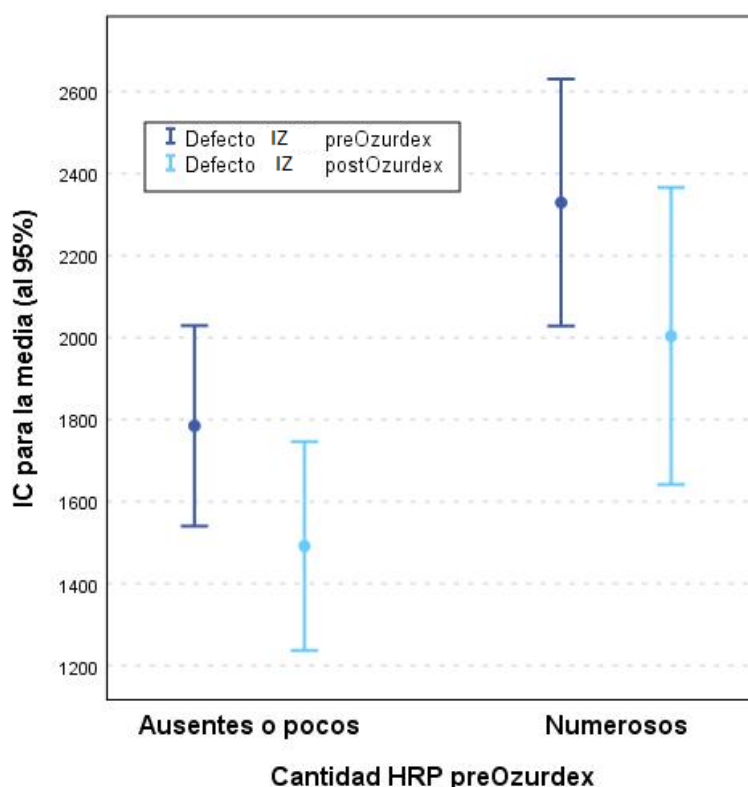
También se aprecia, al comparar ambos grupos para cada medida, que hay diferencias significativas en ambos casos.

Variable	Cantidad de HRP (pre-Ozurdex)			
Defecto IZ	Ausentes/Pocos	Numerosos	Total	Sig ¹
Pre	1784,7 (795,3)	2329,4 (941,6)	2047,2 (905,9)	0,005
Post	1491,7 (827,7)	2003,8 (1133,1)	1738,5 (1013,8)	0,022
Sig ²	0,036	0,051	0,004	

¹ Prueba t m. independientes. ² Prueba t m. relacionadas

Tabla 49. Evolución del IZ (μm) según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

En el grupo “Ausentes/Pocos” la integridad de la línea IZ muestra una disminución de 293 micras (un 16,4% del valor basal) entre los valores basales y aquellos tras el implante de dexametasona; en el grupo “Numerosos”, la reducción fue de 325,6 micras (un 14% del basal), y en el global el decremento ha sido de 308,7 micras (un 15,1% del basal).



Gráfica 35. Evolución del IZ (μm) según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

En el gráfico se observa:

- 1) En el grupo “Ausentes/Pocos HRP” las respectivas medias son significativamente menores a las del grupo “Numerosos HRP”.
- 2) En ambos grupos ha habido una reducción respecto a los valores basales.
- 3) La evolución en el tiempo en el grupo “Ausentes/Pocos HRP” es más acusada que en el grupo “Numerosos HRP”.

Al realizar las pruebas de comparaciones de medias pre-post, se observa que hay diferencias significativas tanto en el grupo “Ausentes/Pocos” como en el global de los grupos; mientras que en el grupo “Numerosos” no hay diferencias significativas.

También se comprueba, en la comparación de los dos grupos en cada medida, que hay diferencias significativas en ambos casos.

16 Correlación entre la cantidad basal de HRP y el defecto cualitativo de capas retinianas externas –MLE, EZ, IZ-

Variable		Cantidad de HRP (pre-Ozurdex)			Sig ¹
MLE		Ausentes/Pocos	Numerosos	Total	
Pre	Completa	15 (34,9%)	5 (12,5%)	20 (24,1%)	0,668
	Interrumpida	7 (16,3%)	14 (35,0%)	21 (25,3%)	
	Indetectable	21 (48,8%)	21 (52,5%)	42 (50,6%)	
Post	Completa	22 (51,2%)	14 (35,0%)	36 (43,4%)	0,102
	Interrumpida	12 (27,9%)	9 (22,5%)	21 (25,3%)	
	Indetectable	9 (20,9%)	17 (42,5%)	26 (31,3%)	
Cambio	Empeora	2 (4,7%)	4 (10,0%)	6 (7,2%)	0,626
	Sin cambio	24 (55,8%)	22 (55,0%)	46 (55,4%)	
	Mejoría	17 (39,5%)	14 (35,0%)	31 (37,3%)	
Sig ²		0,001	0,024	<0,001	

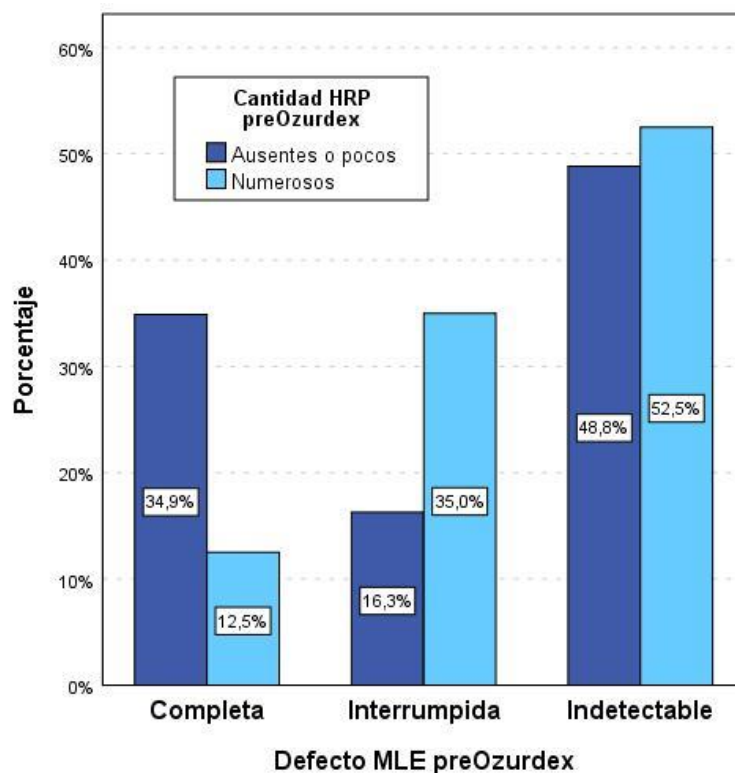
¹ Prueba Chi-cuadrado. ² Prueba de homogeneidad marginal

Tabla 50. Evolución del Tipo de defecto en la MLE según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

Si se observan los resultados de los dos grupos de HRP: en el momento inicial son semejantes y mayoritarios los “Indetectable” de los dos grupos; en el momento final hay una

ligera diferencia en los porcentajes (al ser mayoritario el “Completa” en un grupo y el “Indetectable” en el otro) y, por último, que son muy semejantes los porcentajes de cambio.

De ahí que las tres significaciones estadísticas obtenidas en las pruebas Chi-cuadrado lleven a concluir que no hay diferencias significativas entre los dos grupos de Cantidad de HRP pre-tratamiento en los dos momentos y en el cambio.



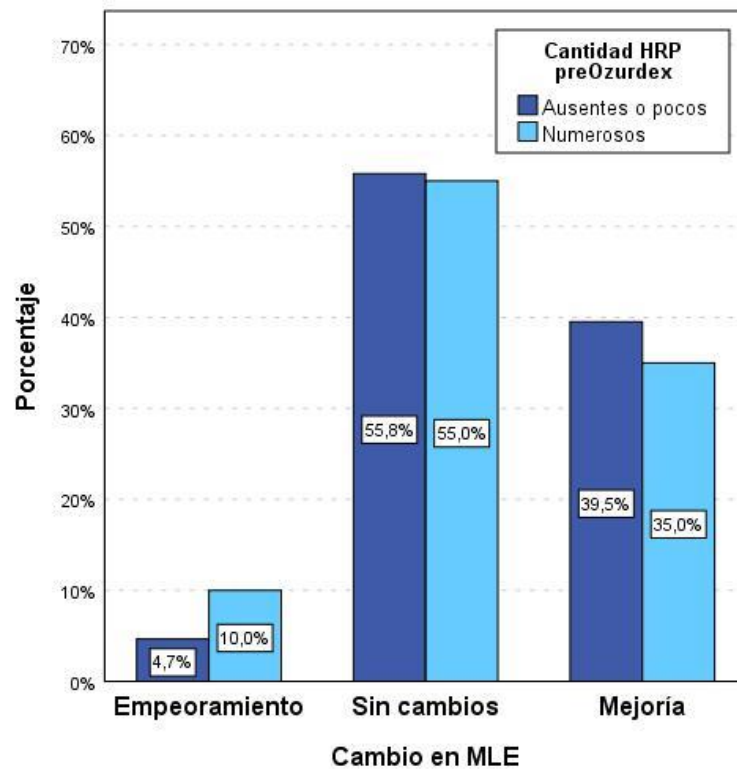
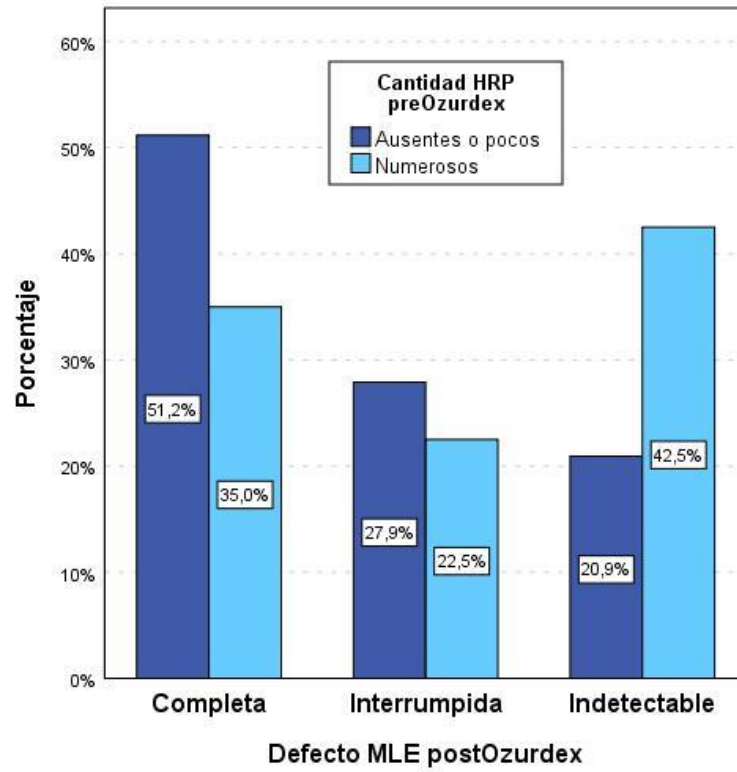


Gráfico 36. (Conjunto MLE pre-Ozurdex, MLE post-Ozurdex y cambio MLE). Evolución del Tipo de defecto en la MLE según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

Si se analiza la evolución en cada grupo y en el total, en los tres casos ha habido una evidente mejora: en el grupo de “Ausentes/Pocos HRP” han mejorado 17 casos (el 39,5%) y en el grupo “Numerosos” lo han hecho 14 casos (el 35,0%); en total han sido 31 casos los que han mejorado (un 37,3%).

En los tres grupos se han obtenido diferencias significativas; por lo que se puede afirmar que la mejora del MLE ha sido estadísticamente significativa.

Variable		Cantidad de HRP (pre-Ozurdex)			Sig ¹
EZ		Ausentes/Pocos	Numerosos	Total	
Pre	Completa	4 (9,3%)	2 (5,0%)	6 (7,2%)	0,693
	Interrumpida	14 (32,6%)	12 (30,0%)	26 (31,3%)	
	Indetectable	25 (58,1%)	26 (65,0%)	51 (61,4%)	
Post	Completa	7 (16,3%)	4 (10,0%)	11 (13,3%)	0,179
	Interrumpida	22 (51,2%)	15 (37,5%)	37 (44,6%)	
	Indetectable	14 (32,6%)	21 (52,5%)	35 (42,2%)	
Cambio	Empeoram.	4 (9,3%)	2 (5,0%)	6 (7,2%)	0,186
	Sin cambio	24 (55,8%)	30 (75,0%)	54 (65,1%)	
	Mejoría	15 (34,9%)	8 (20,0%)	23 (27,7%)	
Sig ²		0,008	0,052	0,001	

¹ Prueba Chi-cuadrado. ² Prueba de homogeneidad marginal

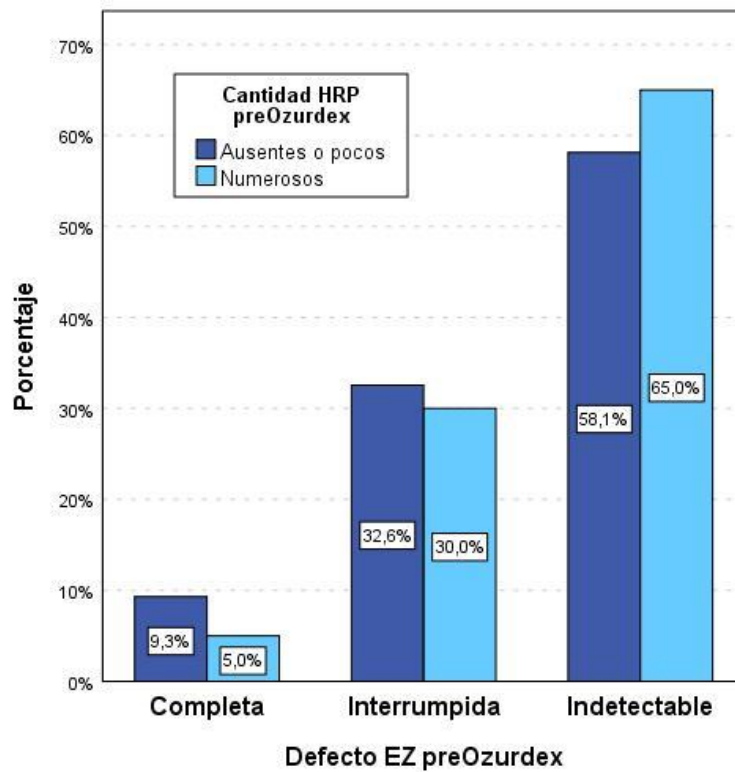
Tabla 51. Evolución del Tipo de defecto en la EZ según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

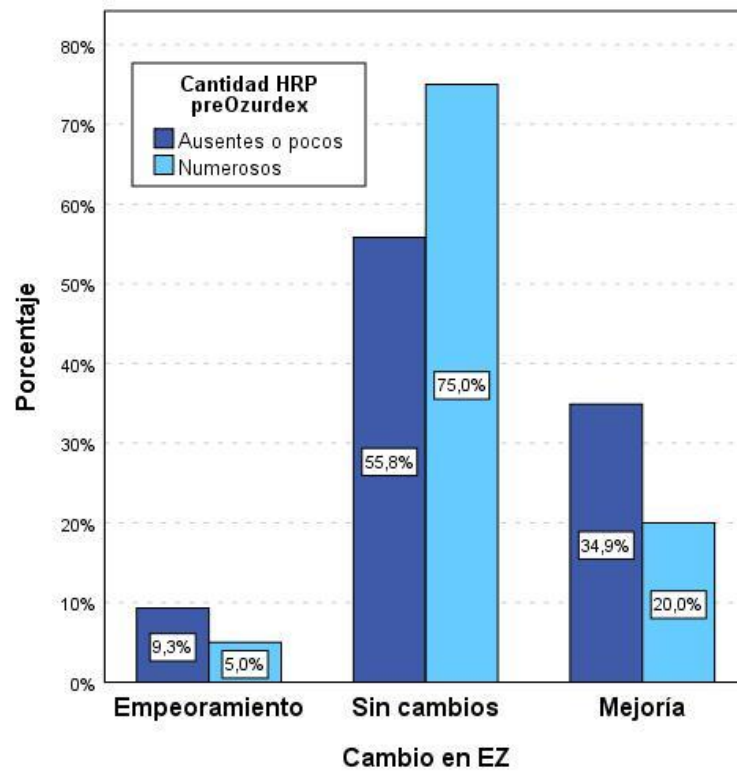
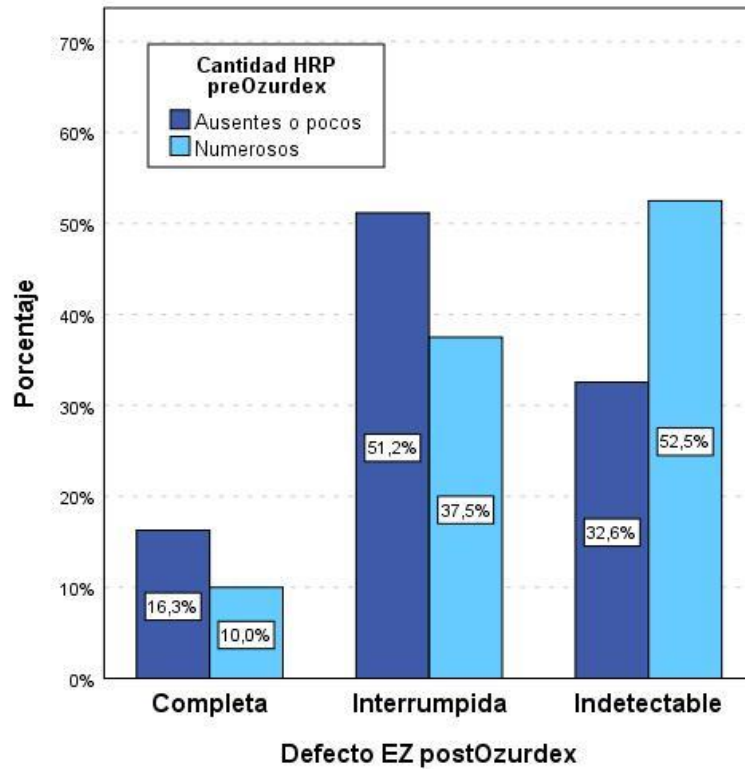
Observando los dos grupos de HRP se comprueba: en el momento inicial son semejantes y mayoritarios los “Indetectable” de los dos grupos (hay una diferencia de un 1,8%); que en el momento final hay una ligera diferencia en los porcentajes (al ser mayoritario el “Completa” en un grupo y el “Indetectable” en el otro) y, por último, que son muy semejantes los porcentajes de cambio.

Según las pruebas Chi-cuadrado, en ninguno de los tres casos hay diferencias significativas entre los dos grupos de Cantidad de HRP pre-tratamiento.

Si se analiza la evolución en cada grupo y en el total, en los tres casos ha habido una evidente mejora: en el grupo de “Ausentes/Pocos” han mejorado 15 casos (el 34,9%) y en el grupo “Numerosos” han mejorado 8 casos (el 20,0%); en total han mejorado 23 casos (un 27,7%).

Sólo en el grupo “Ausentes/Pocos” y en el global se han obtenido diferencias significativas; por lo que se puede afirmar que la mejora del defecto EZ en esos casos ha sido estadísticamente significativa; no siéndolo en el grupo “Numerosos”.





Gráfica 37. (Conjunto EZ pre-Ozurdex, EZ post-Ozurdex y cambio EZ). Evolución del Tipo de defecto en la EZ según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

Variable		Cantidad de HRP (pre-Ozurdex)			Sig ¹
IZ		Ausentes/Pocos	Numerosos	Total	
Pre	Completa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
	Interrumpida	2 (4,7%)	1 (2,5%)	3 (3,6%)	
	Indetectable	41 (95,3%)	39 (97,5%)	80 (96,4%)	
Post	Completa	2 (4,7%)	2 (5,0%)	4 (4,8%)	0,751
	Interrumpida	4 (9,3%)	2 (5,0%)	6 (7,2%)	
	Indetectable	37 (86,0%)	36 (90,0%)	73 (88,0%)	
Cambio	Empeoram.	1 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0,498
	Sin cambio	37 (86,0%)	37 (92,5%)	74 (89,2%)	
	Mejoría	5 (11,6%)	3 (7,5%)	8 (9,6%)	
Sig ²		0,311	0,317	0,180	

¹ Prueba Chi-cuadrado. ² Prueba de homogeneidad marginal

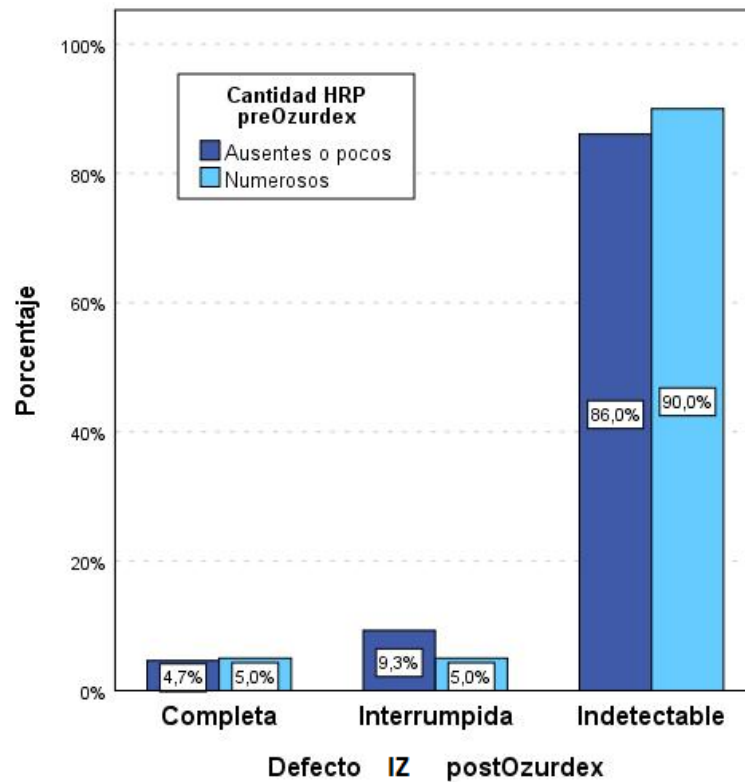
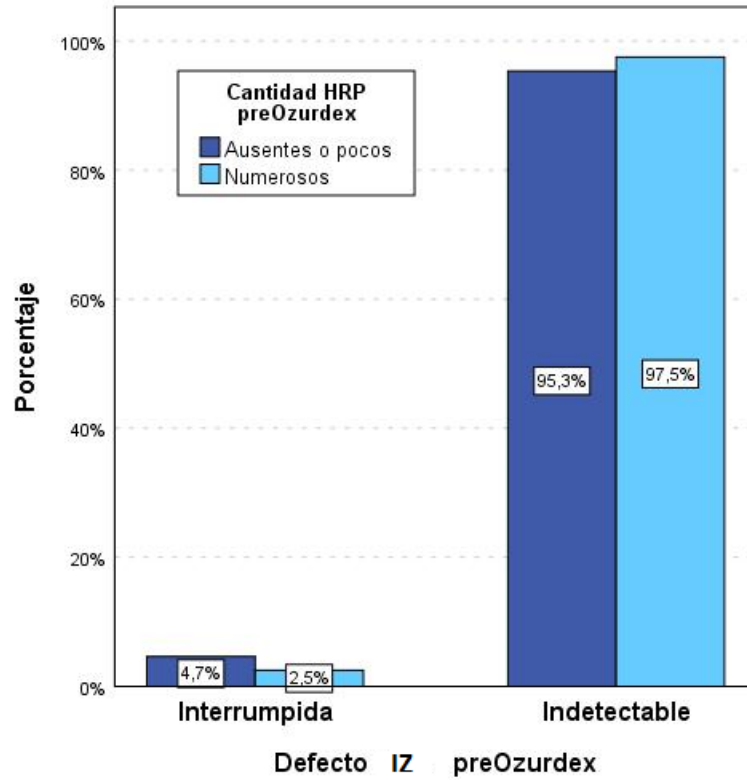
Tabla 52. Evolución del Tipo de defecto en la IZ según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

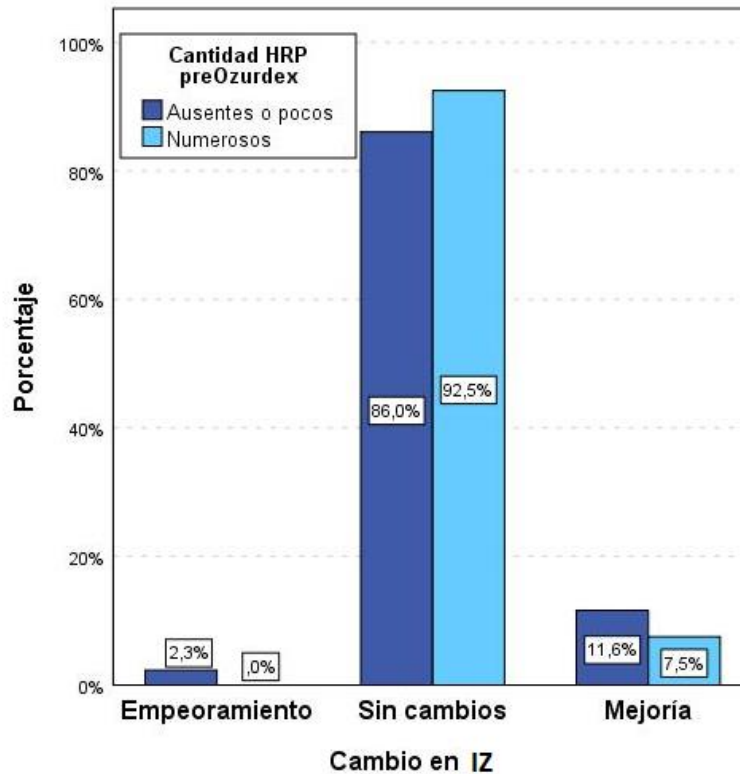
Son semejantes y muy mayoritarios los “Indetectable” iniciales de los dos grupos según HRP pre-tratamiento (hay una diferencia de un 2,2%); son muy semejantes los porcentajes finales (en los que sigue destacando los “Indetectable”) y, por último, son muy semejantes los porcentajes de Cambio.

De acuerdo con las pruebas Chi-cuadrado, en ninguno de los tres casos hay diferencias significativas entre los dos grupos de Cantidad de HRP-pre.

Al analizar la evolución en cada grupo y en el total, se observa que, en los tres casos la mejora ha sido muy escasa: en el grupo de “Ausentes/Pocos” solo han mejorado 5 casos (el 11,6%) y en el grupo “Numerosos” han mejorado 3 casos (el 7,5%); en total han mejorado 8 casos (un 9,6%).

En las respectivas pruebas no se han obtenido diferencias significativas; por lo que se puede afirmar que la mejora del defecto IZ en los grupos y el global no ha sido estadísticamente significativa.





Gráfica 38 (Conjunto IZ pre-Ozurdex, IZ post-Ozurdex, cambio IZ). Evolución del Tipo de defecto en la IZ según la cantidad de HRP pre-tratamiento.

17 Correlación entre las características basales y la agudeza visual basal

A continuación, se analiza la asociación entre los factores pre-Ozurdex® y la MAVC decimal pre-Ozurdex®. En el caso de factores cuantitativos se empleará el coeficiente de correlación lineal de Pearson acompañado de gráficos de dispersión, mientras que en el caso de factores cualitativos se realizarán pruebas de comparaciones de medias y se acompañarán de gráficos de barras de error.

17.1 Cuantitativas

Se analiza la asociación entre la MAVC basal y las características basales: CRT, Defecto cuantitativo MLE, Defecto cuantitativo EZ y Defecto cuantitativo IZ.

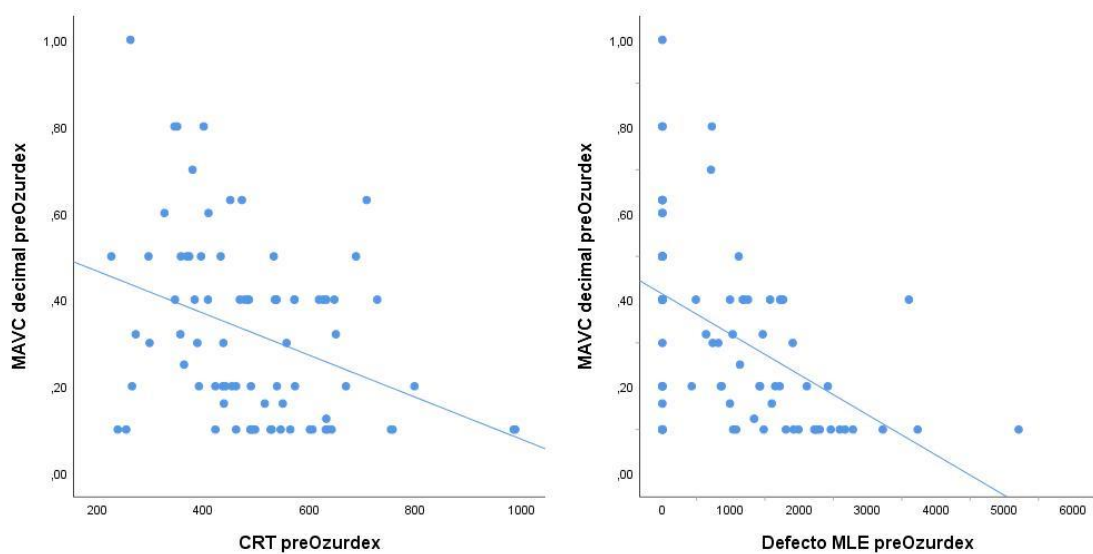
Variable	MAVC decimal pre-Ozurdex		
	n	Coficiente ¹	Sig.
CRT pre-Ozurdex	81	-0,355	0,001
Defecto MLE pre-Ozurdex	83	-0,496	<0,001
Defecto EZ pre-Ozurdex	83	-0,538	<0,001
Defecto IZ pre-Ozurdex	83	-0,324	0,003

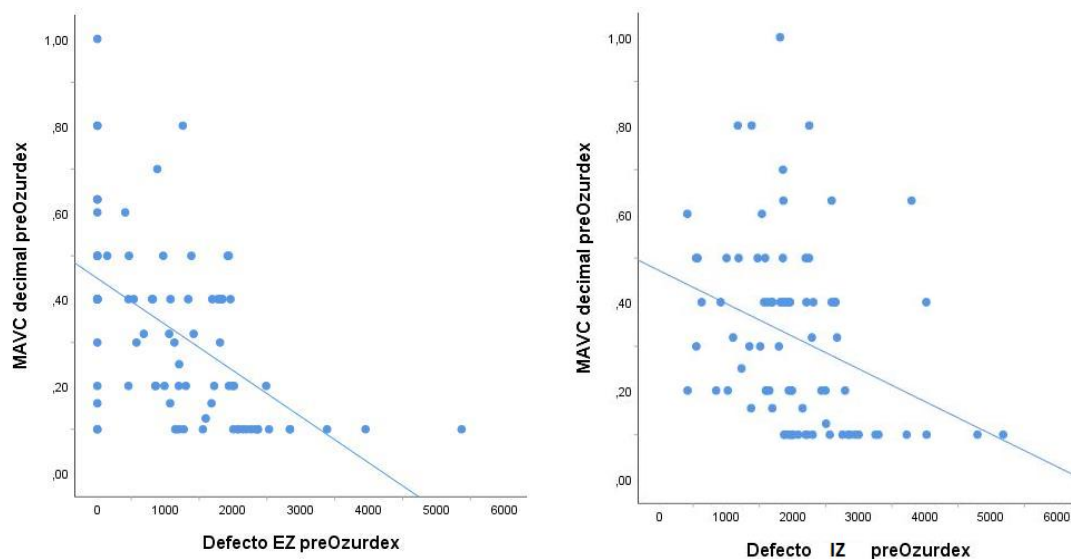
¹ Coficiente de correlación de Pearson

Tabla 53. Asociación de la MAVC pre-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cuantitativos.

La correlación que presentan las cuatro características anatómicas con la MAVC es inversa en todos los casos (al aumentar los valores de una variable, disminuyen los de la otra variable) y que puede ser considerada como de intensidad media (oscilan entre 0,324 del Defecto IZ y 0,538 del Defecto EZ).

Por otra parte, todas las correlaciones son estadísticamente significativas.





Gráfica 39 (Conjunto). Asociación de la MAVC pre-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cuantitativos.

17.2 Cualitativas

Se analiza la asociación entre la MAVC basal y las características estructurales basales: Tipo de defecto MLE, Tipo de defecto EZ, Tipo de defecto IZ, Cantidad de HRP, Localización de HRP, Presencia de IRF y Presencia de SRF.

Variable	MAVC decimal pre-Ozurdex	
	Media (Desv.tip.) [IC Media]	Sig ¹
Tipo de defecto MLE pre-Ozurdex		
Completa	0,45 (0,21) [0,35;0,55]	
Interrumpida	0,36 (0,22) [0,26;0,46]	<0,001 ¹
Indetectable	0,24 (0,16) [0,19;0,29]	
Tipo de defecto EZ pre-Ozurdex		
Completa	0,52 (0,17) [0,34;0,70]	
Interrumpida	0,44 (0,22) [0,35;0,53]	<0,001 ¹
Indetectable	0,23 (0,15) [0,19;0,28]	
Tipo de defecto IZ pre-Ozurdex		
Interrumpida	0,37 (0,06) [0,22;0,51]	
Indetectable	0,32 (0,21) [0,27;0,36]	0,689 ²
Cantidad de HRP pre-Ozurdex		
Ausentes/Pocos	0,38 (0,22) [0,31;0,45]	
Numerosos	0,25 (0,17) [0,20;0,31]	0,004 ²

Variable	MAVC decimal pre-Ozurdex	
Localización de HRP pre-Ozurdex		
Retina interna	0,35 (0,23) [0,27;0,43]	
Retina externa	0,30 (0,20) [0,05;0,55]	0,545 ¹
Retina interna y externa	0,30 (0,20) [0,23;0,36]	
Presencia de IRF pre-Ozurdex		
Ausente	0,54 (0,34) [0,11;0,97]	
Presente	0,31 (0,19) [0,26;0,35]	0,202 ²
Presencia de SRF pre-Ozurdex		
Ausente	0,33 (0,23) [0,27;0,40]	
Presente	0,30 (0,21) [0,24;0,36]	0,486 ²

¹ ANOVA 1 factor. ² Prueba t m. independientes

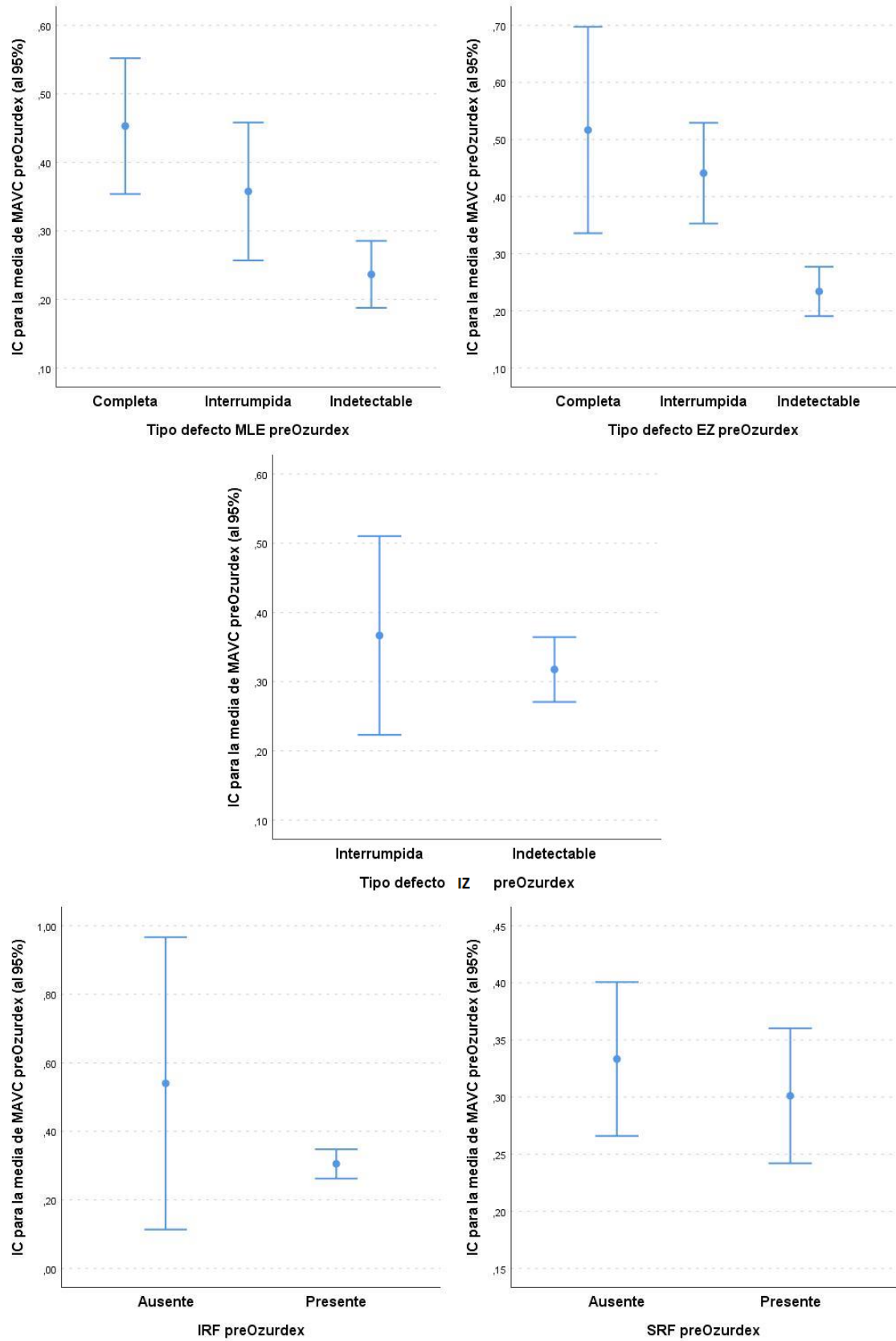
Tabla 54. Asociación de la MAVC pre-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cualitativos.

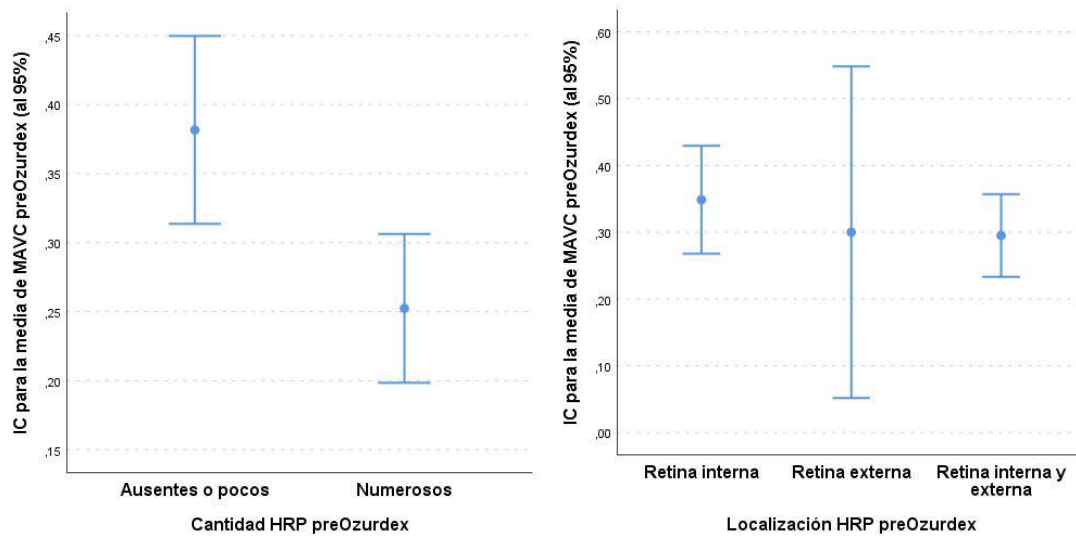
Atendiendo a las significaciones obtenidas, existe una asociación entre la MAVC basal y tres de las características anatómicas cualitativas basales: Tipo de defecto MLE, Tipo de defecto EZ, y Cantidad de HRP.

En el primero de los factores (Tipo de defecto MLE) se constata que el grupo “Indetectable” presenta una MAVC significativamente menor a la del grupo “Completa”. Respecto al segundo de los factores (Tipo de defecto EZ), se observa que el grupo “Indetectable” presenta una MAVC significativamente menor a la de los grupos “Interrumpida” y “Completa”. Y, por último, en relación al tercero de los factores (Cantidad HRP) los pacientes del grupo “Ausentes/Pocos” presentan una MAVC significativamente mayor a la de los del grupo “Numerosos”.

Los restantes factores no muestran una asociación significativa con la MAVC basal.

A continuación, se presentan los respectivos gráficos de barras de error, en los que se puede comprobar lo obtenido en el análisis numérico.





Gráfica 40 (Conjunto). Asociación de la MAVC pre-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cualitativos.

18 Correlación entre las características basales y la agudeza visual final

A continuación, se analiza la asociación entre los factores pre-Ozurdex® y la MAVC decimal post-Ozurdex®. En el caso de factores cuantitativos se empleará el coeficiente de correlación lineal de Pearson acompañado de gráficos de dispersión, mientras que en el caso de factores cualitativos se realizarán pruebas de comparaciones de medias y se acompañarán de gráficos de barras de error.

18.1 Cuantitativas

Se analiza la asociación entre la MAVC final y las características estructurales basales: CRT, Defecto cuantitativo MLE, Defecto cuantitativo EZ y Defecto cuantitativo IZ. Además, se estudia la asociación con la Edad y la MAVC basal.

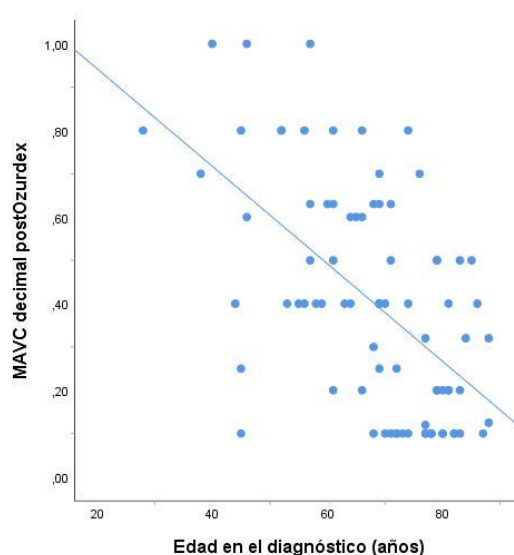
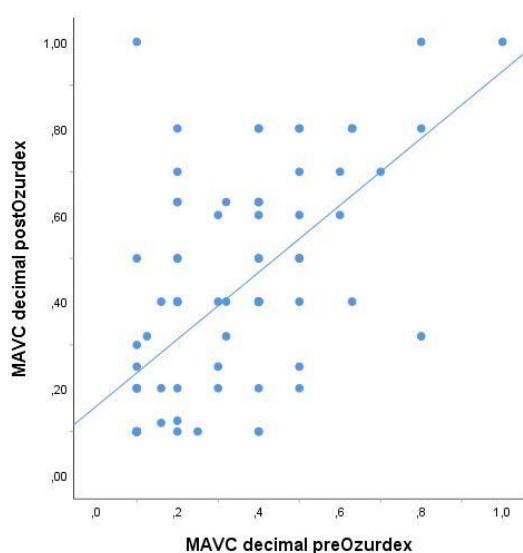
Variable	MAVC decimal post-Ozurdex		
	n	Coficiente ¹	Sig.
MAVC decimal pre-Ozurdex	83	0,616	<0,001
Edad	82	-0,569	<0,001
CRT pre-Ozurdex	81	-0,303	0,006
Defecto MLE pre-Ozurdex	83	-0,546	<0,001
Defecto EZ pre-Ozurdex	83	-0,475	<0,001
Defecto IZ pre-Ozurdex	83	-0,239	0,030

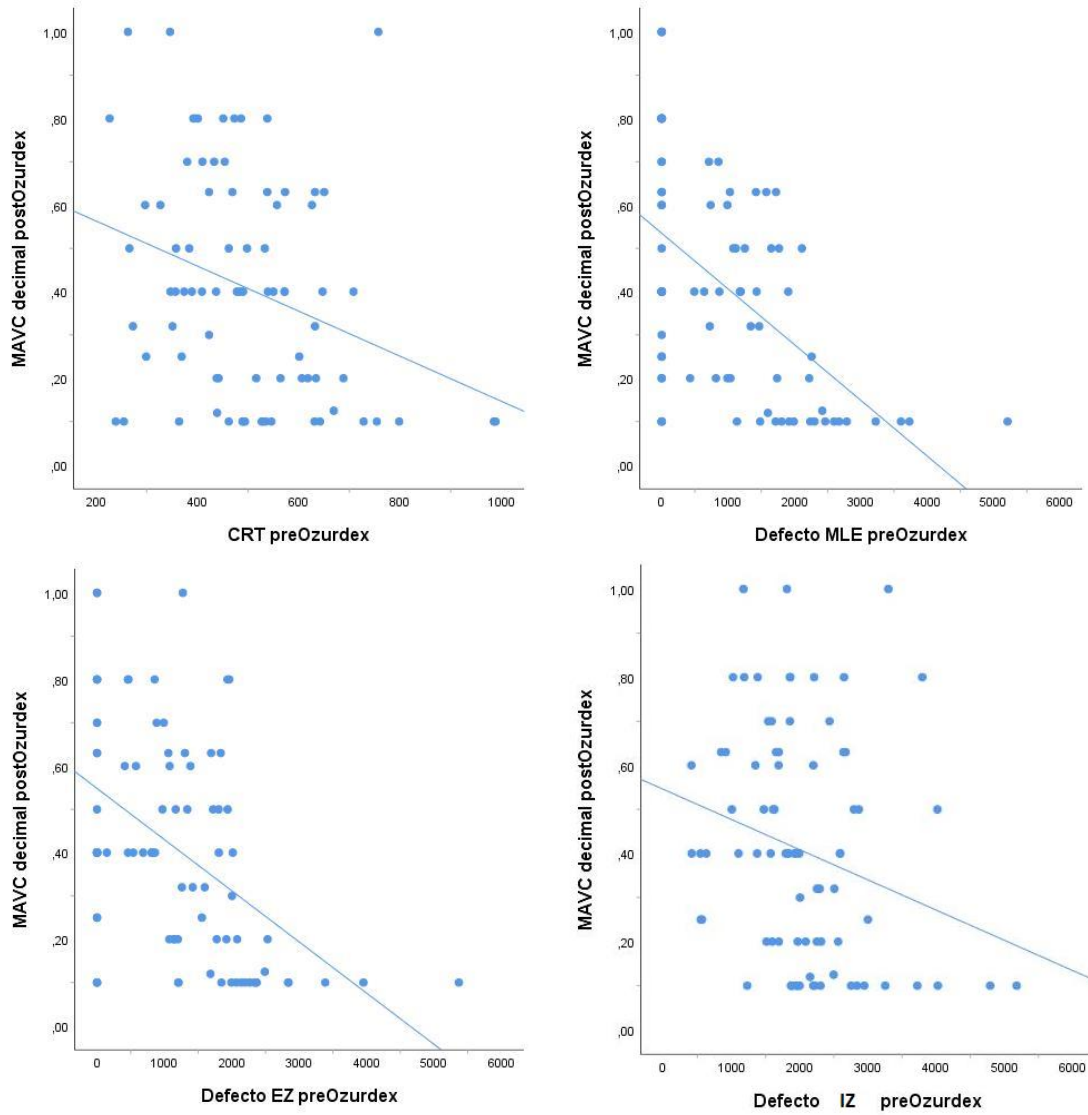
¹ Coeficiente de correlación de Pearson

Tabla 55. Asociación de la MAVC post-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cuantitativos.

La correlación que presentan cinco factores con la MAVC post-Ozurdex® es inversa (al aumentar los valores de una variable, disminuyen los de la otra variable) y puede ser considerada de intensidad media (oscilan entre 0,239 del Defecto IZ y 0,569 de la Edad). La correlación de un único factor con la MAVC post-Ozurdex® es directa, MAVC pre-Ozurdex® (al aumentar los valores de una variable, aumentan los de la otra), y de intensidad media-alta.

Por otra parte, todas las correlaciones son estadísticamente significativas.





Gráfica 41 (Conjunto). Asociación de la MAVC post-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cuantitativos.

18.2 Cualitativas

Se analiza la asociación entre la MAVC final y las características estructurales basales: Tipo de defecto MLE, Tipo de defecto EZ, Tipo de defecto IZ, Cantidad de HRP, Localización de HRP, Presencia de IRF y Presencia de SRF. Además, se estudia la asociación con el Tipo de OVR y Tipo de OVR según AGF.

Variable	MAVC decimal post-Ozurdex	
Tipo de defecto MLE pre-Ozurdex	Media (Desv.tip.) [IC Media]	Sig ¹
Completa	0,54 (0,25) [0,42;0,66]	
Interrumpida	0,50 (0,26) [0,38;0,62]	<0,001 ¹
Indetectable	0,29 (0,22) [0,23;0,36]	
Tipo de defecto EZ pre-Ozurdex		
Completa	0,52 (0,29) [0,21;0,82]	
Interrumpida	0,51 (0,24) [0,41;0,60]	0,014 ¹
Indetectable	0,34 (0,25) [0,27;0,41]	
Tipo de defecto IZ pre-Ozurdex		
Interrumpida	0,48 (0,28) [-0,22;1,19]	
Indetectable	0,40 (0,26) [0,34;0,46]	0,599 ²
Cantidad de HRP pre-Ozurdex		
Ausentes/Pocos	0,49 (0,26) [0,41;0,57]	
Numerosos	0,31 (0,23) [0,24;0,39]	0,002 ²
Localización de HRP pre-Ozurdex		
Retina interna	0,43 (0,27) [0,34;0,52]	
Retina externa	0,36 (0,23) [0,07;0,65]	0,689 ¹
Retina interna y externa	0,38 (0,26) [0,30;0,46]	
Presencia de IRF pre-Ozurdex		
Ausente	0,54 (0,27) [0,21;0,87]	
Presente	0,40 (0,26) [0,34;0,45]	0,221 ²
Presencia de SRF pre-Ozurdex		
Ausente	0,43 (0,27) [0,35;0,51]	
Presente	0,38 (0,24) [0,30;0,46]	0,387 ²
Tipo OVR		
OVCr	0,40 (0,28) [0,30;0,50]	
ORVR	0,41 (0,25) [0,34;0,48]	0,826 ²
Tipo OVR según AGF		
Isquémica	0,35 (0,23) [0,27;0,43]	
No isquémica	0,51 (0,28) [0,39;0,63]	0,031 ²

¹ ANOVA 1 factor. ² Prueba t m. independientes

Tabla 56. Asociación de la MAVC post-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cualitativos.

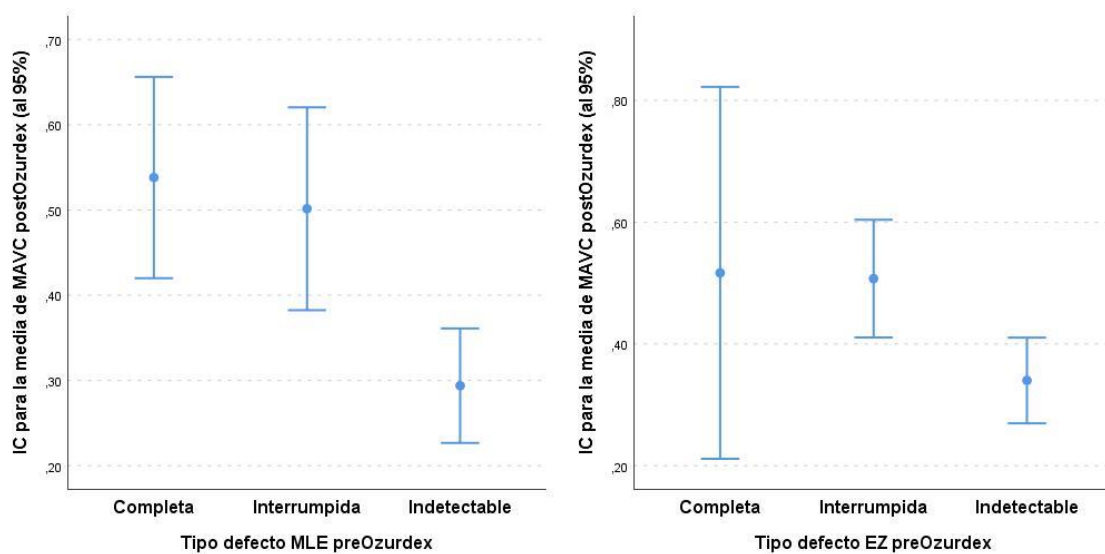
Atendiendo a las significaciones estadísticas obtenidas, hay una relación entre la MAVC post y cuatro de las características cualitativas basales: Tipo de defecto MLE, Tipo de defecto EZ, Cantidad de HRP y Tipo OVR según AGF.

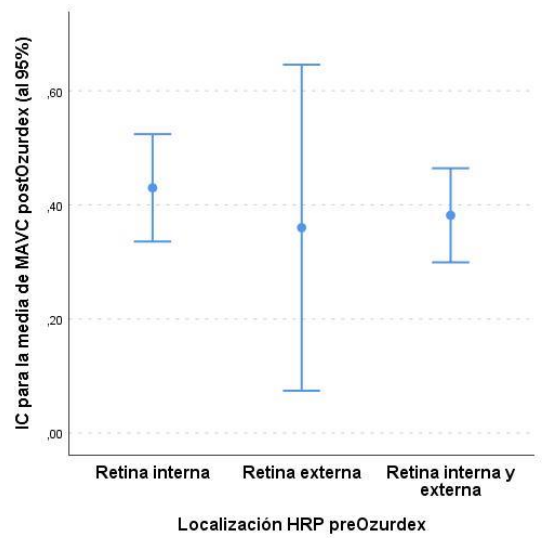
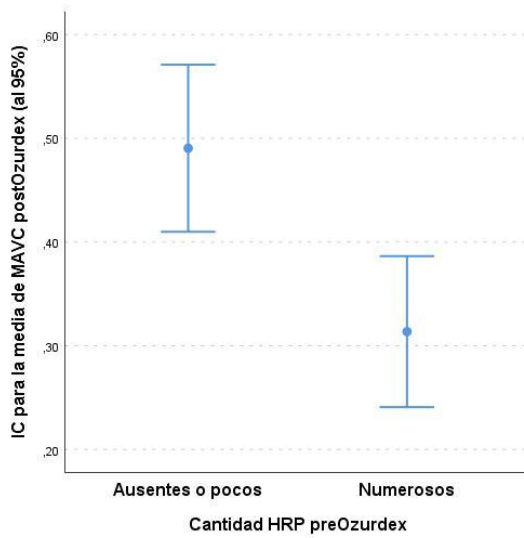
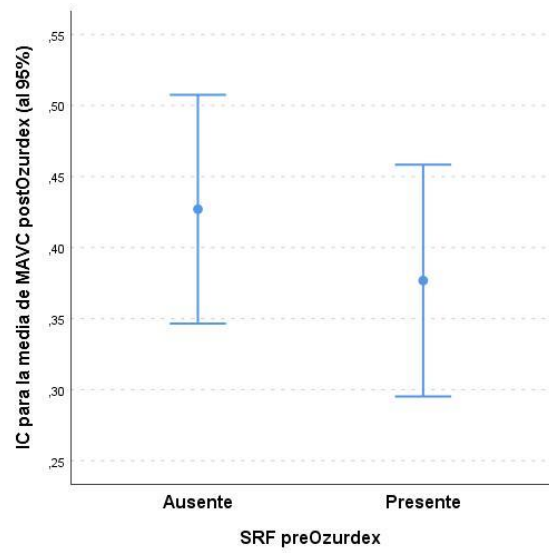
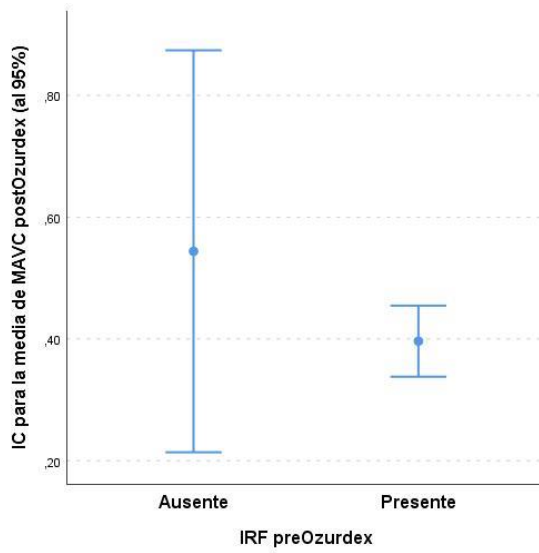
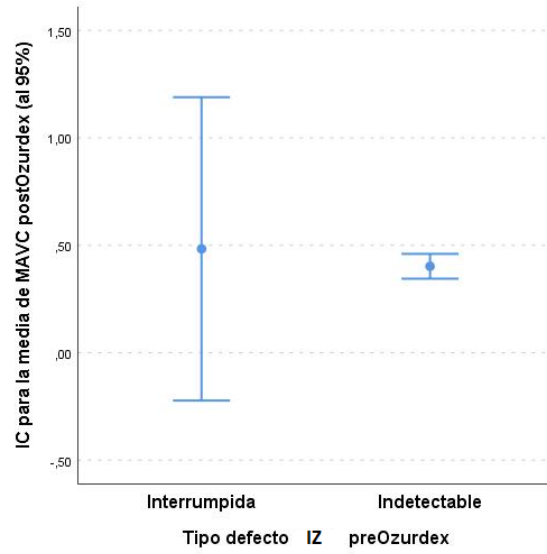
En el primero de los factores (Tipo de defecto MLE) se comprueba que en el grupo “Indetectable” presenta una MAVC significativamente menor a la de los otros dos grupos; en el segundo de los factores (Tipo de defecto EZ) se advierte que en el grupo “Indetectable” se

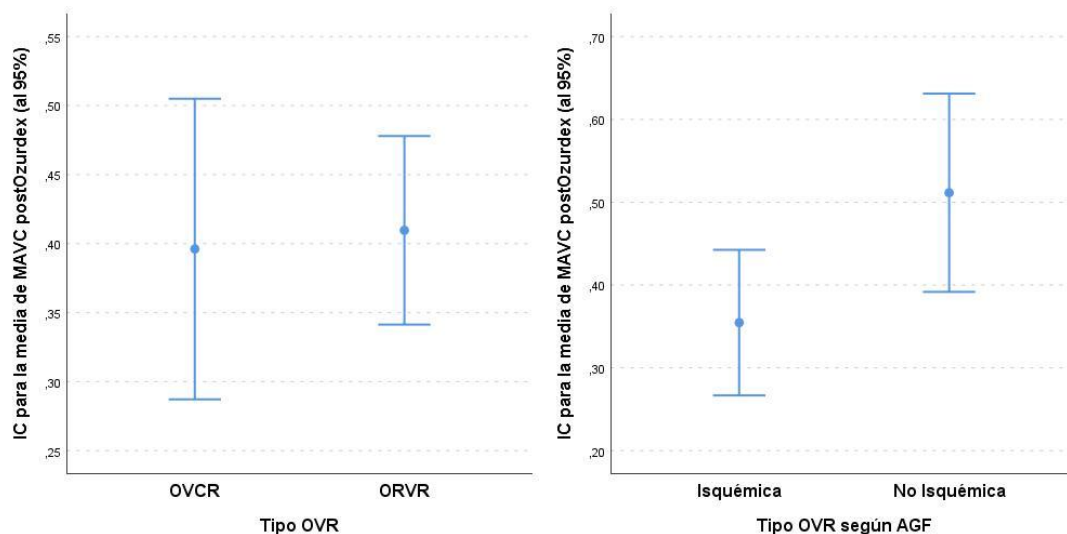
presenta una MAVC significativamente menor a la de los grupos “Interrumpida” y “Completa”; en el tercer factor (Cantidad de HRP) se comprueba que en el grupo “Ausentes/Pocos” se presenta una MAVC significativamente mayor a la del grupo “Numerosos”; por último, se comprueba que el grupo “No isquémica” presenta una MAVC post-Ozurdex® significativamente mayor que la del grupo “Isquémica”.

Los restantes factores no presentan una asociación significativa con la MAVC post-Ozurdex®.

A continuación, se muestran los respectivos gráficos de barras de error, en los que se puede comprobar lo obtenido en el análisis numérico.







Gráfica 42 (Conjunto). Asociación de la MAVC post-Ozurdex® con factores pre-Ozurdex® cualitativos.

Para evaluar el papel predictivo de una serie de factores sobre determinadas variables, se ha empleado la técnica de la regresión lineal múltiple.

Previo al análisis de regresión, se procedió a crear las correspondientes variables “dummy” para introducir las variables cualitativas con más de dos categorías. En todas ellas se tomó como grupo de referencia el de “Indetectable”.

A continuación, se presenta un primer modelo de regresión lineal múltiple en el que se introdujeron todos los factores valorables en la visita pre-Ozurdex®: Edad, MAVC, CRT, Defecto cuantitativo de MLE, Defecto cuantitativo de EZ, Defecto cuantitativo de IZ, Tipo de defecto de MLE, Tipo de defecto de EZ, Tipo de defecto IZ, Cantidad de HRP, Localización de HRP, Tipo de OVR, Tipo de OVR según AGF, Presencia de IRF y Presencia de SRF.

Variable	Categoría/Incremento	Coefficiente (IC 95%) ¹	Sig.
Edad	Incremento de un año	-0,010 (-0,014; -0,005)	<0,001*
MAVC pre-Ozurdex	Incremento 0,1 decimal	0,565 (0,245; 0,885)	0,001*
CRT pre-Ozurdex	Incremento 100 µm	0,000002 (-0,000003; 0,000007)	0,353
Defecto MLE pre-Ozurdex	Incremento 100µm	-0,000001 (-0,000002; -0,000001)	0,041*
Defecto EZ pre-Ozurdex	Incremento 100µm	0,000000 (-0,000001; 0,000001)	0,959
Defecto IZ pre-Ozurdex	Incremento 100µm	0,0000002 (-0,0000005; 0,0000009)	0,614
Tipo de Def. MLE pre-Ozurd.	Interrump. vs Indetect.	-0,069 (-0,331; 0,194)	0,598
	Completa vs Indetect.	-0,133 (-0,452; 0,187)	0,403
Tipo de Def. EZ pre-Ozurd.	Interrump. vs Indetect.	-0,118 (-0,350; 0,115)	0,310
	Completa vs Indetect.	0,074 (-0,280; 0,429)	0,671
Tipo de Def. IZ pre-Ozurd.	Interrump. vs Indetect.	-0,041 (-0,286; 0,205)	0,737
Cantidad HRP pre-Ozurdex	Ausentes/Pocos vs Numerosos	-0,037 (-0,168; 0,095)	0,572
Localización HRP pre-Ozurd.	Retina ext. vs Ret. Int/ext.	-0,229 (-0,482; 0,025)	0,075
	Retina int. vs Ret. Int/ext.	-0,029 (-0,137; 0,080)	0,590
Tipo OVR	OVCr vs ORVR	-0,094 (-0,228; 0,041)	0,165
Tipo OVR según AGF	Isquémica vs No isquémica	0,065 (-0,047; 0,177)	0,245
Presencia IRF pre-Ozurdex	Ausente vs Presente	-0,276 (-0,517; -0,035)	0,026*
Presencia SRF pre-Ozurdex	Ausente vs Presente	-0,037 (-0,150; 0,076)	0,509

Tabla 57. Modelo de regresión lineal múltiple para la MAVC decimal post-Ozurdex®.

El modelo obtenido presenta un coeficiente de determinación ajustado de 0,685; es decir, el modelo permite explicar el 68,5% de la variabilidad del MAVC post-Ozurdex®.

Son cuatro los factores que tienen una relación significativa con la MAVC post-Ozurdex®, Edad, MAVC pre-Ozurdex®, Defecto cuantitativo MLE pre-Ozurdex® y Presencia IRF pre-Ozurdex®.

También se presenta un segundo modelo para predecir la MAVC decimal post-Ozurdex®, a partir de las variables pre-Ozurdex® con significación estadística en los análisis bivariantes: Edad, MAVC decimal, CRT, Defecto cuantitativo de MLE, Defecto cuantitativo de EZ, Defecto cuantitativo IZ, Tipo de defecto MLE, Tipo de defecto EZ, Cantidad HRP y Tipo de OVR según AGF.

Variable	Categoría/Incremento	Coefficiente (IC 95%) ¹	Sig.
Edad	Incremento de un año	-0,009 (-0,013; -0,004)	<0,001*
MAVC pre-Ozurdex®	Incremento 0,1 decimal	0,676 (0,365; 0,986)	<0,001*
CRT pre-Ozurdex®	Incremento 100 µm	-0,00000004 (-0,0000004; 0,0000004)	0,984
Defecto MLE pre-Ozurdex®	Incremento 100µm	-0,00000005 (-0,0000002; 0,0000006)	0,370
Defecto EZ pre-Ozurdex®	Incremento 100µm	-0,00000001 (-0,0000001; 0,0000009)	0,792
Defecto IZ pre-Ozurdex®	Incremento 100µm	0,00000004 (-0,00000003; 0,0000001)	0,262
Tipo de Def. MLE pre-Ozurdex	Interrump. vs Indetect.	0,084 (-0,148; 0,315)	0,469
	Completa vs Indetect.	0,081 (-0,184; 0,346)	0,541
Tipo de Def. EZ pre-Ozurdex®	Interrump. vs Indetect.	-0,179 (-0,401; 0,044)	0,112
	Completa vs Indetect.	-0,090 (-0,402; 0,221)	0,561
Cantidad HRP pre-Ozurdex®	Ausentes/Pocos vs Numerosos	-0,018 (-0,140; 0,104)	0,772
Tipo OVR según AGF	Isquémica vs No isquémica	0,034 (-0,074; 0,142)	0,526

Tabla 58. Otro modelo de regresión lineal múltiple para la MAVC decimal post-Ozurdex®.

El modelo obtenido presenta un coeficiente de determinación ajustado de 0,647; es decir, permite explicar el 64,7% de la variabilidad del MAVC post-Ozurdex®.

En esta ocasión se comprueba que solamente dos de los factores tienen una influencia significativa: Edad y la MAVC basal.

19 Análisis de la repetibilidad en las evaluaciones

Se presenta el estudio de repetibilidad en la evaluación de los diversos factores medidos en esta investigación. Por un lado, la repetibilidad intra-evaluador (cada evaluador ha realizado dos mediciones del mismo factor en los mismos pacientes) y, por otro lado, la repetibilidad inter-evaluador (dos evaluadores que han medido en los mismos pacientes los mismos factores).

En las variables cuantitativas, se empleó el coeficiente de correlación entre rangos de Spearman y resultó una repetibilidad intra-evaluador de 0,80-0,88, mientras que la repetibilidad inter-evaluador fue de 0,79-0,87. Para las variables cualitativas se analizó el coeficiente de correlación intraclase cuyo valor osciló entre 0,65 y 0,84 en la repetibilidad intra-evaluador –sido el menor valor el correspondiente a la cantidad de HRP-, y entre 0,63 y

0,93 la repetibilidad inter-evaluador–de nuevo el menor valor se relacionó con la cantidad de HRP-.

DISCUSIÓN

11.DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos con este trabajo de investigación han cumplido los objetivos que se plantearon. Se ha observado en pacientes con EM por OVR, que la aplicación del implante intravítreo de dexametasona tiene beneficios en cuanto a la MAVC y en los defectos microestructurales observables en imágenes de SD-OCT. También que existe una relación entre estos detalles microestructurales y la función visual.

La tomografía de coherencia óptica es una herramienta fundamental en la práctica clínica, que ha revolucionado las pruebas de imagen en el campo de la oftalmología, haciéndose indispensable en el diagnóstico, seguimiento y en la toma de decisiones terapéuticas de ciertas enfermedades retinianas. Con el análisis detallado de las imágenes de SD-OCT, aumentarán los conocimientos en esta patología para optimizar su manejo terapéutico y los resultados.

A partir de los datos obtenidos, se procede a su interpretación.

11.1. *Discusión sobre las características de la población a estudio y de esas características según la cantidad basal de HRP*

La muestra está formada por pacientes con EM por OVR (ORVR o OVCR), confirmado por imágenes de SD-OCT, y con repercusión clínica constatada mediante evaluación de MAVC. Por lo tanto, eran pacientes con evidente necesidad de terapia intravítrea.

El diseño del estudio, no probabilístico, nos permitió reclutar retrospectivamente a todos los pacientes que fueron tratados con el implante intravítreo de dexametasona en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, bajo el supuesto de que cumplieran los criterios de selección. El período de reclutamiento duró 48 meses, y no hubo interrupciones en la selección, con los que se evitaron algunos sesgos.

Todos los pacientes cumplían los criterios diagnósticos establecidos, y la calidad de imagen para la exhaustiva evaluación de las imágenes de SD-OCT fue el principal criterio establecido para la inclusión de los sujetos.

La muestra está formada por 83 ojos de 83 pacientes, todos ellos de raza caucásica, con una edad media de 68,04 años. La mayoría de los pacientes tienen entre 65 y 85 años, y sólo hay un caso de 28 años que consideramos como atípico. Este aspecto coincide con la literatura, según la cual uno de los factores de riesgo más importantes es la edad por encima de los 65 años (6) (SERV 2015).

La proporción hombres/mujeres en la muestra es de un 60,2% de hombres frente a un 39,8% de mujeres, lo que difiere de la distribución por sexos encontrada en la bibliografía de OVR, según la cual la OVR suele afectar por igual a ambos sexos (6) (SERV 2015).

En nuestro estudio la oclusión casi afecta por igual a ambos ojos, ligeramente más al derecho (51,8%), y coincidiendo con lo publicado, el tipo ORVR es el más habitual (67,5%). En cambio, se ha descrito una proporción de ORVR hasta cinco veces mayor con respecto a OVCR (1) (Ip 2018), que no se refleja en nuestra muestra, en la que el 67,5% son ORVR y 32,5% OVCR.

Decidimos analizar la variable HTA, por ser uno de los factores sistémicos de riesgo más importantes por encima de los 65 años de edad; y la dislipemia, por ser uno de los principales factores predisponentes en pacientes con una edad inferior a 50 años.

En la muestra, el 56,7% de los pacientes padecen HTA y el 37,3% dislipemia. Se ha descrito una prevalencia del 65% de HTA en pacientes con OVR (2) (Ho 2016), valor al que se aproxima la proporción de nuestra muestra.

Como hemos comentado, observamos un caso de 28 años, paciente que padece dislipemia e HTA. Además, tiene otros factores de riesgo que se han asociado con OVR como ingesta de anticonceptivos orales (6) (SERV 2015) e hipercoagulabilidad (4) (Up to date 2017), factores de riesgo cuya presencia fue desconocida hasta el momento del evento oclusivo.

En su mayoría estudiamos pacientes con EM con sintomatología moderada-severa, con MAVC media de 0,32 decimal y CRT medio 498,4 μm . En todos ellos estaba indicada como actitud terapéutica una terapia intravítrea, que fue establecida en la primera visita de nuestro estudio, y por norma general un mes antes del momento de la administración. Todos los

pacientes incluidos tienen CRT superior a 300 μm , según la medida automatizada que proporciona el equipo de SD-OCT; y el 53,8% presentan signos de isquemia retiniana.

El 77,5% no han sido tratados con anterioridad con fotocoagulación retiniana láser de la zona isquémica, y el 74,6% de los casos tampoco han sido tratados con anterioridad con la aplicación de inyecciones intravítreas. Solamente 15 casos (20,5%) sí han recibido el implante intravítreo de dexametasona. Estos valores se refieren a un total de 71 y 73 casos, en el resto los datos eran inciertos. Todos los pacientes estaban libres de tratamiento en los seis meses previos al reclutamiento de la muestra, y en caso de duda sobre el cumplimiento de esos seis meses de periodo ventana, se decidió la no inclusión.

También analizamos las características demográficas del grupo total de pacientes en función de la cantidad de HRP pre-tratamiento, variable dicotómica con la que dividimos la muestra en dos grupos, ausencia o presencia de pocos HRP, y presencia de numerosos HRP. En ambos grupos, se está ante un paciente de 65 y 70 años, mayoritariamente varón, hipertenso, con afectación tipo ORVR. No obstante, las diferencias de estas variables entre ambos grupos no fueron significativas. Estos resultados coinciden con los publicados por otros autores, que tampoco encuentran diferencias entre los dos grupos de HRP respecto a la edad, sexo, padecimiento de HTA y el tipo de OVR (95) (Chatziralli 2016).

11.2. Discusión sobre la agudeza visual, CRT, IRF y SRF, antes y después del tratamiento

El EM es el principal motivo de disminución visual en las OVR, tanto ORVR como OVCR, ya sean de tipo isquémico o no isquémico (2) (Ho 2016). No existen datos exactos sobre su incidencia por existir un tipo de EM leve, que en ocasiones puede pasar desapercibido. Se ha descrito la resolución del EM en 0-73% de OVCR isquémica, 30% de OVCR no isquémica, y 15% de ORVR a los 12-15 meses (64) (Coscas 2011) (139) (McIntosh 2010) (140) (Rogers 2010). En cambio, la presencia de EM se asocia a empobrecimiento visual por la desestructuración foveal, y por eso la existencia de EM precisa de una actuación eficaz y temprana. De hecho, diferir el inicio del tratamiento más de tres meses se relaciona con el desarrollo de EM refractario (33) (Moon 2017).

Los objetivos principales de cualquier tratamiento del EM por OVR son la mejoría de MAVC, resolución de IRF y de SRF, y recuperación de CRT y de la estructura fisiológica macular.

Mediante la medida de MAVC con la escala ETDRS y la obtención de imágenes maculares mediante el equipo SD-OCT, hemos podido constatar que estos objetivos han sido conseguidos con la aplicación del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®).

Por lo general, los pacientes presentaron una mejoría sintomática a los dos meses de tratamiento, con una diferencia estadísticamente significativa. Se registró una mejoría de MAVC decimal desde 0,32 a 0,41, es decir un aumento de MAVC de 0,09, a los dos meses desde el tratamiento.

Respecto al CRT, éste disminuyó 188 μm , desde 498,4 μm que fue el valor medio pre-tratamiento, hasta 310,4 μm medio post-tratamiento. Esta reducción fue estadísticamente significativa.

También se observó una mejoría significativa de IRF y SRF en imágenes de SD-OCT pasados dos meses desde la inyección. Pre-tratamiento, 78 pacientes presentaron IRF y post-tratamiento 30, lo que significa que en 48 pacientes (61,5%) se resolvió el IRF. Pre-tratamiento, 36 pacientes presentaron SRF y post-tratamiento en 12 de ellos, implicando una reabsorción de SRF en 24 pacientes (28,9%).

Estos beneficios han sido constatados en la mayoría de los estudios en los que se evalúa la eficacia del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®) como terapia de EM secundario a vasculopatías retinianas (1) (Ip 2018) (56) (Niro 2018).

El mecanismo por el que Ozurdex® produce estos efectos y el curso de esta acción no se conocen con exactitud. Ozurdex® podría influir en el comportamiento celular a través de una vía genómica –por la modulación de la transcripción y de procesos post-traduccionales de múltiples genes y proteínas (141) (Charmandari 2019) (142) (Zhou 2005) (143) (Schaaf 2002)- y de una vía no genómica (144) (Uckermann 2005).

De acuerdo con la literatura, la dexametasona inhibe mediadores inflamatorios involucrados en el desarrollo de EM, como IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF o prostaglandinas –factores que participan en la patogénesis de EM por OVR-. Otro efecto de la dexametasona intravítrea es la modulación de los movimientos de K⁺ y H₂O por la modificación de la expresión de los canales Kir4.1 de las células de Müller retinianas. Este efecto se registró en un modelo murino con ORVR, en tratamiento con dexametasona, en el que se objetivó una mayor expresión y mayor distribución espacial del canal Kir4.1 en las células de Müller retinianas (145) (Zhao 2011), y por consiguiente una mejoría en la homeostasis de fluidos retinianos.

11.3. Discusión sobre la cantidad de HRP antes y después del tratamiento

En nuestro estudio, en la cita pre-tratamiento el 48,2% del total de pacientes (n=40) presentaron numerosos HRP retinianos en las imágenes de SD-OCT, mientras que en el post-tratamiento lo hicieron el 26,5% (n=22). Dos meses después de la aplicación de Ozurdex®, en el 52,5% de los pacientes con numerosos HRP pre-tratamiento (n=21) se redujo la cantidad de HRP, y en el 3,6% de la totalidad, la cantidad de HRP fue en aumento. Tras realizar las pruebas correspondientes, comprobamos que Ozurdex® disminuye significativamente la cantidad de HRP.

Nuestros hallazgos coinciden con otras investigaciones en las que también se reduce la cantidad de HRP retinianos tras la aplicación del implante intravítreo de dexametasona. Este efecto se ha descrito en EM por OVR (93) (Hwang 2017) (95) (Chatziralli 2016) (113) (Veritti 2014) (146) (Coscas 2011), EMD (92) (Zur 2018) (93) (Hwang 2017) y EM uveítico (116) (Berasategui 2018).

También se ha constatado una reducción de la cantidad de HRP retinianos tras otras terapias -como antiVEGF o antiinflamatorios sistémicos-, y en otras patologías como EMD (87) (Lee 2018) (91) (Schreur 2018) (98) (Casciano 2016) (104) (Vujosevic 2016) o DMAE (78) (Lee 2016) (80) (Abri Aghdam 2015).

11.4. Discusión sobre la patogénesis inflamatoria de HRP retinianos

Se ha descrito la presencia de HRP en imágenes SD-OCT de patologías muy variadas – en la introducción- y el origen de esos HRP y la naturaleza de sus constituyentes moleculares todavía son desconocidos.

Las últimas publicaciones (72) (Agarwal 2019) (121) (Josifovska 2019) (109) (Tang 2019) (116) (Berasategui 2018) definen principalmente los siguientes orígenes de HRP: el **origen lipídico**, según el cual los HRP serían precursores de exudados duros, no siempre visibles oftalmoscópicamente, y resultado de la extravasación sanguínea por disfunción de la BHR; la **teoría inflamatoria**, por la que los HRP serían células de microglía activada; y **teoría degenerativa** siendo resultado de la degradación de fororreceptores o del EPR, por observarse HRP en las inmediaciones de las capas retinianas externas y del EPR. La información sobre estas teorías se detalla en la introducción de este trabajo.

A falta de nuevos estudios histopatológicos todas las teorías son plausibles, incluso sería posible la coexistencia de varios mecanismos patogénicos (109) (Tang 2019) (87) (Lee 2018).

Dados los resultados de nuestra investigación, defendemos el origen inflamatorio de los HRP retinianos. Para la defensa comentaremos los siguientes aspectos, comportamiento de los HRP en nuestro trabajo, protagonismo de la inflamación en el EM, morfología de los HRP en nuestras imágenes de SD-OCT y también hablaremos de la literatura previa.

Sobre el comportamiento de los HRP en nuestro trabajo, en la cita pre-tratamiento, el 48,2% del total de pacientes presentaron más de 20 HRP retinianos en las imágenes de SD-OCT, mientras que en el post-tratamiento lo hicieron el 26,5%. Esto significó una reducción estadísticamente significativa de la cantidad de HRP dos meses después de la aplicación de Ozurdex®, en concreto una reducción en el 52,5% de los casos que presentaban numerosos HRP en la visita basal (n=21). Además, esta regresión fue rápida, aproximadamente a la

semana –imagen de SD-OCT fuera del protocolo de este estudio- lo que sería menos plausible si el origen de esos HRP fuese lipídico.

Están demostrados los efectos antiinflamatorios del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®), que le convierten en una terapia aprobada para el EM por ORVR, EM por OVCR, EMD y EM secundario a uveítis no infecciosa (51) (Bonfiglio 2017). Pero, además, por esos efectos antiinflamatorios se ha empleado –fuera de indicación- como tratamiento de otras patologías inflamatorias como DMAE, síndrome de Irvine Gass, tumores retinianos vasoproliferativos, telangiectasias, enfermedad de Coats, maculopatía por radiación, retinitis pigmentosa y EM por cerclaje y vitrectomía (51) (Bonfiglio 2017).

Por la desaparición de HRP retinianos en imágenes de SD-OCT después de la administración de una terapia con potencia antiinflamatoria demostrada -Ozurdex®, y por la celeridad de esa desaparición –una semana tras la aplicación del implante-, sospechamos que los HRP retinianos en pacientes con EM por OVR sean células inflamatorias de microglía.

Recientes artículos describen la inflamación como uno de los elementos relevantes en el origen del EM por OVR (68) (Garweg 2017).

El EM por OVR -resultado del desequilibrio entre la extravasación de fluido por disfunción de BHR, y el drenaje de ese fluido- es multifactorial; y uno de los motivos, además del compromiso venoso originario, sería la oclusión de vasos de pequeño calibre por la activación de cascadas inflamatorias, como activación de integrinas, selectinas, moléculas de adhesión, activación y modificación del citoesqueleto de leucocitos–que aumenta su rigidez- y migración celular. Estos hechos junto a la producción de VEGF y proliferación endotelial secundaria; se conjugarían produciendo oclusiones en los plexos vasculares retinianos, principalmente del plexo vascular profundo. La oclusión de estos plexos limitaría la función de homeostasis de las células de Müller retinianas y llevaría al acúmulo de fluido tipo EM (68) (Garweg 2017).

Existen semejanzas morfológicas de nuestros HRP a los HRP inflamatorios de la literatura. Se trata de una evaluación subjetiva, pero en las imágenes de SD-OCT de los 83 pacientes que componen nuestro trabajo, tanto en las imágenes pre-tratamiento como en las imágenes post-tratamiento, observamos HRP retinianos como un punteado fino, hiperreflectivo –con una reflectividad igual o mayor al EPR- que suelen estar diseminados por todas las capas retinianas, aunque principalmente lo hacen en las capas retinianas internas. No observamos diferencias en su aspecto según la profundidad retiniana en la que se encuentran.

Si analizamos las imágenes de HRP de la literatura, los HRP retinianos pueden presentar distintos aspectos, con diferencias relativas al tamaño, y uno de los motivos podría ser la existencia de distintos orígenes de HRP.

Josifovska y cols. (121) (Josifovska 2019) mediante inmunohistoquímica, demuestran la correspondencia de HRP retinianos observables en SD-OCT y células inflamatorias y fagocíticas. Además, observan la reducción de HRP después de la vitrectomía. Presentan dos imágenes SD-OCT, pre-tratamiento y post-tratamiento (Fig.35).

Berasategui y cols. (116) (Berasategui 2018) analizan la presencia de HRP retinianos en pacientes con EM uveítico no infeccioso. Estos autores defienden la patogénesis inflamatoria, y describen los HRP inflamatorios como un punteado hiperreflectivo fino, de tamaño menor que el observado en otras condiciones como EMD. Además, estos autores presentan imágenes de SD-OCT de su trabajo (Fig.36).

Saito y cols. (117) (Saito 2013) estudian HRP en imágenes de SD-OCT en enfermedades inflamatorias del segmento posterior, en concreto toxoplasmosis, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes y retinitis post-traumática. En todos ellos observaron HRP en vítreo -coincidiendo con la infiltración vítrea celular-, así como en retina -donde mostraban un aspecto muy parecido a los HRP vítreos y coincidían con las regiones de retinitis-. También defienden el origen inflamatorio y adjuntan imágenes de su estudio (Fig.37).

Los HRP que observamos en las imágenes de SD-OCT obtenidas en nuestra muestra (Fig.38), son similares a las imágenes de Josifvaska y cols., Berasategui y cols., y Saito y cols., por

su localización predominante en capas retinianas internas, y por aspecto punteado especialmente fino.

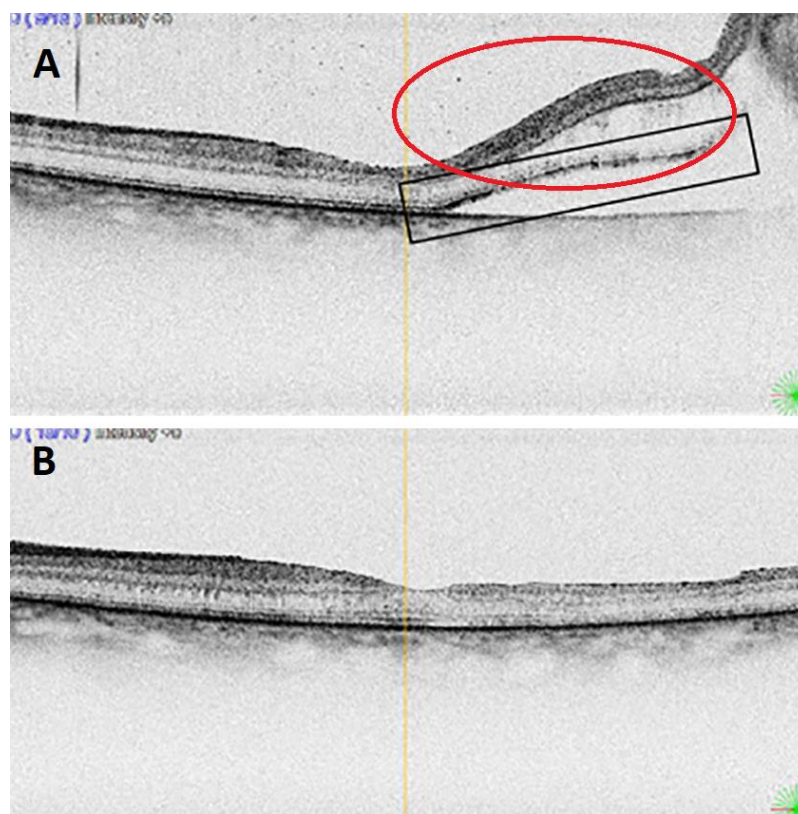


Fig35. Presencia de HRP retinianos antes y después de vitrectomía. Reducción de HRP en retina interna (círculo) y HRP en retina externa (rectángulo) (121) (Josifvska 2019)

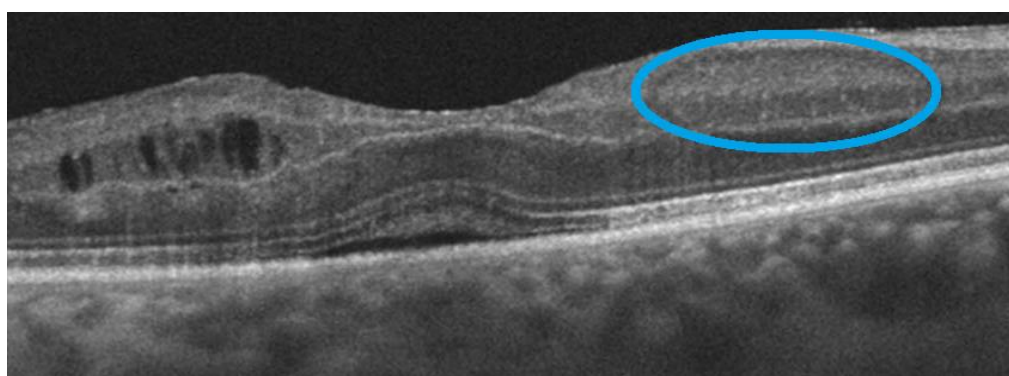


Fig 36. HRP inflamatorios en capas retinianas internas (círculo azul), en paciente con EM uveítico no infeccioso (116) (Berasategui 2018)

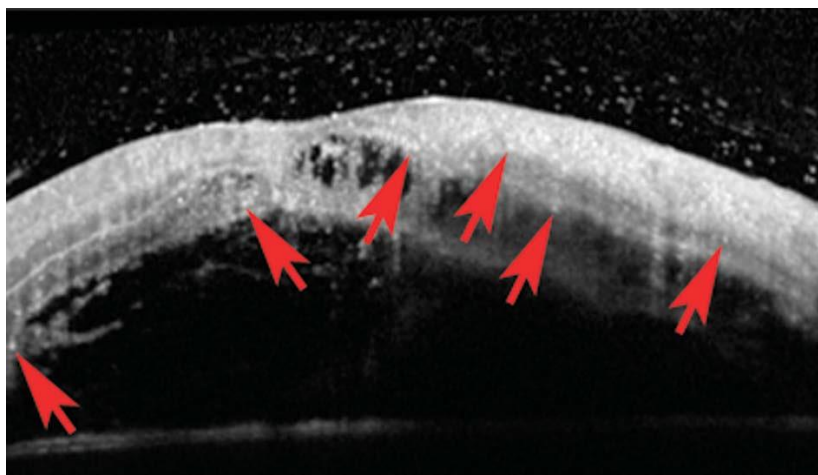


Fig. 37. Imagen SD-OCT de paciente con retinitis por toxoplasmosis. Las flechas señalan HRP inflamatorios que se localizan en las capas retinianas internas (117) (Saito 2013)

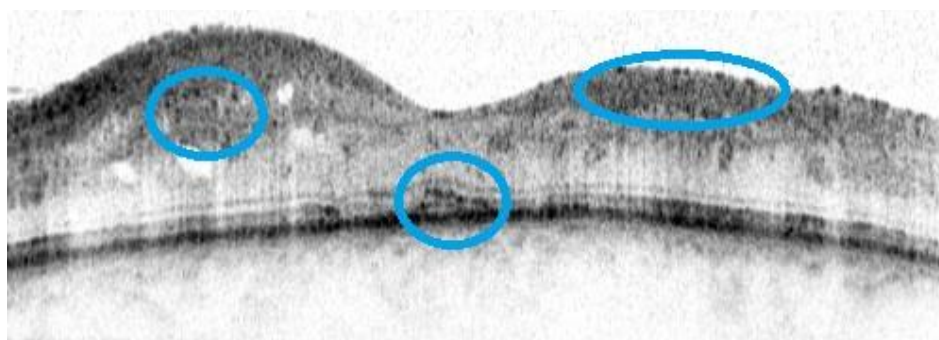


Fig. 38. Imagen SD-OCT de paciente con EM por OVR de nuestra investigación. Se observan HRP finos diseminados por todas las capas retinianas, todos ellos con aspecto similar (círculos azules).

Sobre la teoría lipídica, no observamos exudados duros en ninguno de los 83 pacientes que compone la muestra, ni observamos placas de HRP confluentes en las inmediaciones de CPE/CNE en imágenes de SD-OCT; no pudiendo descartar la correspondencia que defienden algunos autores. Ogino y cols. (115) (Ogino 2012) tampoco apreciaron exudados duros foveales en ningún caso de EM por OVR, justificándolo por la ausencia de capilares retinianos funcionales en el área foveal de esos pacientes –según la teoría lipídica los exudados duros y placas de HRP confluentes en CPE y CNE resultan de la absorción de agua y solutos-.

La literatura previa que defiende el origen inflamatorio de los HRP se detalla en la introducción. Como puede verse, la justificación del origen inflamatorio ha sido en varias ocasiones la reducción de la cantidad de HRP tras la administración de una terapia antiinflamatoria –como corticoides sistémicos, la administración del implante intravítreo de dexametasona o inyección de antiVEGF- (116) (Berasategui 2018) (147) (Schreur 2018) (93) (Hwang 2017) (113) (Veritti 2014) (83) (Coscas 2013); y en pacientes con diabetes mellitus la relación positiva que existe entre la cantidad de HRP y el mal control metabólico (97) (Korot 2016) (99) (De Benedetto 2014) (104) (Vujosevic 2013).

Resulta interesante el trabajo de Josifovska y cols. (121) (Josifovska 2019), mediante inmunohistoquímica demuestran la correspondencia de HRP retinianos observables en imágenes de SD-OCT y células inflamatorias y fagocíticas, en pacientes con DR regmatógeno tratados con vitrectomía y retinectomía de proliferación vítreo-retiniana. En la misma línea, Lee y cols. (87) (Lee 2018) observan una significativa relación entre la presencia de HRP en retina interna y mayores niveles de CD14s en humor acuoso -CD14 soluble, citocina liberada por células microglía y macrófagos- en pacientes con EMD, en comparación con controles (Fig.39). También es interesante el trabajo de Hwang y cols. (93) (Hwang 2017) que defiende en pacientes con EM por OVR que la cantidad basal de HRP es un factor predictivo de buena respuesta a Ozurdex® -considerando como tal la mejoría anatómica macular en imágenes de SD-OCT y la mejoría funcional en términos de MAVC- y la mala respuesta a bevacizumab, por el predominio de la inflamación frente a la elevación de VEGF en esos casos.



Fig.39. Imagen SD-OCT de paciente con EMD. Se observan HRP retinianos, predominantes en capas retinianas internas, cuyo nivel se relaciona significativamente con CD14 en humor acuoso. Aspecto muy similar al que observamos en nuestra investigación (87) (Lee 2018).

11.5. Discusión sobre la localización de HRP antes y después del tratamiento

En el presente estudio se clasifican los HRP retinianos –tal y como se describe en la metodología- en tres categorías: “HRP en capas retinianas internas”, “HRP en capas retinianas externas” y “HRP en capas retinianas internas y externas”. Según nuestra investigación la localización de HRP permanece constante después de la aplicación de Ozurdex®, y observamos mayoritariamente HRP diseminados por todas las capas retinianas, tanto antes como después del tratamiento.

La justificación para este comportamiento es que en humanos se ha descrito la localización de las células de microglía remanentes en las capas retinianas internas. También se ha informado su migración desde las capas retinianas internas –CFN y otras capas internas- hacia las capas retinianas externas después de su activación por citocinas proinflamatorias (148) (Zeng 2008) (149) (Rao 2003) (Fig.40). En la cita basal de nuestro estudio existe EM en todos los casos –por ser uno de los criterios de inclusión- lo que indica un proceso inflamatorio suficientemente avanzado. Este hecho explicaría la presencia de HRP en capas retinianas externas, además de la presencia de HRP en capas retinianas internas.

Creemos que la administración de una terapia antiinflamatoria como Ozurdex® paralizaría la migración de células inflamatorias de microglía, y justificaría la permanencia de HRP retinianos en la misma localización tras la inyección del implante. Este hecho se ha descrito en otra investigación (116) (Berasategui 2018). En tal investigación, en pacientes con EM uveítico no infeccioso, los autores describen la permanencia en la localización de HRP -en capas retinianas internas 45,8% pre-tratamiento y 47,5% post-tratamiento, y diseminados por todas las capas retinianas 50% pre-tratamiento y 47,7% pos-tratamiento- un mes después de la administración de un tratamiento antiinflamatorio como Ozurdex®, triamcinolona intravítrea o bien otros antiinflamatorios sistémicos. Los autores también justifican este hecho por el efecto antiinflamatorio de la terapia –mayoritariamente corticosteroides- que administraron en cada caso.

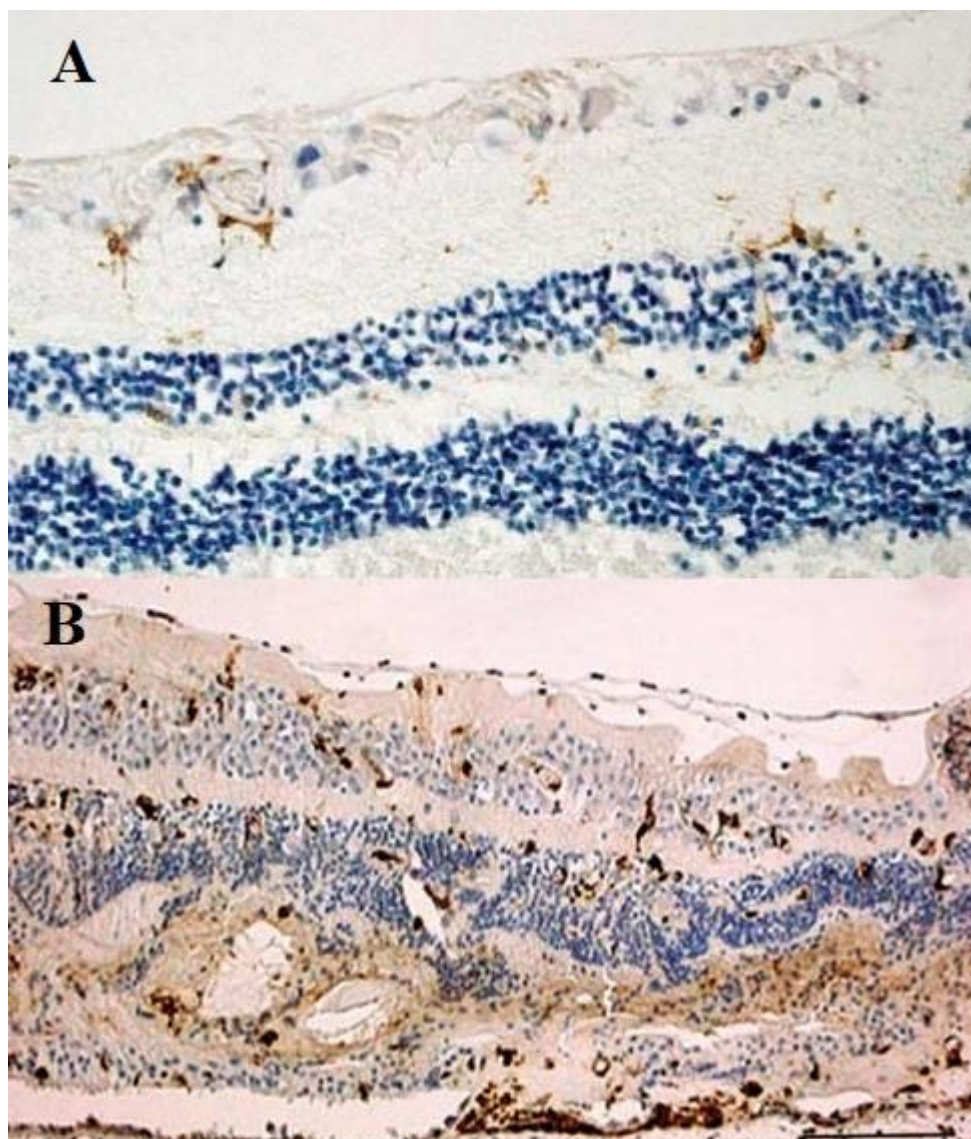


Fig.40. Imágenes de inmunohistoquímica de retina (Ac HLA-DR, color marrón). A) Paciente sano. Escasas células de microglía en capas retinianas internas, localización en parénquima y perivasculares. B) Paciente con EMD. Proliferación de células de microglía, y extensión hacia capas retinianas externas y espacio subretiniano (148) (Zeng 2008)

11.6. Discusión sobre los defectos -cuantitativos y cualitativos- de capas retinianas externas –MLE, EZ, IZ- antes y después del tratamiento

Estudio cuantitativo del defecto de capas retinianas.

En nuestra muestra, antes de recibir el tratamiento, el defecto medio de IZ (2.047,2 μm) fue mayor que el defecto de EZ (1.210,7 μm), y mayor que el defecto de MLE (1.007,5 μm). Después de recibir la terapia, el defecto medio de IZ (1.738,5) también fue mayor que el defecto de EZ (973,8 μm), y mayor que el defecto MLE (675,7 μm). En nuestro estudio, Ozurdex® mejora significativamente el defecto de interrupción de las tres capas retinianas -MLE, EZ, y IZ-, siendo esa resolución mayor en la MLE (331,9 μm) que en la IZ (308,7 μm) y que en la EZ (236,9 μm). Estos datos reflejarían una diferente susceptibilidad de las distintas capas retinianas. En el contexto del EM por OVR, IZ es la primera capa en afectarse, seguida de EZ y de la MLE, siendo esta última la más resistente. Además, la MLE es la primera que se recupera tras la aplicación del Ozurdex®.

El comportamiento de las capas retinianas externas que hemos observado coincide con el descrito por otros autores. Mitamura y cols. (150) (Mitamura 2013), tras realizar una revisión de la literatura, defienden la mayor susceptibilidad de la capa IZ, una mayor resistencia de la MLE, y la mayor capacidad de recuperación por parte de la MLE.

Estudio cualitativo del defecto de capas retinianas.

La variable “Tipo de defecto de capas retinianas externas”, tal y como ha sido detallado en el apartado “Material y Métodos”, muestra tres posibles categorías: “Completa”, “Interrumpida” e “Indetectable”. De acuerdo con nuestros resultados, la aplicación del implante intravítreo de dexametasona reduce significativamente el tipo de defecto de la MLE y EZ; pero no hemos observado una significativa recuperación de la IZ.

En nuestra muestra, Ozurdex® resolvió (parcial o totalmente) el defecto de la MLE en 31 casos. Estos 31 casos representan el 37,3% del total de pacientes (n=83) y el 49,2% de los pacientes que presentaban algún tipo de defecto en la MLE antes del tratamiento –“MLE interrumpida” o “MLE ausente”- (n=63). En la prueba correspondiente se obtiene una significación menor a 0,05.

Sobre el defecto de la EZ, en 23 pacientes dicha alteración pasó de “Indetectable” o “Interrumpida”, a “Completa” o “Interrumpida”, lo que representa el 27,7% del total de pacientes, y el 29,9% de los casos que presentaban algún tipo de defecto de la EZ antes del tratamiento (n=77). La significación fue menor a 0,05.

Solamente en ocho pacientes hubo una recuperación, parcial o completa, del tipo de defecto IZ, lo que representa el 9,6% de la muestra total, y también el 9,6% de los casos que tenían algún defecto de IZ antes del tratamiento, puesto que en condiciones basales los 83 casos presentaron algún tipo de defecto. No podemos afirmar que la intervención produce un cambio significativo, porque obtuvimos una significación mayor a 0,05.

Observaciones tras el estudio cuantitativo y cualitativo.

Vemos interesantes los datos que se derivan de nuestro estudio, según los cuales, el implante intravítreo de dexametasona tiene un efecto directo en la recuperación de la morfología fisiológica de las capas retinianas externas; en concreto, de la MLE y la EZ. Probablemente, se deba a sus propiedades antiedematosas y antiinflamatorias, existiendo este efecto incluso en pacientes con situación basal comprometida.

Son escasos los estudios sobre el efecto que tiene la dexametasona intravítrea sobre las capas retinianas externas. Uno de los más recientes y que emplea una metodología similar a la nuestra es el de Iacono y cols. (151) (Iacono 2017), que analiza el estado de las capas retinianas externas, antes y después de la aplicación de Ozurdex®, en pacientes con EMD recalcitrante. En el reclutamiento incluyó de forma consecutiva 18 ojos de 13 pacientes, y para el análisis del estado de las capas externas en imágenes de SD-OCT, categorizó esta variable en

tres estados: “Presente”, “Disruptivo” y “Ausente”. Sus resultados, al igual que los nuestros, reflejan la recuperación significativa del defecto cualitativo de la MLE y la EZ, pero lo hacen un año después del tratamiento. No describen la recuperación de las capas externas antes de esa cita, por no ser ese el objeto de su estudio.

En contraste con esa publicación, los porcentajes de recuperación que nosotros observamos en la MLE y EZ son mayores: 49,2% vs 22,2% en el caso de la MLE; 29,9% vs 16,7% para la EZ. Tres justificaciones encontramos para estos hechos. La primera sería el tamaño muestral, ya que la muestra de Iacono y cols. (18 ojos) es reducida, lo cual podría llevar a la obtención de estimaciones menos precisas. La segunda sería el perfil de los sujetos (EMD recalcitrante) que conlleva un compromiso clínico severo y una afectación crónica e irreversible del estado de las capas externas. El tercer motivo podría ser el momento del análisis post-tratamiento (un año frente a dos meses), una recuperación de capas externas a corto plazo podría seguirse de una nueva desestructuración por fibrosis y cicatrización. Por eso, añadiríamos a nuestro protocolo un análisis mediante imágenes de SD-OCT a largo plazo, por ejemplo, un año después de la aplicación del tratamiento.

11.7. Discusión sobre la correlación entre la cantidad basal de HRP y CRT, IRF, SRF

En nuestra investigación no encontramos ninguna asociación entre la cantidad de HRP retinianos pre-tratamiento y el CRT, ni en condiciones basales ni en la visita post-tratamiento. No obstante, en ambos momentos el CRT es mayor –aunque no significativamente- en el grupo con “Numerosos HRP”.

Después de la administración de Ozurdex®, en el grupo “Ausentes/Pocos HRP” hubo una reducción de 169,8 μm entre el CRT pre y post-Ozurdex®; mientras que en el grupo “Numerosos HRP” el descenso fue de 207,6 μm . Ambas reducciones del CRT (mayor en el grupo “Numerosos HRP”) fueron estadísticamente significativas.

Tampoco encontramos relación entre la cantidad de HRP retinianos pre-tratamiento, la presencia de IRF y SRF, ni antes ni después de la aplicación del implante intravítreo de dexametasona. Con Ozurdex® mejoró significativamente la presencia de SRF y de IRF en los dos grupos de HRP, y tanto en IRF como en SRF la proporción de mejoría fue menor en el grupo con “Numerosos HRP”.

Antes de la aplicación del tratamiento, el 95,3% de “Ausentes/Pocos HRP” y el 92,5% de “Numerosos HRP” presentaron IRF; después de la aplicación del tratamiento, el 37,2% de “Ausentes/Pocos HRP” y 35,0% de “Numerosos HRP” presentaron IRF; siendo el porcentaje de mejoría del IRF del 58,1% en el grupo “Ausentes/Pocos HRP” y del 57,5% en el de “Numerosos HRP”. Si se analizan estos datos, los porcentajes de presencia de IRF pre-tratamiento, IRF post-tratamiento y de mejoría son muy semejantes en los dos grupos de HRP.

En condiciones basales, el 46,5% de los pacientes del grupo “Ausentes/Pocos HRP” y el 40,0% del grupo de “Numerosos HRP” presentaron SRF. Tras el Ozurdex®, el 9,3% del grupo “Ausentes/Pocos HRP” y el 22,5% del grupo “Numerosos HRP” presentaron SRF. El porcentaje de mejoría fue del 37,2% en el grupo “Ausentes/Pocos HRP” y del 20% en el de “Numerosos HRP”. Los porcentajes de presencia de SRF pre-tratamiento, SRF post-tratamiento y de mejoría, son similares en ambos grupos de HRP.

Recientemente, se ha publicado un trabajo sobre la potencial relación entre la cantidad de HRP y determinados defectos estructurales retinianos en pacientes con EMD y EM por ORVR en tratamiento con Ranibizumab® intravítreo u Ozurdex®(95) (Chatziralli 2016). En el análisis de imágenes de SD-OCT se registró la cantidad de HRP mediante recuento directo y los resultados reflejan una asociación significativa entre la cantidad de HRP y el CRT, presencia de IRF, de SRF.

Teniendo en cuenta la literatura previa, no esperábamos nuestros resultados. Antes de obtenerlos preveíamos que, en pacientes con EM por OVR, los defectos estructurales en imágenes de SD-OCT –CRT, IRF, SRF- serían el reflejo del daño de la BHR interna característico de las vasculopatías, el cual produciría una extravasación de elementos sanguíneos, respuesta inflamatoria (concentración de células de microglía y observación de HRP retinianos), aparición de IRF por oclusión de plexos vasculares y disfunción de células de Müller, y engrosamiento del parénquima retiniano (engrosamiento de CRT). También habría un aumento de la osmolaridad vítreo-retiniana, que conduciría al desarrollo de SRF (111) (Mo 2017) (115) (Ogino 2012).

A partir de nuestros datos sospechamos que el origen de los HRP no se relaciona de manera primaria con la disfunción de la BHR, y sí con el estado inflamatorio.

En esta misma línea, resulta interesante el trabajo de Vujosevic y cols. (104) (Vujosevic 2013), que analizaron la cantidad de HRP en tres grupos de pacientes: sanos, diabéticos sin ningún signo de RD, y diabéticos con RD pero sin EM. Hicieron un recuento directo de HRP. Finalizada la fase de reclutamiento, ninguno de los pacientes presentaba signos tomográficos ni subclínicos de EM, ni tampoco exudados duros en la exploración funduscópica, por ser todos criterios de exclusión. Estos autores hallaron HRP en los tres grupos de pacientes, lo que indica la independencia entre los HRP y la presencia de edema retiniano, y observaron una cantidad de HRP significativamente superior en aquellos pacientes diabéticos que presentaban RD que en aquellos que no la mostraban, y aún mayor que en el grupo control. Algunos estudios han demostrado la contribución de la inflamación crónica en la disfunción de RD, así como la implicación de los mediadores inflamatorios en la progresión clínica de esta enfermedad, que nos reafirman en nuestra sospecha de la relación existente entre la aparición de HRP y el nivel inflamatorio.

11.8. Discusión sobre la correlación de la cantidad basal de HRP y el defecto – cuantitativo y cualitativo- de capas retinianas externas –MLE, EZ, IZ-

Estudio cuantitativo del defecto de capas retinianas.

En nuestra investigación observamos una asociación significativa entre la cantidad de HRP pre-tratamiento y el defecto cuantitativo de MLE, EZ, IZ, siendo dicho defecto siempre mayor en el grupo “Numerosos HRP”. Esta asociación existe antes y después de la administración del implante intravítreo de dexametasona. Pre-tratamiento, el defecto medio de capas retinianas externas fue 550,1 μm mayor en el grupo “Numerosos HRP” (550,6 μm para MLE, 555,1 μm para EZ y 544,7 μm para IZ) que en el grupo “Ausentes/Pocos HRP”. Post-tratamiento, el defecto medio de capas retinianas externas fue 599,3 μm mayor en el grupo “Numerosos HRP” (615,6 μm para MLE, 670,2 μm para EZ y 512,1 μm para IZ) que en el grupo “Ausentes/Pocos HRP”.

Tras la administración del implante intravítreo de dexametasona, solamente observamos una recuperación significativa del defecto de MLE, EZ, IZ en el grupo “Ausentes/Pocos HRP” (una reducción del defecto de MLE de 363,2 μm , de EZ de 292,4 μm , y de IZ 293,0). En presencia de numerosos HRP basales, Ozurdex® mejoró la estructura de las capas retinianas externas, si bien dicha mejoría no alcanzó niveles de significación estadística.

Creemos interesantes los resultados que hemos obtenido en este apartado. Así, sospechamos que el EM por OVR provoca, por sí mismo, un defecto en las capas retinianas externas (MLE, EZ, IZ), que aumenta significativamente si existen numerosos HRP retinianos en las imágenes SD-OCT. En pacientes con EM por OVR, las células de microglía activadas en el contexto inflamatorio –cuya representación en imágenes de SD-OCT suponemos que son los HRP retinianos- tienen un efecto tóxico directo e irreversible en la anatomía de las capas retinianas externas, que podría producirse en el momento de su llegada a dichas capas.

Rao y cols. (149) (Rao 2003), en un modelo murino con uveoretinitis autoinmune, registraron la toxicidad de las células de microglía después de su activación. Lo atribuyeron a la

secreción de peroxinitrito, uno de los agentes oxidantes más potentes con capacidad para dañar moléculas como DNA y proteínas. La activación de células de microglía produciría su migración hacia las capas retinianas externas, y la secreción de peroxinitrito, que provocaría la oxidación y el daño de las capas retinianas externas.

Estudio cualitativo del defecto de capas retinianas.

Mediante el análisis cualitativo, no hemos hallado asociación entre la cantidad basal de HRP y el defecto cualitativo de MLE, EZ o IZ, ni antes ni después de la administración del tratamiento.

Según el estudio cualitativo, la variable “Defecto de capas retinianas” se puede categorizar en tres estados: “Completo”, “Interrumpido” e “Indetectable”. Esta clasificación en tres modalidades sería la responsable de la homogenización de la información y pérdida de las pequeñas diferencias que realmente existen, tal y como hemos comprobado con el método cuantitativo. Como ejemplo, en los dos grupos de HRP, “Ausentes/Pocos” y “Numerosos”, así como en los tres análisis –MLE, EZ, y IZ-, el defecto pre-tratamiento mayoritario es “Indetectable”, con porcentajes muy similares en ambos grupos de HRP. En la cita post-tratamiento hay una ligera diferencia en los porcentajes finales. En el grupo “Ausentes/Pocos HRP”, el estado predominante de la MLE fue “Completa”, de EZ “Interrumpida” y “IZ” “Ausente”; mientras que en el grupo “Numerosos HRP” el estado predominante de MLE, EZ, IZ fue “Indetectable”. Consideramos que la semejanza que existe entre los porcentajes iniciales de ambos grupos, y la ligera diferencia que observamos en los porcentajes finales, hacen que las pruebas estadísticas correspondientes concluyan que no hay diferencias entre los dos grupos.

Después de la administración de Ozurdex®, en ambos grupos de HRP mejoró significativamente la MLE, en ninguno de los dos grupos alcanzó significación estadística la recuperación de IZ, mientras que EZ mejoró significativamente en ausencia de HRP. Estos resultados difieren ligeramente del método cuantitativo, y pensamos que el motivo también

podría ser la menor precisión del método cualitativo, que sería incapaz de detectar pequeños cambios estructurales tales como pequeñas recuperaciones de EZ.

11.9. Discusión de la correlación de las características estructurales basales de SD-OCT y la agudeza visual

Hemos analizado la correlación entre las características estructurales basales en imágenes de SD-OCT y la MAVC de dos modos, correlación entre características estructurales basales y MAVC basal, y correlación entre características estructurales basales y MAVC final.

En cuanto a las variables cuantitativas observables en imágenes basales de SD-OCT – CRT, Defecto cuantitativo de MLE, EZ, IZ-, existe una correlación inversa entre esas cuatro variables y MAVC, y esa relación existe tanto antes como después de la administración del implante intravítreo de dexametasona.

Sobre las variables cualitativas observables en imágenes basales de SD-OCT –Tipo de defecto MLE, EZ, IZ, Cantidad y Localización de HRP, Presencia de IRF y SRF- hemos obtenido unas correlaciones similares, entre esas variables basales cualitativas y la MAVC anterior y posterior a la administración del implante intravítreo de dexametasona. El Defecto cualitativo de la MLE, el Defecto cualitativo de EZ y la Cantidad de HRP, son los tres hallazgos que se relacionan con la MAVC basal, y con los resultados visuales post-Ozurdex. La similitud de resultados en los dos momentos de estudio, apoyarían la existencia de una relación entre esas variables.

Unas relaciones similares hallaron Chatziralli y cols. (95) (Chatziralli 2016) en su trabajo. Estos autores realizaron un estudio retrospectivo en el que estudiaron 39 casos con EM por ORVR, de los que 22 fueron tratados mediante la aplicación del implante intravítreo de dexametasona, y lo hicieron con un protocolo de estudio similar al nuestro –análisis de la cantidad y localización de HRP, y del defecto cualitativo de capas retinianas externas-. De acuerdo con sus conclusiones, podría existir una relación entre CRT, cantidad de HRP y Tipo de defecto de MLE y EZ basales, con la MAVC final.

Al igual que otros investigadores, hemos encontrado la relación entre la Edad, MAVC basal y el Tipo de OVR según AGF, con la MAVC post-Ozurdex (19) (Yiu 2020) (33) (Moon 2017) (95) (Chatziralli 2016) (112) (Kang 2014) (152) (Colin 2019).

No obstante, en nuestra investigación, en el estudio de los factores predictivos de resultados visuales –relación entre factores basales y MAVC final-, en los análisis de regresión múltiple, los resultados varían. Únicamente la Edad (relación inversa), la MAVC basal (relación directa), Defecto cuantitativo de MLE (relación inversa) y Presencia de IRF (relación inversa) tienen asociación con MAVC post-Ozurdex, al analizar conjuntamente la presencia de todos los factores basales; y la Edad (relación inversa) y la MAVC basal (relación directa), cuando se analizan los factores basales con $p < 0,05$ en los análisis bivariantes. Unos resultados similares recogieron Yiu y cols. (19) (Yiu 2020) en los que únicamente la Edad y la MAVC fueron factores significativos en los análisis finales.

La MLE resulta de las uniones adherens entre las células de Müller y los fotorreceptores. Tiene una función de barrera, su disrupción permitiría el paso de macromoléculas –como lipoproteínas fruto de la extravasación sanguínea por disfunción de la BHR- desde las capas retinianas internas hacia las capas externas, donde producirían daños estructurales y funcionales (109) (Tang 2019) (112) (Kang 2014). Además las células de Müller regulan el metabolismo neuronal y conducen el estímulo luminoso hacia los fotorreceptores (109) (Tang 2019). Éstas serían dos explicaciones de la relación entre el Defecto de MLE y la MAVC final.

Sobre la relación de la capa EZ y los resultados visuales, su disrupción se ha relacionado con el edema entre fotorreceptores –en disrupción aguda de EZ-, y con el edema crónico e isquemia –en disrupción persistente de EZ- (109) (Tang 2019). También se ha planteado su representación por la disrupción de MLE (109) (Tang 2019). Este hecho explicaría la falta de asociación entre EZ y MAVC que hemos obtenido en el modelo de regresión múltiple.

En la literatura médica la relación entre la presencia de HRP y la MAVC es controvertida. En cambio, en pacientes con EM por OVR la presencia de HRP podría ser un signo de mayor respuesta inflamatoria, de rotura de BHR interna, de gravedad y menor reversibilidad de la lesión. En resumen, en EM por OVR se ha descrito la presencia de HRP como un posible signo predictivo de peores resultados visuales (109) (Tang 2019) (111) (Mo 2017) (95) (Chatziralli 2016) (112) (Kang 2014).

Las células de microglía –con representación por HRP- podrían disminuir la MAVC de varias maneras. Así, un mecanismo puede ser la liberación de peroxinitrito, uno de los agentes con mayor potencia oxidativa y cuya secreción se ha descrito a nivel de las capas retinianas externas (149) (Rao 2003). Otro mecanismo puede ser la asociación con la desorganización de capas retinianas internas (DRIL), que se ha relacionado con la disminución visual (153) (Das 2018). No se ha determinado con exactitud el mecanismo anatómico ni patogénico por el que el DRIL afecta a la visión, se ha relacionado con el edema agudo, hemorragia y consecuente atrofia en capas internas, lesión axonal y pérdida de células bipolares (por superación del límite de elasticidad por el EM), y también de células amacrinas y horizontales. Estas lesiones impedirían la transmisión fisiológica de impulsos nerviosos desde los fotorreceptores hacia las células ganglionares (133) (Chan 2019) (153) (Das 2018) (154) (Pelosini 2011). No obstante, se han descrito otros efectos de las células de microglía como la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , interleuquina- β) apoptosis de pericitos, pérdida neuronal y producción de ciertas especies reactivas de oxígeno (ROS) (155) (Ding Graefes 2017).

Por tanto, **creemos que las características estructurales observables en imágenes de SD-OCT podrían explicar la pérdida visual en el EM por OVR**; sin embargo, no disponemos de una fórmula de biomarcadores de imagen que permita predecir los resultados visuales después de la aplicación del implante intraítreo de dexametasona.

Otros autores también han analizado los factores predictivos de resultados visuales en imágenes de SD-OCT, en pacientes con EM por OVR. En la introducción incluimos una tabla (Tabla 8) en la que figuran esas investigaciones, sus características principales (condición

patológica, tratamiento, número de sujetos y ojos que componen la muestra), así como los resultados que se han obtenido en cada una de ellas. Como hemos comentado, por la variabilidad de los tratamientos analizados, por las diferencias metodológicas que existen entre investigaciones –como las variables estudio seleccionadas y su categorización–, y por la calidad limitada de algunos sistemas de registro de datos, no existen resultados concluyentes sobre este tema. Por lo expuesto, vemos importante continuar la investigación en esta línea.

11.10 Discusión sobre la seguridad del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®)

El implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®) fue efectivo y seguro en el tratamiento del EM por OVR. No se produjeron efectos adversos graves en ninguno de los 83 pacientes que participaron en el estudio.

La PIO media pre-tratamiento fue de 16,59 (\pm 2,52) mmHg, siendo el valor mínimo de 10 mmHg y el máximo de 21 mmHg.

En la segunda visita de nuestra investigación, consulta post-tratamiento que se realiza a los dos meses desde la aplicación del implante, momento en el que se ha descrito que el mayor efecto del mismo y el riesgo de una elevación de la PIO es mayor (156) (Eter 2017), la PIO media fue 17,99 mmHg (\pm 4,89), siendo el valor mínimo fue 12 mmHg y el máximo de 40 mmHg.

Registramos una subida de la PIO con respecto al valor basal en el 34,94% de los pacientes (n=29). Este dato coincide con anteriores observaciones, según las cuales se producen picos tensionales en más del 20% de las administraciones (68) (Garweg 2017). La subida de la PIO fue superior a 10 mmHg en el 8,4% de los casos (n=7), siendo este dato inferior al que reflejan las últimas revisiones, esto es, una subida mayor a 10 mmHg en el 15,4%- 27,7% (51) (Bonfiglio 2017). El motivo de esta diferencia puede ser el perfil de los pacientes que reclutamos para la muestra, ya que descartamos aquellos pacientes con glaucoma, que estuviesen en tratamiento con hipotensores tópicos o que tuviesen el antecedente de hipertensión ocular; pues este perfil de pacientes tienen un mayor riesgo de elevación de la PIO después de la administración del implante (68) (Garweg 2017).

La PIO alcanzada a los dos meses de la terapia fue superior a 21 mmHg en el 13,25% (n=11), igual o superior a 25 mmHg en 7,23% (n=6), igual o mayor a 30 mmHg en 3,6% (n=3). En un caso se alcanzaron cifras de 40 mmHg. Todos los pacientes con PIO igual o mayor a 25 mmHg recibieron tratamiento tópico hipotensor, y en ningún caso fue necesaria una cirugía filtrante.

Con respecto a la incidencia de catarata, de los 83 pacientes incluidos en nuestra muestra, 31 habían sido intervenidos previamente de catarata, y 52 eran fáquicos, no registrándose progresión en ninguno de ellos, posiblemente por el corto período de tiempo transcurrido desde la aplicación del implante hasta la visita post-tratamiento (dos meses). Ningún paciente fue sometido a cirugía de catarata durante el período de estudio.

12.LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue el relativamente pequeño tamaño muestral, 83 ojos correspondientes a 83 pacientes con EM secundario a OVR, tratados mediante la aplicación del implante intravítreo de dexametasona, y que cumplían los criterios de inclusión. Existe un tipo de EM por OVR que disminuye la MAVC de manera leve que, en ocasiones, pasa desapercibido al paciente, y que subestima la prevalencia del EM por OVR. Además, tampoco conocemos la proporción de pacientes con EM por OVR que se tratan mediante la aplicación del implante intravítreo de dexametasona. Hemos analizado los casos que cumplían los criterios de selección durante un período de reclutamiento de 48 meses, pero si conociéramos los datos epidemiológicos reales, tal vez el tamaño muestral sería distinto.

A su vez, somos conscientes de la importancia de un *software* que permita el análisis automatizado de los detalles microestructurales retinianos, tales como la cantidad y localización de los HRP retinianos, o la cuantificación y categorización del defecto de las capas retinianas externas. En un futuro próximo probablemente dispongamos de programas con los que se resolverá esta cuestión. No obstante, nuestra metodología se fundamenta en múltiples artículos; y hemos analizado la repetibilidad de nuestro método de análisis de imágenes de SD-OCT.

Sobre la isquemia, se ha descrito su impacto en los resultados visuales después de distintas terapias, pero se trata de un factor difícil de analizar por la presencia de hemorragias en fase aguda, o por la posibilidad de conversión desde formas no isquémicas. Otros aspectos a mencionar son el carácter retrospectivo de la investigación –con la consiguiente limitación de la calidad de los registros-, su período de seguimiento, y la limitación que existe a la hora de realizar estudios histopatológicos.

Desde el punto de vista científico, el EM por OVR es una patología en continua revisión. Se requiere cierta experiencia para su correcto manejo. La capacidad para diagnosticar esta condición patológica, analizar las imágenes de SD-OCT y la habilidad para

seleccionar la terapia en cada caso concreto, son destrezas que se adquieren con el tiempo y con cierto carácter de subjetividad interprofesional. Se debe tener precaución al tomar decisiones de tratamiento a partir de biomarcadores que todavía no están validados.

Las relaciones entre los aspectos microestructurales basales de las imágenes de SD-OCT y la agudeza visual nos lleva a seguir trabajando en la misma línea de investigación. Este hecho señala nuestra evolución, el mayor conocimiento de la enfermedad y la mejor interpretación de las pruebas diagnósticas.

Los resultados de este trabajo resultan de unos criterios de inclusión estrictos y unos minuciosos análisis en imágenes de SD-OCT. Hemos pretendido analizar los resultados con congruencia, y transmitirlos de manera racional y crítica. Ciertas deducciones son hipotéticas y actualmente no se pueden establecer convicciones. El EM por OVR es una patología en continua expansión, y son necesarios estudios posteriores que reafirmen, refuten o complementen los hallazgos que hemos obtenido en esta investigación.

CONCLUSIONES

13.CONCLUSIONES

Una vez expuesto el trabajo de investigación clínica, motivo de esta tesis doctoral, se derivan las siguientes conclusiones:

1.En pacientes con EM por OVR, la aplicación del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®) aumenta significativamente la MAVC decimal, evaluada a los dos meses del tratamiento. Además, en las imágenes SD-OCT de estos pacientes, se reducen de manera significativa el CRT, el IRF y el SRF.

2.En pacientes con EM por OVR, el implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®) también reduce significativamente la cantidad de HRP retinianos en imágenes de SD-OCT. No se ha podido constatar un cambio en la localización de los HRP retinianos.

3.La aplicación del implante intravítreo de dexametasona en pacientes con EM secundario a OVR, promueve la recuperación significativa del defecto de las capas retinianas externas, como la MLE y EZ. Dicha recuperación fue analizada cuantitativamente y cualitativamente en imágenes de SD-OCT.

4.No encontramos una asociación entre la presencia de HRP retinianos, CRT, IRF y SRF analizados en la imagen basal de SD-OCT®. Tampoco detectamos una asociación entre los HRP retinianos observables en la imagen basal de SD-OCT, y CRT, IRF, SRF analizados después de la aplicación de Ozurdex®.

5.En pacientes con EM por OVR, la presencia de numerosos HRP retinianos pre-Ozurdex se relaciona con un mayor defecto cuantitativo de las capas retinianas externas –MLE, EZ, IZ-, antes y después de la aplicación del tratamiento. No hemos hallado esas relaciones al estudiar el defecto de las capas retinianas externas con el método cualitativo.

6. En pacientes con EM por OVR y tratados mediante la aplicación del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®), los análisis bivariantes demuestran la relación estadísticamente significativa que existe entre los peores resultados visuales y la mayor edad, menor MAVC basal, mayor CRT, el mayor defecto cuantitativo de MLE, EZ, IZ, y el mayor defecto cualitativo de MLE y EZ, observables en la imagen de SD-OCT de la visita basal. La evaluación del papel predictivo de esa serie de variables sobre la MAVC final, supone la pérdida de las significaciones, y se mantiene la mayor edad y menor MAVC como únicos factores predictivos de peores resultados visuales.

BIBLIOGRAFÍA

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Ip M, Hendrick A. Retinal Vein Occlusion Review. Asia-Pacific J Ophthalmol [Internet]. 2018;7(1):40–5. Available from: <http://www.apjo.org/Apjo/pdf/id/566.html>
2. Ho M, Liu DTL, Lam DSC, Jonas JB. Retinal Vein Occlusions, From Basics To the Latest Treatment. Retin J Retin Vitre Dis. 2016;36(3):432–48.
3. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. J Glob Health. 2019;9(1).
4. Palamountain S. Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com ©2017 UpToDate® Infantile colic: Clinical features and diagnosis. 2017. p. 1–20.
5. Thomas AS, Thomas MK, Finn AP FS. USE OF THE ISCHEMIC INDEX ON WIDEFIELD FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY TO CHARACTERIZE A CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION AS ISCHEMIC OR NONISCHEMIC. Retina. 2019;39(6):1033–8.
6. SERV. Manejo de las oclusiones venosas de la retina. Segunda revisión. In: Guías de Práctica Clínica de la SERV. 2015.
7. Li J, Paulus YM, Shuai Y, Fang W, Liu Q. Review Article New Developments in the Classification , Pathogenesis , Risk Factors , Natural History , and Treatment of Branch Retinal Vein Occlusion. 2017;2017.
8. Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J JA. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. Intern Med J. 2008;38(12):904–10.
9. Kida T. Mystery of Retinal Vein Occlusion: Vasoactivity of the Vein and Possible Involvement of Endothelin-1. Biomed Res Int. 2017;255(7):1297–306.
10. Ascaso FJ, Padgett E, Núñez E, Villén L, Grzybowski A CJ. Branch retinal vein occlusion and vitreovascular traction: a preliminary spectral domain OCT case-control study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252(3):375–81.
11. Ascaso FJ H V. Vitreoretinal traction in impending branch retinal vein occlusion: a pathogenetic

- role? *Thromb Haemost* . 2012;108(2):208–9.
12. Johnson TM, Vaughn CW GB. Branch retinal vein occlusion associated with vitreoretinal traction. *Can J Ophthalmol*. 2006;41(5):600–2.
 13. Girkin CA, Fazio MA, Yang H, Reynaud J, Burgoyne CF, Smith B, et al. Variation in the three-dimensional histomorphometry of the normal human optic nerve head with age and race: Lamina cribrosa and peripapillary scleral thickness and position. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9):3759–69.
 14. Funk M, Kriechbaum K, Prager F, Benesch T, Georgopoulos M, Zlabinger GJ, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(3):1025–32.
 15. Ponto KA, Scharrer I, Binder H, Korb C, Rosner AK, Ehlers TO, et al. Hypertension and multiple cardiovascular risk factors increase the risk for retinal vein occlusions: Results from the Gutenberg Retinal Vein Occlusion Study. *J Hypertens*. 2019;37(7):1372–83.
 16. Losada D, Ruiz D, Almendral A M-NF. Tomografía de Coherencia Óptica. In: *Oftalmología SE de*, editor. 1^o ed. Madrid; 2011. p. 27–32. Available from: <http://oftalmoseoformacion.com/wp-oftalmoseo/documentacion/p2011/Cap01.pdf>
 17. Muñoz-Negrete FJ, Ruiz D, Loasada D, Almendral A RG. Dispositivos comerciales. protocolos de escaneado y análisis de resultados. In: *Oftalmología SE de*, editor. *Tomografía de Coherencia Óptica*. 1^o ed. Madrid; 2011. p. 61–109.
 18. Jarrín E, Jaumandreu L, Leal M, Márquez C, Muñoz Negrete FJ, Rebolleda G, et al. Correlación Anatomía-OCT de Retina, Papila y Capa de Fibras Nerviosas. *Tomografía de Coherencia Óptica*. 2011. 39–60 p.
 19. Yiu G, Welch RJ, Wang Y, Wang Z, Wang P. Spectral-Domain OCT Predictors of Visual Outcomes after Ranibizumab Treatment for Macular Edema Resulting from Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Retin [Internet]*. 2020;4(1):67–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.08.009>
 20. Strampe MR, Huckenpahler AL, Higgins BP, Tarima S, Visotcky A, Stepien KE, et al. Intraobserver Repeatability and Interobserver Reproducibility of Ellipsoid Zone Measurements in Retinitis Pigmentosa. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(3):13.
 21. Xie W, Zhao M, Tsai S, Burkes WL, Potts LB, Payne HR, et al. Correlation of spectral domain

- optical coherence tomography with histology and electron microscopy in the porcine retina. *Exp Eye Res* [Internet]. 2018;177:181–90. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.08.003>
22. Houly JR, Veloso CE, Passos E, Nehemy MB. Quantitative analysis of external limiting membrane , ellipsoid zone and interdigitation zone defects in patients with macular holes. 2017;255(7):1297–306.
 23. Lu CD, Lee B, Schottenhamml J, Maier A, Jr ENP, Fujimoto JG. Photoreceptor Layer Thickness Changes During Dark Adaptation Observed With Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(11):4632–43.
 24. Jürgens I. Diagnóstico por la imagen en retina. Sociedad Española de Retina y Vítreo. 1ª ed. Elsevier, editor. Barcelona; 2014.
 25. Spaide RF. Retinal vascular cystoid macular edema: review and new theory. *Retina* [Internet]. 2016;36(10):1823–42. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006982-201610000-00003>
 26. Jin BJ, Rossi A, Verkman AS. Model of aquaporin-4 supramolecular assembly in orthogonal arrays based on heterotetrameric association of M1-M23 isoforms. *Biophys J* [Internet]. 2011;100(12):2936–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2011.05.012>
 27. Nagelhus EA, Mathiisen TM OO. Aquaporin-4 in the central nervous system: cellular and subcellular distribution and coexpression with KIR4.1. *Neuroscience*. 2004;129(4):905–13.
 28. EA N. Inward-rectifying potassium channels in retinal glial (Müller) cells. *J Neurosci*. 1993;13(8):3333–45.
 29. Ogilvie JM, Ohlemiller KK, Shah GN, Ulmasov B, Becker TA, Waheed A, et al. Carbonic anhydrase XIV deficiency produces a functional defect in the retinal light response. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007;104(20):8514–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895981/pdf/zpq8514.pdf>
 30. T. T. *Microcirculation in Fractal Branching Networks*. Springer Japan. 2014;1–138.
 31. Vogel S, Bulbulian R. Vital Circuits. *Med Sci Sport Exerc*. 1992;24(1):1309.
 32. Liang GH WC. Molecular aspects of tight junction barrier function. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;19:84–9.

33. Moon BGIL, Cho AHRAN, Kim YOUNA, Kim J. PREDICTORS OF REFRACTORY MACULAR EDEMA AFTER BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION FOLLOWING. *Retina*. 2017;38(6):1166–74.
34. Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and the Pathogenesis of Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol*. 2019;2019.
35. RF S. Volume-Rendered Optical Coherence Tomography of Diabetic Retinopathy Pilot Study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1200–10.
36. Spaide R. Volume-Rendered Optical Coherence Tomography of Retinal Vein Occlusion Pilot Study. *Am J Ophthalmol*. 2016;165:133–44.
37. Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, Caillaux V, Uzzan J, Lupidi M CG, EH. S. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Superficial and Deep Capillary Plexa. *Am J Ophthalmol*. 2016;161:160–71.
38. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, Iandiev I, Wiedemann P BA. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(5):627–36.
39. Pannicke T, Iandiev I, Uckermann O, Biedermann B, Kutzera F WP, Wolburg H, Reichenbach A BA. A potassium channel-linked mechanism of glial cell swelling in the postischemic retina. *Mol Cell Neurosci*. 2004;26(4):493–502.
40. Spaide R. VOLUME-RENDERED ANGIOGRAPHIC AND STRUCTURAL OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(11):2181–7.
41. Rahimy E, Kuehlewein L, Sadda SR SD. Paracentral Acute Middle Maculopathy: What We Knew Then and What We Know Now. *Retina*. 2015;35(10):1921–30.
42. Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. *Mediators Inflamm*. 2014;2014.
43. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S HS. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2009;116(1):87–93.
44. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H MH. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(3):309–15.
45. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S HS. Association of vitreous inflammatory factors with

- diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(1):73–9.
46. Lee WJ, Kang MH, Seong M CH. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(11):1426–30.
47. Ai H, Song HP. Different expression pattern of serum soluble intercellular adhesion molecules-1 and neutrophilic expression of CD18 in patients with diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2012;5(2):202–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22762050
48. Huang H, Gandhi JK, Zhong X, Wei Y, Gong J, Duh EJ, et al. TNF α is required for late BRB breakdown in diabetic retinopathy, and its inhibition prevents leukostasis and protects vessels and neurons from apoptosis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1336–44.
49. Sulaiman RS, Kadmiel M CJ. HHS Public Access. *Steroids*. 2018;133:60–6.
50. Gallina D, Zelinka CP, Cebulla CM FA. HHS Public Access. 2015;273:114–25.
51. Bonfiglio V, Reibaldi M, Fallico M, Russo A, Pizzo A, Fichera S, et al. Widening use of dexamethasone implant for the treatment of macular edema. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2359–72.
52. Hall J. Letter to the editor: Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:2119–21.
53. Yang Y, Bailey C, Loewenstein A, Massin P. Intravitreal corticosteroids in diabetic macular edema: Pharmacokinetic considerations. *Retina*. 2015;35(12):2440–9.
54. García-layana A, Figueroa MS, Adán A. Clinical Decision-Making when Treating Diabetic Macular Edema Patients with Dexamethasone Intravitreal Implants. *Ophthalmologica*. 2018;240(2):72.
55. Haghjou N, Soheilian M, Abdekhodaie MJ. Sustained release intraocular drug delivery devices for treatment of uveitis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011;6(4):317–9.
56. Niro A, Sborgia G, Sborgia A, Sborgia L, Furino C, Recchimurzo N, et al. Analysis of morphologic and functional outcomes in macular edema due to central retinal vein occlusion treated with intravitreal dexamethasone implant. *J Ophthalmol*. 2018;2018.
57. Tservakis I, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, Paraskevopoulos T G, I. Safety and efficacy of

- dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of persistent macular edema secondary to retinal vein occlusion in eyes previously treated with anti-vascular endothelial growth factors. *Curr Drug Saf.* 2015;10(2):145–51.
58. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Triolo G, Cascavilla ML, Cavallero E D, Turco C, Casalino G BF. Impact of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) on macular morphology and function. *Retina.* 2014;34(2):330–41.
59. Shaikh AH, Petersen MR, Sisk RA, Foster RE, Riemann CD MD. Comparative effectiveness of the dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin.* 2013;44(1):28–33.
60. Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, Lightman S, Lindfield D, Liolios V M V, Shao E TS. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(8):1040–4.
61. Parodi MB, Iacono P, De Benedetto U, Cascavilla M BF. Rebound effect after intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28(6):566–8.
62. Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, Kuppermann BD, Wong TY, Mitchell P WS, In KJ. Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. *Ophthalmology.* 2012;119(6):1190–8.
63. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M HJ, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group L, J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology.* 2011;118(12):2453–60.
64. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M L, P, Monés J, de Smet M, Soubrane G SG. Management of retinal vein occlusion—consensus document. *Ophthalmologica.* 2011;226(1):4–28.
65. Haller JA, Bandello F, Belfort R et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010;117:1134–46.
66. Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Navarro-Palop C M-AC, Hernández-Bel L M-HJ. Intravitreal dexamethasone implant Ozurdex® in naïve and refractory patients with different subtypes of

- diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):15.
67. Daruich A, Matet A, Behar-Cohen F. Sustained-Release Steroids for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep.* 2015;15(11).
68. Phththalmology EXO, Garweg JG, Zandi S. Retinal vein occlusion and the use of a dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) in its treatment. 2017;1257–65.
69. Coca-Robinot J, Casco-Silva B, Armadá-Maresca F, García-Martínez J. Accidental injections of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) into the crystalline lens. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24(4):633–6.
70. Coscas G, Coscas F, Vismara S et al. Spectral Domain OCT in age-related macular degeneration: preliminary results with Spectralis HRA-OCT. *J Fr Ophthalmol.* 2008;31:353–61.
71. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C. Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci. A Morphologic Sign of Lipid Extravasation in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2009;116(5):914–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.039>
72. A. A. Commentary: Hyperreflective dots - An imaging biomarker of inflammation? *Indian J Ophthalmol.* *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(11):1855–6.
73. Parodi MB, Romano F, Sacconi R, Casati S, Marchini G, Bandello F, et al. Intraretinal Hyperreflective Foci in Best Vitelliform Macular Dystrophy. *Retina.* 2018;38(12):2379–86.
74. Echols BS, Clark ME, Swain TA, Chen L, Kar D, Zhang Y, et al. Hyperreflective foci and specks are associated with delayed rod-mediated dark adaptation in non-neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retin* [Internet]. 2020;1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.05.001>
75. Nassisi M, Fan W, Shi Y, Lei J, Borrelli E, Ip M, et al. Quantity of intraretinal hyperreflective foci in patients with intermediate age-related macular degeneration correlates with 1-year progression. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(8):3431–9.
76. Lei J, Balasubramanian S, Abdelfattah NS, Nittala MG, Sadda SR. Proposal of a simple optical coherence tomography-based scoring system for progression of age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(8):1551–8.
77. Balaratnasingam C, Messinger JD, Kenneth R, Yannuzzi LA, Freund KB, Christine A. Histology and optical coherence tomographic correlates in drusenoid pigment epithelium detachment in age-

- related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016;124(5):644–56.
78. Lee H, Chung H KH. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal vasculopathy. *Retina*. 2016;36(3):465–75.
79. Segal O, Barayev E, Nemet AY, Geffen N, Vainer I MM. PROGNOSTIC VALUE OF HYPERREFLECTIVE FOCI IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION TREATED WITH BEVACIZUMAB. *Retina*. 2016;36(11):2175–82.
80. Aghdam KA, Pielen A, Framme C, Junker B. Correlation Between Hyperreflective Foci and Clinical Outcomes in Neovascular Age-Related Macular Degeneration After Switching to Aflibercept. 2015;56(11):6448–55.
81. Wu Z, Ayton LN, Luu CD, Guymer RH. Relationship between retinal microstructures on optical coherence tomography and microperimetry in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2014;121(7):1445–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.01.025>
82. Christenbury JG, Folgar FA, O’Connell RV, Chiu SJ, Farsiu S TC. Age-related Eye Disease Study 2 Ancillary Spectral Domain Optical Coherence Tomography Study Group. Progression of intermediate age-related macular degeneration with proliferation and inner retinal migration of hyperreflective foci. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1038–45.
83. Coscas G, De Benedetto U CF. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2013;229:32–7.
84. Akagi-Kurashige, Tsujikawa A, Oishi A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Nakata I, Ueda-Arakawa N YN. Relationship between retinal morphological findings and visual function in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(8):1129–36.
85. Folgar FA, Chow JH, Farsiu S, Wong WT, Schuman SG, O’Connell R V., et al. Spatial correlation between hyperpigmentary changes on color fundus photography and hyperreflective foci on SDOCT in intermediate AMD. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(8):4626–33.
86. Framme C, Wolf W-S. Small dense particles in the retina observable by spectral-domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:5965–9.

87. Lee H, Jang H, Choi YA, Kim HC CH. Association Between Soluble CD14 in the Aqueous Humor and Hyperreflective Foci on Optical Coherence Tomography in Patients With Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(2):715–21.
88. Lee H CH. Author Response: Hyperreflective Intraretinal Foci as an OCT Biomarker of Retinal Inflammation in Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;1(59):5367.
89. Midena E, Pilotto E BS. Hyperreflective intraretinal Foci as an OCT biomarker of retinal inflammation in diabetic macular Edema. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(13):5366.
90. Okuwobi IP, Fan W, Yu C, Yuan S, Liu Q. Automated segmentation of hyperreflective foci in spectral domain optical coherence tomography with diabetic retinopathy. *J Med Imaging.* 2018;5(1):1.
91. Schreur V, Altay L, van Asten F, Groenewoud JMM, Fauser S, Klevering BJ H, CB de JE. Hyperreflective foci on optical coherence tomography associate with treatment outcome for anti-VEGF in patients with diabetic macular edema. 2018;13(10):e0206482.
92. Zur D, Igllicki M, Busch C, Invernizzi A, Mariussi M LA. International Retina Group. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology.* 2018;125(2):267–75.
93. Hwang HS, Chae JB, Kim JY KD. Association Between Hyperreflective Dots on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Macular Edema and Response to Treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(13):5958–67.
94. Mokhtari M, Ghasemi Kamasi Z, Rabbani H. Automatic detection of Hyperreflective Foci in optical coherence tomography B-scans using Morphological Component Analysis. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS.* 2017;8174673461:1497–500.
95. Chatziralli IP, Sergentanis TN, Sivaprasad S. Hyperreflective Foci As an Independent Visual Outcome Predictor in Macular Edema Due To Retinal Vascular Diseases Treated With Intravitreal Dexamethasone or Ranibizumab. *Retina [Internet].* 2016;36(12):2319–28. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006982-900000000-97506>
96. Davoudi S, Papavasileiou E, Roohipoor R, Cho H, Kudrimoti S HH, Hoadley S, Andreoli C, Husain D, James M, Penman A, Chen CJ SL. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY CHARACTERISTICS OF MACULAR EDEMA AND HARD EXUDATES AND THEIR ASSOCIATION WITH LIPID SERUM LEVELS IN TYPE 2 DIABETES. *Retina.* 2016;36(9):1622–9.

97. Korot E, Comer G, Steffens T AD. Algorithm for the measure of vitreous hyperreflective foci in optical coherence tomographic scans of patients with diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(1):15–20.
98. Casciano M, Cavarzeran F, Midena E. HYPERREFLECTIVE RETINAL SPOTS AND VISUAL FUNCTION AFTER ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL CENTER-INVOLVING DIABETIC MACULAR EDEMA. 2016;1298–308.
99. De Benedetto U, Sacconi R, Pierro L, Lattanzio R, Bandello F. Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci in Early Stages of Diabetic Retinopathy. *Retina [Internet].* 2014;1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170862>
100. Murakami T, Uji A, Ogino K, Unoki N, Yoshitake S, Dodo Y H, T, Nishijima K YN. Macular morphologic findings on optical coherence tomography after microincision vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2015;59(4):236–43.
101. Nishijima K, Murakami T, Hirashima T, Uji A, Akagi T, Horii T, et al. Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina [Internet].* 2014;34(4):732–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24177189>
102. Pemp B, Schmidt-Erfurth U, Lammer J, Prager S, Mitsch C, Scholda C, et al. Distribution of Intraretinal Exudates in Diabetic Macular Edema During Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Observed By Spectral Domain Optical Coherence Tomography and Fundus Photography. *Retina.* 2014;34(12):2407–15.
103. Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res.* 2013;2013.
104. Vujosevic S, Bini S, Midena G, Berton M, Pilotto E, Midena E. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: An in vivo study using spectral domain OCT. *J Diabetes Res.* 2013;2013:9–11.
105. Framme C, Schweizer P, Imesch M, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(9):5814–8.
106. Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol [Internet].* 2012;153(4):710-717.e1. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2011.08.041>
107. Deák GG, Bolz M, Kriechbaum K, Prager S, Mylonas G, Scholda C, et al. Effect of Retinal Photocoagulation on Intraretinal Lipid Exudates in Diabetic Macular Edema Documented by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* [Internet]. 2010;117(4):773–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.09.027>
 108. Ota M, Nishijima K, Sakamoto A, Murakami T, Takayama K, Horii T YN. Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment. *Ophthalmology*. 2010;117(10):1996–2002.
 109. Tang F, Qin X, Lu J, Song P, Li M, Ma X. Optical Coherence Tomography Predictors of Short-Term Visual Acuity in Eyes With Macular Edema Secondary To Retinal Vein Occlusion Treated With Intravitreal Conbercept. *Retina*. 2019;1.
 110. Bayat AH, Çakır A, Erden B, Bölükbaşı S ŞŞ. Comment on “Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic factor of visual outcome in retinal vein occlusion.” *Int J Ophthalmol*. 2018;11(5):898.
 111. Mo B, Zhou H, Jiao X, Zhang F. Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic factor of visual outcome in retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2017;10(4). Available from: http://www.ijo.cn/gjyken/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20170417&flag=1
 112. Kang J-W, Lee H, Chung H, Kim HC. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2014;252(9):1413–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00417-014-2595-5>
 113. Veritti D, Macor S, Lanzetta P. Early effects of dexamethasone implant on macular morphology and visual function in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmol J Int d’ophtalmologie Int J Ophthalmol Zeitschrift fur Augenheilkd*. 2014;232(3):144–8.
 114. Ota T, Tsujikawa A, Murakami T, Ogino K, Muraoka Y, Kumagai K, et al. Subfoveal serous retinal detachment associated with extramacular branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:237–41.
 115. Ogino K, Murakami T, MD P, Tsujikawa A, Miyamoto K, Sakamoto A, et al. Characteristics of Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci in Retinal Vein Occlusion. *Retina* [Internet]. 2012;32(1):77–85. Available from: <http://0-ovidsp.ovid.com.wam.city.ac.uk/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=ovftm&NEWS=N&AN=0>

0006982-201201000-00012

116. Berasategui B, Fonollosa A, Artaraz J, Ruiz-arruza I, Ríos J, Matas J, et al. Behavior of hyperreflective foci in non- infectious uveitic macular edema , a 12- month follow-up prospective study. 2018;18(1):179.
117. Saito M, Barbazetto IA SR. Intravitreal cellular infiltrate imaged as punctate spots by spectral-domain optical coherence tomography in eyes with posterior segment inflammatory disease. *Retina*. 2013;33(3):559–65.
118. Fong AH, Li KK WD. Choroidal evaluation using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*. 2011;31(3):502–9.
119. Hanumunthadu D, Matet A, Rasheed MA, Goud A, Vuppurabina KK CJ. Evaluation of choroidal hyperreflective dots in acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(11):1850–4.
120. Battaglia Parodi M, Sacconi R, Romano F, Bandello F. Hyperreflective foci in Stargardt disease: 1-year follow-up. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(1):41–8.
121. Josifovska N, Lumi X, Szatmari-Tóth M, Kristóf E, Russell G, Nagymihály R, et al. Clinical and molecular markers in retinal detachment—From hyperreflective points to stem cells and inflammation. *PLoS One*. 2019;14(6):1–16.
122. Nagasaka Y, Ito Y, Ueno S TH. Number of Hyperreflective Foci in the Outer Retina Correlates with Inflammation and Photoreceptor Degeneration in Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmol Retin*. 2018;2(7):726–34.
123. Takkar B, Molla K VP. Swept-source optical coherence tomography of an optic disc melanocytoma: the importance of the hyperreflective foci. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(1):140–2.
124. Parodi MB, Arrigo A RF et al. Hyperreflective Foci Number Correlates with Choroidal Neovascularization Activity in Angioid Streaks. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(8):3314–9.
125. Lee H, Lee J, Chung H, Kim HC. Baseline spectral domain optical coherence tomographic hyperreflective foci as a predictor of visual outcome and recurrence for central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2016;36(7):1372–80.
126. Chen KC, Jung JJ, Curcio CA, Balaratnasingam C, Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, et al. Intraretinal Hyperreflective Foci in Acquired Vitelliform Lesions of the Macula: Clinical and

- Histologic Study. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2016;164:89–98. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2016.02.002>
127. Piri N, Nesmith BL SS. Choroidal hyperreflective foci in Stargardt disease shown by spectral-domain optical coherence tomography imaging: correlation with disease severity. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(4):398–405.
128. Kuroda M, Hiram Y, Hata M, Mandai M, Takahashi M, Kurimoto Y. Intraretinal hyperreflective foci on spectral-domain optical coherence tomographic images of patients with retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2014;8:435–40. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3938495&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
129. Oh J-H, Chuck RS, Do JR, Park CY. Vitreous Hyper-Reflective Dots in Optical Coherence Tomography and Cystoid Macular Edema after Uneventful Phacoemulsification Surgery. *PLoS One*. 2014;9(4):e95066.
130. Baumuller S, Charbel Issa P, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S HF. Outer retinal hyperreflective spots on spectral domain optical coherence tomography in macular telangiectasia type 2. *Ophthalmology*. 2010;117:2162–8.
131. Mizukami T, Hotta Y, Katai N. Higher Numbers of Hyperreflective Foci Seen in the Vitreous on Spectral-Domain Optical Coherence Tomographic Images in Eyes with More Severe Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica*. 2017;74–80.
132. Chu CJ, Herrmann P, Carvalho LS, Liyanage SE, Bainbridge JWB, Ali RR, et al. Assessment and In Vivo Scoring of Murine Experimental Autoimmune Uveoretinitis Using Optical Coherence Tomography. 2013;8(5).
133. Chan EW, Eldeeb M, Sun V, Thomas D, Omar A, Kapusta MA, et al. Disorganization of Retinal Inner Layers and Ellipsoid Zone Disruption Predict Visual Outcomes in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Retin* [Internet]. 2018;1–10. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.07.008>
134. Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(1):35–40.
135. Wolf-schnurrbusch UEK, Ghanem R, Rothenbuehler SP, Enzmann V, Framme C, Wolf S. Predictors of Short-Term Visual Outcome after Anti-VEGF Therapy of Macular Edema due to Central Retinal Vein Occlusion. 2010;52(6):3334–7.

136. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli M V, Das A, Jonas JB, et al. Articles Magnitude , temporal trends , and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment : a systematic review and meta-analysis. *lancet Glob Heal*. 2017;5(9):e889–97.
137. Urrutia I L V. Opacidad del cristalino de acuerdo al sistema LOCS III en una muestra hospitalaria mexicana. *Rev Hosp Jua Mex [Internet]*. 2010;77(1):43–9. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2010/ju101h.pdf>
138. Richer S, Cho J, Stiles W, Levin M, Wrobel JS, Sinai M, et al. Retinal spectral domain optical coherence tomography in early atrophic age-related macular degeneration (amd) and a new metric for objective evaluation of the efficacy of ocular nutrition. *Nutrients*. 2012;4(12):1812–27.
139. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P KJ, Nguyen HP WT. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1113–23.
140. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW NH, Wang JJ WT. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1094–101.
141. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Chrousos GP. Generalized Glucocorticoid Resistance : Clinical Aspects , Molecular Mechanisms , and Implications of a Rare Genetic Disorder. 2019;93(5):1563–72.
142. Zhou J CJ. The human glucocorticoid receptor: one gene, multiple proteins and diverse responses. *Steroids*. 2005;70(5–7):407–17.
143. Schaaf MJ CJ. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;83(1–5):37–48.
144. Uckermann O, Kutzera F, Wolf A, Pannicke T, Reichenbach A, Wiedemann P, Wolf S BA. The glucocorticoid triamcinolone acetonide inhibits osmotic swelling of retinal glial cells via stimulation of endogenous adenosine signaling. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(3):1036–45.
145. Zhao M, Bousquet E, Valamanesh F, Farman N. Triamcinolone Acetonide and Dexamethasone in the Healthy and Inflamed Retina. 2011;6340–7.
146. Coscas G, Coscas F, Zucchiatti I, Glacet-Bernard A, Soubrane G, Souïed E. SD-OCT pattern of retinal venous occlusion with cystoid macular edema treated with ozurdex ®. *Eur J Ophthalmol*.

- 2011;21(5):631–6.
147. Schreur V, Altay L, Van Asten F, Groenewoud JMM, Fauser S, Klevering BJ, et al. Hyperreflective foci on optical coherence tomography associate with treatment outcome for anti-VEGF in patients with diabetic macular edema. *PLoS One*. 2018;13(10):1–11.
148. Zeng HY, Green WR TM. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(2):227–32.
149. Rao NA, Kimoto T, Zamir E, Giri R, Wang R, Ito S, Pararajasegaram G RR, GS. W. Pathogenic role of retinal microglia in experimental uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(1):22–31.
150. Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Katome T, Naito T, Hagiwara A, Kumagai K, et al. Photoreceptor impairment and restoration on optical coherence tomographic image. *J Ophthalmol*. 2013;2013.
151. Iacono P, Parodi MB, Scaramuzzi M, Bandello F. Morphological and functional changes in recalcitrant diabetic macular oedema after intravitreal dexamethasone implant. 2017;791–5.
152. Tan CS, Li KZ, Sadda SR. Wide-field angiography in retinal vein occlusions. *Int J Retin Vitre* [Internet]. 2019;5(s1):1–190. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40942-019-0163-1>
153. Das R, Spence G, Hogg RE, Stevenson M, Chakravarthy U. Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(2):202–8.
154. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2741–8.
155. Ding X, Zhang M, Gu R, Xu G WH. Activated microglia induce the production of reactive oxygen species and promote apoptosis of co-cultured retinal microvascular pericytes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(4):777–88.
156. Eter N, Mohr A, Wachtlin J, Feltgen N. Dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusion : real-life data from a prospective , multicenter clinical trial. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2017;77–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-016-3431-x>

