

Seminario de Grado
presentado en conformidad a los requisitos para obtener
el Grado Académico de
Licenciado en Tecnología Médica con mención en Oftalmología y Optometría

**Comparación de la agudeza visual mejor corregida previa y posterior al
tratamiento activo con Bevacizumab intravítreo en pacientes con edema
macular causado por retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la
edad u oclusión venosa retinal, atendidos en Instituto Oftalmológico Médico
Quirúrgico durante el periodo comprendido entre los años 2015 a 2019, estudio
piloto**

Autor: Marcelo Duque Zamora

RUT: 19.489.391-4

Teléfono: +56 9 96295831. Correo: marcelo.duque@alumnos.uv.cl

Autor: Cristóbal Morales Molina

RUT: 19.471.203-0

Teléfono: +56 9 71049366. Correo: crisobal.moralesm@alumnos.uv.cl

Profesora Guía: TM. Camila Grubsic Uriarte

RUT: 17.587.905-6

Teléfono: +56 9 81383760 Correo: camila.grubsic@uv.cl

I. AGRADECIMIENTOS

Nuestros agradecimientos van en primer lugar a nuestra profesora guía, Camila Grubsic U., por acompañarnos durante todo este proceso. Agradecemos la paciencia, la constancia y la confianza en nosotros para la realización de este proyecto. De la misma forma, agradecemos a todos los demás profesores que nos acompañaron respondiendo dudas y viendo nuestros avances, a nuestra jefa de mención, la profesora Andrea Ovando T.; al profesor Sergio Ramos A., por muchas veces orientar nuestro camino durante la realización del proyecto; y a los profesores Gustavo Di Giorgi A., Álex Mora C., y Marvin Querales C., por su apoyo en el proceso de análisis de datos y su interpretación de ellos, que sin duda, nos ayudó en gran cantidad para poder finalizar esta investigación.

Por otra parte, agradecer la colaboración al Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Viña del Mar, en especial al Dr. Arturo Trincado M., por autorizarnos a utilizar la base de datos de sus pacientes, y al Dr. Armando Pezo T., por anonimizar los datos provenientes y entregárnoslos. De la misma forma, agradecer a cada uno de los trabajadores del centro, a las secretarias y a cada doctor y paciente que formó parte de esta investigación. Gracias a ustedes esto fue posible.

Finalmente, pero no menos importante, agradecer a nuestras familias, por tenernos la paciencia necesaria durante este largo y difícil período, por brindarnos siempre el apoyo que necesitamos, por entregarnos todos los medios para que esta investigación pueda haber sido realizada, principalmente, desde nuestras casas. Agradecer de igual forma a nuestros amigos, por ayudarnos a tener distracciones, a desestresarnos, a darnos esas ganas de seguir yendo adelante. Y gracias también a nosotros, a Cristóbal por tener tanta paciencia durante la realización de todo, y a Marcelo, por nunca bajar los brazos.

II. DEDICATORIA

Dedico personalmente esta investigación a mi familia y cercanos por siempre tenerme fe en que lo lograría, a mi mamá, a mi papá, a mis hermanos, a mi amigo del alma Said y a mi *soul one*, Valentina Elizabeth. Esta dedicatoria va especialmente a ti mi angelito Álvaro, porque me ayudaste a entender y a ver el mundo con otros ojos; y a ti Valentina Elizabeth, porque te convertiste en un motor más en mi vida, y no te imaginas lo importante que eres para mí. Gracias por todo, estaré siempre eternamente agradecido de ustedes. *Gracias totales.*

Marcelo Duque Zamora.

Me gustaría dedicar esta investigación a mi familia, amigos y mi pareja, quienes siempre estuvieron apoyándome durante este proceso, sobre todo en los momentos críticos del mismo. Agradezco profundamente toda la paciencia, ayuda y ánimo recibido durante este largo proceso.

Cristóbal Morales Molina.

III. RESUMEN

Antecedentes: La agudeza visual (AV) corresponde a la capacidad del ojo humano de diferenciar distintos estímulos visuales para determinar detalles en lo observado, siendo la mácula la zona de la retina que permite mayor definición y detalle. Sin embargo, existen muchas patologías que pueden llegar a afectar la retina, específicamente a la mácula y con ello a la AV. Patologías como degeneración macular asociada a la edad (DMRE), oclusión venosa retinal (OVR) y retinopatía diabética (RD) pueden llegar a alterar el estado de la vascularización normal de la retina, generando, entre otros, hipoxia que ocasiona la liberación de factores angiogénicos, que a su vez altera la permeabilidad vascular, pudiendo llevar a la formación de edema macular (EM), principal responsable de disminución de visión en patologías que afectan la retina. Actualmente, uno de los principales tratamientos frente al EM es la aplicación de inyecciones intravítreas de medicamentos anti angiogénicos, como el Bevacizumab, certificado para el uso en cáncer, pero usado fuera de indicación en oftalmología. En sus inicios de aplicación oftalmológica era principalmente utilizado en el tratamiento de DMRE, pero actualmente se ha ampliado su uso a otras patologías oftalmológicas, como la RD y la OVR. Por lo que, a través de esta investigación, se buscará determinar el valor de diferencia de agudeza visual mejor corregida (AVMC) mediante la revisión de estos valores antes y después del procedimiento utilizando además la escala decimal, una escala de medición común en la práctica diaria. **Objetivo:** Comparar los valores de AVMC previa y posterior al tratamiento activo con Bevacizumab intravítreo en pacientes con EM causado por RD, OVR o DMAE atendidos en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Viña del Mar durante el periodo comprendido entre los años 2015 a 2019. **Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo utilizando la base de datos del Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico para obtener valores de agudeza visual previos y posteriores al tratamiento activo de EM, además de características basales como edad, sexo, enfermedades metabólicas y parámetros oftalmológicos, con el fin de determinar la eficacia sobre la agudeza visual al comparar ambos valores. **Resultados:** De la muestra de 17 pacientes, sin división por patología, se obtuvo un promedio de AVMC basal de $0.14 \pm 0,14$ y un promedio de AVMC posterior 0.43 ± 0.30 , existiendo una diferencia promedio de mejora estadísticamente significativa de 0.29 ± 0.31 . Al hacer la división por patología, esta mejora fue igualmente estadísticamente significativa sólo en el caso de OVR, donde el promedio de AVMC aumentó de 0.11 ± 0.10 a 0.56 ± 0.35 . **Conclusiones:** En líneas generales, se obtuvo una mejora en

la AVMC en los pacientes evaluados luego del tratamiento con Bevacizumab intravítreo, principalmente en aquellos con la patología OVR, no observándose cambios significativos en DMAE y RD. Por ende, este tratamiento puede resultar una buena alternativa para el abordaje del EM, debiéndose realizar futuras investigaciones que abarquen un mayor número de individuos y protocolos de acción.

PALABRAS CLAVES

Agudeza visual - Bevacizumab - Retinopatía diabética - Degeneración macular asociada a la edad - Oclusión venosa retinal - Edema macular

IV. ABSTRACT

Background: Visual acuity (VA) corresponds to the ability of the human eye to differentiate different visual stimuli to determine details in what is observed, being the area of greater definition of details in the retina, the macula. However, there are many pathologies that can affect the retina, specifically the macula and thus the VA. Pathologies such as age-related macular degeneration (AMD), retinal venous occlusion (RVO) and diabetic retinopathy (DR) can alter the state of the normal retinal vasculature, generating, among others, hypoxia that causes the release of angiogenic factors, which in turn alters vascular permeability and can lead to the formation of macular edema (ME), the main cause of decreased vision in pathologies that affect the retina. Currently, one of the main treatments for macular edema is the application of intravitreal injections of anti-angiogenic drugs, such as Bevacizumab, certified for use in cancer but used off-label in ophthalmology. At the beginning of its ophthalmologic application, it was mainly used in the treatment of AMD, but its use has now been extended to other ophthalmologic pathologies, such as DR and RVO. Therefore, through this research, we will seek to determine the BCVA (best corrected visual acuity) difference value by reviewing these values before and after the procedure, also using the decimal scale, a common measurement scale in daily practice. **Objective:** To compare BCVA values before and after active treatment with intravitreal Bevacizumab in patients with ME caused by DR, RVO or AMD seen at Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Vina del Mar during the period from 2015 to 2019. **Methodology:** We propose to perform a retrospective and descriptive study using the database of the Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico to obtain values of visual acuity before and after active ME treatment, in addition to baseline characteristics such as age, sex, metabolic diseases and

ophthalmologic parameters, in order to determine the efficacy on visual acuity by comparing both values. **Results:** From the sample of 17 patients, without division by pathology, a mean baseline BCVA of 0.14 ± 0.14 and a mean post BCVA of 0.43 ± 0.30 were obtained, with a statistically significant mean difference in improvement of 0.29 ± 0.31 . When divided by pathology, this improvement was equally statistically significant only in the case of RVO, where the average BCVA increased from 0.11 ± 0.10 to 0.56 ± 0.35 . **Conclusions:** Overall, an improvement in BCVA was obtained in the patients evaluated after treatment with intravitreal Bevacizumab, mainly in those with RVO pathology, with no significant changes observed in AMD and DR. Therefore, this treatment may be a good alternative for the treatment of ME, and future research should be carried out in a larger number of individuals and protocols of action.

KEY WORDS

Visual acuity - Bevacizumab – Diabetic retinopathy – Age-related macular degeneration – Retinal venous occlusion – Macular edema

V. LISTA DE ACRÓNIMOS

AV: Agudeza visual

AVMC: Agudeza visual mejor corregida

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

RD: Retinopatía diabética

RDP: Retinopatía diabética proliferativa

OVR: Oclusión venosa retinal

OVCR: Oclusión de vena central de la retina

ORVR: Oclusión de rama venosa retinal

EM: Edema macular

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

PIO: Presión intraocular

F.O: Fondo de ojo

DM: Diabetes mellitus

HTA: Hipertensión arterial

DLP: Dislipidemia

EPR: Epitelio pigmentario retiniano

NVC: Neovascularización coroidea

PFC: Fotocoagulación con láser

LogMAR: Logaritmo del mínimo ángulo de resolución

VI. ÍNDICE DE CONTENIDOS

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN.....	14
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	20
2.1 AGUDEZA VISUAL	20
2.1.1 Generalidades.....	20
2.1.2 Factores influyentes en la agudeza visual	20
2.1.3 Optotipos	21
2.1.4 Valoración de la AV.....	23
2.2 DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD	24
2.2.1 Generalidades.....	24
2.2.2 Epidemiología	25
2.2.3 Factores de riesgo.....	25
2.2.4 Fisiopatología.....	27
2.2.5 Clasificación.....	29
2.2.6 Diagnóstico	32
2.2.7 Tratamiento	35
2.3 RETINOPATÍA DIABÉTICA	36
2.3.1 Generalidades.....	36
2.3.2 Epidemiología	37
2.3.3 Factores de riesgo.....	37
2.3.4 Fisiopatología.....	38
2.3.5 Clasificación.....	39
2.3.6 Diagnóstico	41
2.3.7 Tratamiento	42
2.4 OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA	43
2.4.1 Generalidades.....	43
2.4.2 Epidemiología	43
2.4.3 Factores de riesgo.....	44
2.4.4 Fisiopatología.....	45

2.4.5 Clasificación.....	46
2.4.6 Diagnóstico	47
2.4.7 Tratamiento	49
2.5 EDEMA MACULAR	49
2.5.1 Generalidades.....	49
2.5.2 Fisiopatología.....	50
2.5.3 Causas	51
2.6 ANTI-VEGF	52
2.6.1 Generalidades.....	52
2.6.2 Mecanismo de acción.....	53
2.6.3 Anti-VEGF disponibles.....	54
2.6.4 Aplicaciones oftalmológicas	56
CAPÍTULO 3: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	57
3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	57
3.2 HIPÓTESIS	57
3.3 RELEVANCIA DE LA INVESTIGACIÓN	57
CAPÍTULO 4: OBJETIVOS	58
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	58
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	58
CAPÍTULO 5: MATERIALES Y MÉTODOS.....	59
5.1 TIPO DE ESTUDIO	59
5.2 UNIVERSO EN ESTUDIO	59
5.3 POBLACIÓN EN ESTUDIO	59
5.4 MUESTRA	60
5.4.1 Tipo de muestreo.....	60
5.4.2 Tamaño muestral.....	60
5.5.1 Criterios de inclusión	61
5.5.2 Criterios de exclusión.....	61
5.6 OBTENCIÓN DE DATOS.....	62
5.7 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	63

CAPÍTULO 6: RESULTADOS	64
6.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y OFTALMOLÓGICAS	64
6.1.1 Caracterización por sexo	64
6.1.2 Caracterización por antecedentes mórbidos	64
6.1.3 Caracterización por estado del cristalino	64
6.1.4 Caracterización por defecto refractivo	64
6.1.5 Caracterización por lateralidad de la intervención	65
6.1.6 Caracterización según la patología ocular causante del EM	65
6.1.7 Caracterización según edad	65
6.1.8 Caracterización según PIO	65
6.2 COMPORTAMIENTO DE LA AVMC POST TRATAMIENTO	67
6.2.1 Comportamiento de la AV post tratamiento en pacientes con OVR	69
6.2.2 Comportamiento de la AV post tratamiento en pacientes con DMAE	70
6.2.3 Comportamiento de la AV post tratamiento en pacientes con RD	70
CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN	71
7.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	71
7.2 AV MC BASAL Y AV MC POST TRATAMIENTO	73
7.3 LIMITACIONES	76
CAPÍTULO 8: CONCLUSIÓN	78
CAPÍTULO 9: BIBLIOGRAFÍA	82

VII. ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 2.1 40

TABLA 6.1 66

TABLA 6.2 70

VIII. ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 2.1	27
FIGURA 2.2	30
FIGURA 2.3	31
FIGURA 2.4	33
FIGURA 2.5	34
FIGURA 2.6	34
FIGURA 2.7	41
FIGURA 2.8	41
FIGURA 2.9	42
FIGURA 2.10	46
FIGURA 2.11	47
FIGURA 2.12	48
FIGURA 2.13	48
FIGURA 2.14	50

IX. ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1 91
ANEXO 2 93
ANEXO 3 94
ANEXO 4 95
ANEXO 5 96

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

El principal problema que motivó la realización de este estudio fue el probable futuro aumento de la prevalencia de estas patologías oculares mencionadas, a nivel nacional e internacional, influenciado por distintos factores de riesgo (entre ellos el padecimiento de diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), la edad avanzada y el sobrepeso) presentes en nuestra población, junto con la ausencia de un valor aproximado de diferencia en la agudeza visual en pacientes que hayan recibido tratamiento activo de Bevacizumab intravítreo y ausencia de estudios de este carácter incluso a nivel nacional. Para ello, es necesario explicar ciertos conceptos para poder entender de qué trata la investigación.

Primeramente, la agudeza visual (AV) corresponde a la capacidad del ojo humano de diferenciar distintos estímulos visuales para determinar detalles en lo observado, siendo la zona de mayor definición de detalles en la retina, la mácula (1).

En la clínica habitual, para su valoración, se presentan los optotipos en carteles impresos, en tarjetas de proyección o en sistemas de video. En cualquiera de los 3 casos, el sujeto debe observar los optotipos de forma directa a una distancia de 6 metros, aunque es posible realizar ajustes para evaluar la AV de visión lejana a una menor distancia (1).

Los optotipos se colocan en el plano horizontal de la visión del sujeto en estudio. El examen será realizado en condiciones de buena iluminación, evitando reflejos de luz que puedan existir. Posteriormente, se debe dar las instrucciones correspondientes y comenzar con la evaluación. Este examen debe ser realizado de forma monocular y binocular. La línea donde el sujeto logre ver los optotipos presentados corresponderá a la medida de su AV (2,3), y ésta es registrada en forma de fracción (con la escala de Snellen), decimal o en logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR), según corresponda con los optotipos utilizados (1). Además, es importante informar si esta AV es la obtenida con la mejor corrección del paciente (AVcc), que permitirá obtener la mejor AV que pueda obtener el paciente mediante el uso o no de lentes correctores (agudeza visual mejor corregida (AVMC)); si ésta corresponde a la AV sin ningún tipo de corrección o bruta (AVsc) o si es la obtenida mediante la utilización de un agujero estenopeico (AV cae) (1). Si la AV llegase a ser inferior a lo presentado por los optotipos, pueden utilizarse, en primera instancia, los dedos, donde el

paciente debe indicar la cantidad de ellos que están siendo mostrados (habitualmente a 1 metro), expresado como cuenta-dedos (CD); si no pudiese contar dedos se realiza un movimiento con la mano para ver si el paciente es capaz de observar éste, expresado en movimiento de manos (MM); y si ya no pudiese indicar si hay movimiento de la mano, se puede utilizar una luz puntual, y preguntar si es capaz de observar esta luz, expresado como percibe luz (PL) o en el caso contrario, no percibe luz (NPL) (1,3).

La AV entrega valiosa información sobre el estado de las estructuras involucradas en la visión. Por ejemplo, cualquier fenómeno que pudiese afectar la mácula (entre ellos el edema macular) va a afectar significativamente la AV. Por lo tanto, la AV nos ayuda a conocer la presencia o ausencia de algún tipo de alteración ocular (1,4).

El edema macular (EM) corresponde a un proceso inflamatorio de la retina. Es un signo clínico presente en diversas patologías que comparten como característica principal, la permeabilidad afectada de los vasos (4). Este estudio se centrará en 3 patologías que generan pérdida de visión a causa del EM: la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la retinopatía diabética (RD) y la obstrucción venosa retinal (OVR).

La DMAE es una enfermedad ocular adquirida de la mácula caracterizada por un deterioro visual central progresivo a causa de la neurodegeneración de los fotorreceptores acompañado de una alteración del epitelio pigmentario retinal conocidas con el nombre de drusas (5).

La DMAE es una de las principales causas de pérdida de visión en individuos sobre los 65 años a nivel mundial, estando presente entre un 9% y un 25% de pacientes entre los 65 y 75 años de edad a nivel europeo (6). A medida que la población mundial envejece, hay proyecciones que sugieren que para el año 2040, 288 millones de personas la padecerán (7,8).

La DMAE muestra 2 subtipos: DMAE exudativa y DMAE seca o atrófica (9). De la mayoría de los casos diagnosticados, la DMAE exudativa es la responsable de gran parte de la pérdida de visión severa y generalmente ocurre de semanas a meses (10).

Esta enfermedad afecta la calidad de vida con consecuencias severas en la visión para adultos mayores. Visión borrosa, distorsión de la imagen (metamorfopsias) y escotomas son los síntomas más comúnmente reportados en los pacientes con DMAE. Son estos síntomas los que luego se traducen

en la dificultad para conducir, leer y reconocer caras. No existe cura para esta enfermedad y las modalidades de tratamiento actuales para la forma exudativa requieren inyecciones intravítreas repetitivas de antiangiogénicos y/o corticoides, y representan un gran desafío tanto para el paciente como para el médico (7).

Por otra parte, la DM es una condición en aumento, de carácter crónico, caracterizada por la absoluta o relativa falta de insulina que genera hiperglicemia, dislipidemia y daño neurovascular. El daño puede afectar cada órgano en el cuerpo del paciente, empeorar su calidad de vida y generar carga en la comunidad local, global y en la economía. La RD es una complicación microvascular asociada al padecimiento de DM. Es la principal causa de pérdida de visión en adultos en edad laboral y es común tanto para la DM 1 como para DM 2 (11).

Aproximadamente, 75% de los pacientes con DM I desarrollan algún grado de retinopatía, mientras que aproximadamente 50% de las personas con DM II la desarrollarán. Se proyecta que para el año 2040, aproximadamente 642 millones de personas tendrán diabetes, por lo que, siendo la RD una de sus complicaciones más comunes, podría convertirse en un problema mucho más serio a futuro (12,13).

Existen 2 categorías principales: La retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP) (12,14).

La RDNP consta de 3 estados que son leve, moderado o severo, mientras que el estado más avanzado de la patología se denomina RDP, que corresponde a la aparición de neovascularización, y tanto la RDP como la RDNP pueden estar o no acompañados de EM diabético. La pérdida de visión ocurre principalmente debido al EM y a la RDP, pudiendo incluso llevar a la ceguera en casos graves. A pesar de que la terapia con anti-VEGF da buenos resultados en estos casos, la patología por sí misma implica altos costos económicos para el individuo y para la población, convirtiendo a la RD en una gran carga para los sistemas de salud (15).

Finalmente, la OVR es una obstrucción al flujo normal del sistema venoso retinal. Es una causa importante de pérdida de visión y discapacidad visual, y es la segunda condición más común que afecta a los vasos retinales después de la RD. La OVR es causada por una trombosis en la zona central, hemi-central o en las ramas venosas retinales. En la trombosis de vena central retinal, la obstrucción

ocurre a nivel de la lámina cribosa, mientras que en la oclusión de rama se involucra una rama de la vena central de la retina (16,17).

Para el año 2015 existían 28,06 millones de personas en el mundo entre los 30 y los 89 años que padecían esta patología, siendo más común en adultos mayores, pacientes hipertensos, y con enfermedades cardiovasculares. A causa del constante envejecimiento de la población y el aumento de la esperanza de vida, es probable que la prevalencia de la OVR se expanda (18).

Actualmente existen 2 tipos de clasificación, la OVR no isquémica y la isquémica (19).

A pesar de que ambas comparten características clínicas, su diferencia radica en el nivel de isquemia presente en la retina, considerándose isquémica cuando existen zonas equivalentes a 10 o más diámetros de disco de isquemia retinal, o cuando ya hay signos de neovascularización retinal y/o iridiana (19,20).

Complicaciones como hemorragias vítreas o glaucoma neovascular pueden surgir en OVR no tratadas, por lo que la aplicación temprana de Anti-VEGF llevaría a una pronta resolución del edema macular y a mejores resultados que un tratamiento tardío (20).

Por otro lado, y como ya se ha mencionado, uno de los tratamientos en los casos mencionados es el uso de anti-VEGF. Los factores de crecimiento endotelial (abreviados como VEGF) son una familia de proteínas encargadas principalmente del desarrollo de vasos sanguíneos luego de una lesión y en tumores. Además, actúan en el mantenimiento del endotelio de los vasos sanguíneos, en mayor medida en zonas como el riñón (podocitos) y en el epitelio pigmentario de la retina y plexos coroideos. De esta forma, actúan como inductores de la migración de células endoteliales, la proliferación de éstas y la formación del lumen, como también provocando dilatación y el aumento de la permeabilidad de vasos sanguíneos, principalmente en presencia de hipoxia (21). Durante mucho tiempo, investigadores encontraron esta proteína en diversas patologías y lesiones oculares de carácter isquémico (como hemorragias, micro aneurismas y oclusiones capilares), donde se descubrió el importante papel que desempeñaban en la presencia de neovascularización en el globo ocular (20).

En adición a lo explicado con anterioridad, se descubrió el importante papel del VEGF en el desarrollo del edema macular, debido al aumento de la permeabilidad vascular que lleva a la acumulación de líquido entre las capas de la retina, especialmente a nivel macular. Diversos ensayos

clínicos han observado y confirmado los resultados de los anti-VEGF en el tratamiento de patologías vasculares, incluso sin aplicar la fotocoagulación, como tratamiento para el edema macular. A pesar de que aún se sigue investigando la efectividad del tratamiento anti-VEGF a nivel oftalmológico, se ha descubierto una mejora en el estado del edema (traducido en el tamaño de éste y en la AVMC), principalmente en pacientes que no han sido intervenidos con vitrectomía (20,22).

La terapia anti-VEGF busca inhibir esta proteína y así, evitar la activación de receptores que provocan cambios en los vasos sanguíneos, como el aumento de la permeabilidad vascular (punto clave de la formación del EM) y la neovascularización. Este tipo de tratamiento nació como una forma alternativa de abordar estos cambios, especialmente en ojos diabéticos, debido a que el láser de fotocoagulación no siempre puede ser aplicado a todos los pacientes. Además, se ha demostrado un bajo riesgo del uso de inyecciones intravítreas de anti-VEGF, y efectos adversos solo han sido descritos como relacionados a la aplicación de la inyección más que al medicamento en sí (22).

Uno de los anti-VEGF utilizados, y en el cual se centra la presente investigación, es Bevacizumab (anticuerpo monoclonal, código ATC L01XC07) el cual fue desarrollado como un inhibidor del VEGF en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, y que fue aprobado por la FDA en el 2004, además de ser admitido para una amplia variedad de neoplasias, como el cáncer de ovario, cáncer de útero, glioblastomas y cáncer de pulmón de células pequeñas. De la misma manera, es también utilizado fuera de indicación en el cáncer de mama metastásico y en variedades de patologías oculares que producen edema macular, debido principalmente a su similitud con otros medicamentos de naturaleza similar (por ejemplo, ranibizumab y aflibercept) y a su bajo costo comparado con ellos. Actualmente, aún es utilizado de esta forma, debido a que no existen industrias farmacéuticas oftalmológicas que se hayan encargado de realizar una investigación oficial (20).

Estudios observan que no existirían mayores diferencias de eficacia entre bevacizumab, ranibizumab, e incluso aflibercept, existiendo una pequeña diferencia en la mejora de la AV y el grosor central de la retina, permitiendo así convertirse en una alternativa al tratamiento de estas patologías (20,23).

Junto con lo anterior, esta investigación pretende adicionar datos de interés con respecto a morbilidades a nivel local, que pudiesen extrapolarse a niveles superiores, que pueden estar asociadas

a la aparición de estas patologías retinianas. Factores como la HTA (27.6% de la población en sospecha), riesgo cardiovascular alto (25.5% de la población), presencia de DM (12.3% de la población en sospecha), el tabaquismo (33.3% de la población es fumadora) e incluso la edad avanzada (24.3% de la población es mayor a 65 años) están fuertemente asociados a la aparición o el desarrollo de las enfermedades retinales presentes en esta investigación, y, junto con ello, se puede observar que poseen porcentajes considerables de prevalencia (teniendo en cuenta que corresponden a datos obtenidos en la Encuesta Nacional de Salud del año 2016-2017), por lo que, finalmente, la idea del estudio nace en vista de una población que en el futuro pudiese verse afectada (18,24–26).

Sin ir más lejos, es importante determinar un valor de diferencia en la AV al someterse a este tratamiento a nivel local y que pudiese permitir una extrapolación a niveles superiores. Esto, por un lado, para seguir aportando conocimiento sobre su efectividad, y, por otro lado, con la finalidad de incentivar su uso y sugerirlo como primera línea frente a otras opciones menos económicas, con el fin de generar mayor accesibilidad terapéutica, pensando que, a futuro, nuestra población podría afectarse de manera gradual con estas patologías.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1 AGUDEZA VISUAL

2.1.1 Generalidades

La agudeza visual (AV) se puede definir como la capacidad de percibir las diferencias provenientes de distintos estímulos en el sistema visual. Es decir, corresponde a la capacidad del ojo en detectar y distinguir distintas formas y detalles de objetos observados en el entorno en una distancia determinada (1–3).

Para que la AV sea considerada como óptima no depende solamente del ajuste óptico de las distintas estructuras oculares que intervienen en la formación de la imagen, como la córnea, el cristalino, la retina, etc.; sino que también tienen un papel importante el estado de las cortezas visuales en el cerebro y de la vía óptica en sí (1). Por lo tanto, al momento de realizar su evaluación, se obtiene valiosa información del estado visual del paciente, en base a si los medios oculares son lo suficientemente claros, si la imagen en la retina es enfocada correctamente, si el recorrido que realiza esta imagen enfocada en forma de señal está funcionando eficientemente, y, por último, si las cortezas visuales están interpretando estas señales de la manera apropiada. En conclusión, la AV es la manera más segura, fácil, exacta y anticipada de descubrir anormalidades en la totalidad del sistema visual (3).

Desde una vista matemática, la AV se define como la inversa del ángulo α (medido en minutos de arco) con la que se puede resolver el objeto más pequeño que se identifica. A este ángulo α se le conoce como ángulo mínimo de resolución (MAR), que indica el tamaño angular del detalle más pequeño que el sujeto pueda observar, y, por lo tanto, el ángulo del objeto más pequeño corresponderá a la medida de su AV (1,2).

2.1.2 Factores influyentes en la agudeza visual

La AV, al ser un concepto que abarca muchos aspectos y que brinda bastante información, se ve afectada por una gran cantidad de factores, ya sea externos (ambientales) o relacionados a la fisiología propia del paciente, tanto ocular como en general (1).

Dentro de los factores ambientales destacan principalmente la iluminación del lugar (por ejemplo, la sala donde se esté realizando el examen de la AV), y esencialmente las características de lo observado, es decir, su definición, la distancia al paciente del objeto, el color, el contraste, el tamaño, y la iluminación que este pueda poseer (1,2).

La fisiología del paciente juega un papel esencial en su capacidad para detectar estímulos, y, por lo tanto, es de los factores más importantes a considerar cuando la AV se halle en rangos deficientes. Algunos de los principales factores fisiológicos hacen relación al sistema ocular del paciente, como lo son la disposición de los fotorreceptores en la retina, la fijación (dado que la AV es máxima en la fóvea y disminuye progresivamente en la periferia), la motilidad de los músculos extraoculares, la transmisión del impulso a través de la vía óptica y el desarrollo de ésta junto a la corteza visual, etc. (1,3); mientras que otros corresponden a factores sistémicos, como lo son la presencia de enfermedades sistémicas, que pueden llegar a repercutir en la visión, como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), etc. (4), la edad del paciente (en edades tempranas la AV es baja y mejora con el desarrollo, y luego comienza a decaer a partir de los 40 años), efectos de medicamentos sistémicos o tópicos, etc. (1).

Además, existen otros factores que hacen relación a la psiquis del paciente como lo serían el grado de “fatiga” y “cansancio”, el aburrimiento al realizar la prueba y la experiencia con el test de AV, que pueden ser causantes de interpretaciones inadecuadas, por ejemplo, del estado visual del sujeto estudiado (1).

2.1.3 Optotipos

La pesquisa de la AV se evalúa tradicionalmente de forma directa a través de letras o formas, que reciben el nombre de optotipos, y van disminuyendo progresivamente de tamaño, donde es necesario que el sujeto estudiado reconozca la orientación o forma de este optotipo. El término optotipo proviene del griego *optós* (relativo a la visión) y *typós* (marca) (1,2). A pesar que se conoce como optotipo al conjunto de letras, figuras o signos de variados tamaños utilizados para la medición de la AV, en optometría el término “optotipo” se refiere a cada uno de los símbolos observados, más que al conjunto en sí (2).

Las escalas más utilizadas corresponden a la decimal, la Snellen y la logMAR, (2) y sus principales características son:

- La escala de Snellen fue publicada junto a la cartilla de Snellen en 1862, que presentaba 7 niveles de diferentes letras en distintos tamaños. El tamaño de la imagen es directamente proporcional al tamaño del test (conjunto de optotipos) e inversamente proporcional a la distancia de éste del individuo (habitualmente, la distancia corresponde a 6 metros o 20 pies). Dispone de un optotipo en su tamaño mayor (es decir, menor AV) y el número de ellos aumenta progresivamente en 1 a medida que se avanza en las líneas. Por otra parte, la progresión del tamaño de los optotipos es de tipo aritmética (razón = $\tan \theta \times \text{distancia}$) para las distancias que se expresan en pies de 200, 100, 70, 50, 40, 30 y 20, ordenadas de menor a mayor en cuanto a la AV, de modo que la visión 20/20 corresponde a la visión calificada como clínicamente normal (1,27).

- La escala decimal nace desde la escala de Snellen como una alternativa a la notación en forma de fracción, de modo que tomando los mismos parámetros de la escala de Snellen (la distancia de 6 metros o 20 pies y la misma progresión) se obtiene el número que entregue el resultado de esa fracción, es decir, 0.1, 0.2, 0.3, etc., siendo la visión normal en 1 (1,2,27).

- La escala logarítmica o escala de Bailey-Lovie es creada en 1976 para estandarizar la medición de la AV y así mejorar las deficiencias con las que contaba, por ejemplo, la escala de Snellen. Son actualmente las más recomendadas debido a su precisión y fiabilidad, pero a pesar de ello, en la clínica diaria no es común su utilización frente a los optotipos de Snellen (1,2,28). Dentro de las estandarizaciones que plantea se encuentra que (1,3,28):

- Las letras o símbolos deben poseer una legibilidad similar.
- El número de optotipos por línea debe ser el mismo (se acepta como valor mínimo que existan 5).
- El espacio entre cada línea y entre cada optotipo debe ser de igual tamaño que el de los optotipos de la línea inferior.
- Se utiliza el logaritmo del ángulo mínimo de resolución (MAR) como escala de medida (logMAR).

- ❑ La diferencia entre líneas debe ser homogénea y tener una progresión geométrica de 0,1 unidades logarítmicas.
- ❑ Los optotipos deben ser negros sobre un fondo blanco.

2.1.4 Valoración de la AV

En la clínica habitual, se presentan los optotipos en carteles impresos, en tarjetas de proyección o en sistemas de video. En cualquiera de los 3 casos, el sujeto debe observar los optotipos de forma directa a una distancia de 6 metros, aunque es posible realizar ajustes para evaluar la AV de visión lejana a una menor distancia (1).

Los optotipos se colocan en el plano horizontal de la visión del sujeto en estudio. El examen será realizado en condiciones de buena iluminación, evitando reflejos de luz que puedan existir. Posteriormente, se debe dar las instrucciones correspondientes y comenzar con la evaluación. Este examen puede ser realizado de forma monocular y binocular. La línea donde el sujeto logre ver los optotipos presentados corresponderá a la medida de su AV (2,3), y ésta es anotada en forma de fracción (con la escala de Snellen), decimal o en logMAR, según corresponda con los optotipos utilizados (1,27). Además, es importante informar si esta AV es la obtenida con la mejor corrección del paciente (AVcc), que permitirá obtener la mejor AV que pueda obtener el paciente mediante el uso de lentes correctores (AVMC); si ésta corresponde a la AV sin ningún tipo de corrección o bruta (AVsc) o si es la obtenida mediante la utilización de un agujero estenopeico (AV cae) (1,3). Si la AV llegase a ser inferior a lo presentado por los optotipos, pueden utilizarse, en primera instancia, los dedos, donde el paciente debe indicar la cantidad de ellos que están siendo mostrados (habitualmente a 1 metro), expresado como cuenta-dedos (CD); si no pudiese contar dedos se realiza un movimiento con la mano para ver si el paciente es capaz de observar éste, expresado en movimiento de manos (MM); y si ya no pudiese indicar si hay movimiento de la mano, se puede utilizar una luz puntual, y preguntar si es capaz de observar ésta luz, expresado como percibe luz (PL) o en el caso contrario, no percibe luz (NPL) (3).

2.2 DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

2.2.1 Generalidades

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad ocular adquirida de la mácula caracterizada por un deterioro visual central progresivo a causa de la neurodegeneración de los fotorreceptores acompañado de una alteración del epitelio pigmentario retinal (EPR) conocidas con el nombre de drusas (5).

La DMAE fue por primera vez descrita por Otto Haab en 1885. Él describió que pacientes mayores de 50 años perdían visión debido a atrofia y cambios pigmentarios en la mácula. En 1905, Oeller fue el primero en usar el término degeneración macular disciforme. En 1926, Junius y Kuhnt aplicaron el término a lesiones maculares exudativas vistas en pacientes mayores. Sin embargo, no fue hasta 1967 que Gass unificó mediante la observación que las drusas, la degeneración macular senil, y la degeneración macular disciforme representaban diferentes manifestaciones clínicas de una misma patología (29).

Esta enfermedad está categorizada en temprana, intermedia o avanzada basada en la severidad de los síntomas, incluyendo el número y tamaño de las drusas y la presencia o ausencia de neovascularización coroidea (NVC) (30). La DMAE en su etapa avanzada muestra 2 subtipos: DMAE exudativa y DMAE seca o atrófica (25). De la mayoría de los casos diagnosticados, la DMAE exudativa es la responsable de gran parte de la pérdida de visión severa y generalmente ocurre de semanas a meses. Aunque la neovascularización ha sido la causa más común de pérdida de visión severa, la atrofia geográfica, la forma más avanzada de la DMAE seca, también puede causar pérdidas significativas de la visión (31).

Esta enfermedad afecta la calidad de vida con consecuencias severas en la visión para adultos mayores. Visión borrosa, distorsión de la imagen (metamorfopsias) y escotomas (principalmente en la zona central) son los síntomas más comúnmente reportados en los pacientes con DMAE. La pérdida de visión podría no ser notada por el paciente hasta que ambos ojos estén afectados, o hasta que la neovascularización sea subfoveal. Son estos síntomas los que luego se traducen en la dificultad para conducir, leer y reconocer caras. No existe cura para esta enfermedad y las modalidades de tratamiento actuales para la forma exudativa requieren inyecciones intravítreas repetitivas que pueden

ser dolorosas y representan una carga de tratamiento tanto para el paciente como para el médico. Como tal, la DMAE representa un problema clínico importante (32).

2.2.2 Epidemiología

La DMAE es una de las principales causas de pérdida de visión en individuos sobre los 65 años a nivel mundial, estando presente entre un 9% y un 25% de pacientes entre los 65 y 75 años de edad a nivel europeo (6). Un meta-análisis global, realizado por Wan Ling Wong el año 2014, evidenció que la prevalencia de DMAE en todas sus etapas en individuos entre los 45 a 85 años es de aproximadamente un 8%, además encontraron que la prevalencia de DMAE en cualquier estadio es mayor en europeos que en asiáticos y africanos (8).

A nivel nacional existe poca información al respecto. Una revisión sobre causas de ceguera y discapacidad visual, realizada por Joao Furtado et al en el año 2012, relata que existen 2 estudios en Chile, uno realizado por Terán et al en 2003, y otro realizado por Barría et al en 2007, los cuales señalan que, respectivamente, dentro del total de individuos con discapacidad visual, el 4,3% es a causa de DMAE, mientras que el otro señala que sólo el 1,8% (33).

A medida que la población mundial envejece, hay proyecciones que sugieren que para el año 2040 existirán 288 millones de afectados por DMAE. La comparación entre regiones geográficas mostró evidencia estadística de que en Asia habrá mayor cantidad de personas afectadas con cualquier estado de DMAE comparado con Latinoamérica y el Caribe, América del Norte, y Oceanía para el año 2040 (8).

2.2.3 Factores de riesgo

La DMAE no posee una causa clara, a pesar de esto sí existen varios factores que pueden contribuir a la aparición de la misma, dentro de estos podemos encontrar:

- Edad: Se ha encontrado una fuerte relación entre la edad en incremento y la aparición de DMAE (25). Se ha llegado a establecer que la edad es el predictor más potente para DMAE y se ha visto en la población que el riesgo de padecer esta patología es tres veces mayor en pacientes mayores de 75 años comparado con pacientes entre 65 y 74 años (5,9).

- Sexo: La evidencia de que la DMAE afecta más a un sexo que a otro no es contundente, autores sugieren que no existe una asociación significativa entre DMAE y el género femenino (9,25).

- Raza: Los datos apoyan que la raza si corresponde a un factor significativo para la aparición de DMAE, ya que la raza con mayor frecuencia de DMAE son los caucásicos. Se ha reportado que los caucásicos tienen 4 veces más probabilidades de padecer cualquier forma de DMAE en comparación con afroamericanos (9).

- Tabaquismo: Fumar es el principal factor de riesgo modificable. La evidencia indica que el riesgo de DMAE aumenta significativamente en pacientes fumadores comparados con no fumadores (25). Además, se ha descrito que fumadores mayores de 40 años tienen de 2 a 4 veces mayor probabilidad de desarrollar DMAE versus no fumadores de la misma edad (34).

- Obesidad: Se ha demostrado que la obesidad aumenta el riesgo de padecer DMAE y además de que ésta progrese (9). Seddon et al encontró que el riesgo de DMAE era mayor en personas con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 25, y que entre mayor era el IMC, mayor es la probabilidad de progresión de la DMAE (35).

- Hipertensión: La evidencia respecto a si la hipertensión arterial está asociada a la aparición de DMAE no es concluyente (9,25). Un meta-análisis arrojó que en cinco estudios de cohortes prospectivos y siete estudios transversales no existía una relación significativa, mientras que en 3 estudios de control de casos si se había encontrado relación significativa (25).

- Cirugía de Catarata: Se ha observado que la cirugía de catarata podría ser un factor de riesgo potente para el desarrollo de DMAE (25). Un estudio realizado durante un periodo de seguimiento de 5 años encontró que la incidencia de DMAE exudativa era de 0,88 cada 1000 personas en la muestra total, y que la incidencia en pacientes que fueron sometidos a cirugía de catarata fue de 2,68 cada 1000 personas. Además, dentro de los factores que podrían explicar esta asociación encontramos la inflamación relacionada a la cirugía, la toxicidad de luz azul y factores genéticos (36).

- Factores genéticos: La evidencia muestra que existe una fuerte relación entre la historia familiar de DMAE y el subsiguiente desarrollo de la patología (9). Se ha demostrado que individuos con familiares directos que posean DMAE son entre 12 a 27 veces más susceptibles a desarrollar esta patología que individuos de la población general sin estos antecedentes (34).

2.2.4 Fisiopatología

La fisiopatología exacta de la DMAE no es del todo clara, sin embargo, los hallazgos de los estudios en proceso están expandiendo el conocimiento y comprensión de esta patología y el mecanismo por el cual funciona. Se cree que la patogénesis de la DMAE es el resultado de una interacción multifactorial entre factores metabólicos, funcionales, genéticos y ambientales. A medida que aumenta la edad, los residuos intracelulares que contienen lipofuscina se van acumulando en las células del EPR. Estos residuos, normalmente serían eliminados a través de la coriocapilar; sin embargo; a medida que la disfunción del EPR avanza, repercute en alteraciones en la permeabilidad de la membrana de Bruch, que a su vez lleva a la acumulación de material extruido en forma de drusas, tal como se explica en la figura 2.1 (5).

Las drusas son acumulaciones de lípidos y otros materiales extracelulares que se forman entre la membrana de Bruch y el EPR. Usualmente las drusas duras son artefactos benignos de la edad, pero a medida que el número y tamaño de estas aumenta (generalmente llevando a la designación de blandas), también incrementa el riesgo de que progresen a alguna de las formas de DMAE (37).

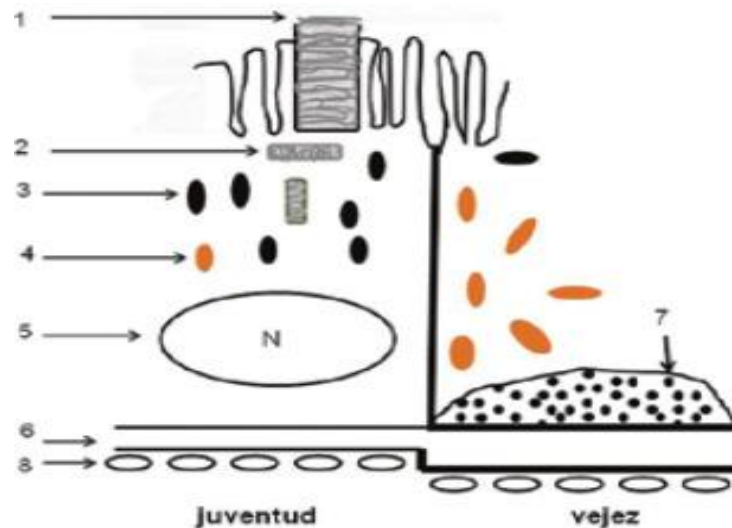


FIGURA 2.1.- Proceso de formación de drusas en el EPR. El EPR fagocita el segmento externo de los fotorreceptores (1) mediante fagolisosomas (2). En la juventud, existen bastantes melanosomas (que dan pigmento al EPR (3)), junto al núcleo del EPR (5) y pocos gránulos de lipofuscina (restos de desechos que no fueron eliminados correctamente a través de los capilares corioideos (8)). Con la edad, los melanosomas son menores, y existe una gran cantidad de gránulos de lipofuscina, y

comienzan a acumularse entre la membrana de Bruch (6) y el EPR, formando las drusas (7).

Imagen obtenida de (38).

La lipofuscina está compuesta de fosfolípidos de membrana, proteínas de membrana, proteínas de ciclo visual, complejos de lipoproteínas y retinoides que resultan de una degradación enzimática deficiente en los fagolisosomas del EPR. Estudios sugieren que luego de una serie de reacciones químicas de los compuestos presentes en las drusas, se obtiene como producto carboxietil pirrol, compuesto asociado en el proceso inflamatorio. Además, se ha sugerido que el carboxietil pirrol podría estimular el inicio de la neovascularización en la forma exudativa de DMAE (39).

La aparición de drusas podría ser encontrada con un engrosamiento de las capas colágenas de la membrana de Bruch, una degeneración de elastina y colágeno dentro de la membrana y su calcificación. En adición, se ha observado que la coriocapilar se adelgaza en pacientes con DMAE, que podría contribuir a entorpecer la remoción de material extracelular que resulta en la formación de drusas (5).

Existe evidencia de que la formación de drusas podría estimular una cascada inflamatoria que podría tener un rol en el avance de la DMAE. Se ha encontrado que existe una relación entre el aumento de riesgo de DMAE y polimorfismos en el factor H del complemento (CFH). CFH suprime el sistema del complemento, por ende, en presencia de una actividad anormal de CFH, el sistema del complemento se activa con la consecuencia de una respuesta inflamatoria en los tejidos subretinales (5).

A su vez, también se ha mencionado que el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial tendrían un rol en el desarrollo de DMAE. Estudios experimentales con donantes humanos con DMAE apoyan la hipótesis emergente que defectos en las mitocondrias del EPR llevarían a la aparición de DMAE. Estos estudios han mostrado arquitectura mitocondrial interrumpida y la disminución del número y masa de las mitocondrias, contenido alterado de múltiples proteínas mitocondriales y daño en el ADN mitocondrial se correlaciona con la gravedad de la patología (40). Se podría adicionar a esto el hecho de que envejecer y el tabaquismo son 2 factores de riesgo potentes para el desarrollo de DMAE que también están asociados con disfunción mitocondrial, sugiriendo

que estos factores podrían contribuir a generar DMAE a través de sus efectos sobre la función mitocondrial (41).

En la forma de DMAE seca, la lenta apoptosis del EPR, retina neural y la coriocapilar, desarrolla y causa pérdida permanente de la visión central. En su forma exudativa, la causa de pérdida de visión central está asociada a una neovascularización subcoroidea. Se ha descrito que las drusas podrían provocar hipoxia local, que llevaría a la liberación del factor de crecimiento endotelial (VEGF), aunque alternativamente podrían ser células inflamatorias las cuales secretan VEGF. Una reacción inflamatoria inicia una angiogénesis patológica, la cual penetra a través de los defectos de la membrana de Bruch y el EPR hacia espacios subretinales, donde la exudación y el sangrado destruyen a los fotorreceptores. Comúnmente, se usan Anti-VEGF en inyecciones intravítreas con el fin de inhibir esta neovascularización y estabilizar la visión en algunos casos (29,39).

2.2.5 Clasificación

Las drusas son consideradas el marcador clínico de esta patología. Existen 2 tipos, las drusas duras y las drusas blandas. Las drusas duras son pequeñas, redondas y poseen depósitos blanco-amarillentos. Por otro lado, las drusas blandas son de mayor tamaño, con bordes difusos y podrían fusionarse entre sí. A diferencia de las drusas duras, las drusas blandas son un factor de riesgo definitivo para el desarrollo de atrofia geográfica o NVC (29).

La DMAE se puede clasificar en 2 tipos:

2.2.5.1 DMAE seca o atrófica

La DMAE seca es la forma de esta enfermedad en la cual el daño se evidencia a través de áreas de atrofia geográfica y no existe neovascularización. La atrofia geográfica del EPR es la forma avanzada de la DMAE seca. Ésta se muestra, al fondo de ojo, como áreas bien delimitadas con despigmentación y visualización mejorada de los vasos coroidales profundos, ejemplificado en la figura 2.2. Se denomina geográfica debido a que estas áreas no parecen estar relacionadas a alguna estructura anatómica específica (42). Estas representan la pérdida de fotorreceptores, EPR y la coriocapilar. Las lesiones generalmente aparecen primero en la zona perifoveal, y con el tiempo podrían expandirse hacia otras zonas, llegando a incluir a la fóvea. La literatura reporta que el rango de progresión de la atrofia geográfica va desde los 0,53 a los 2,6 mm² por año, esto obtenido a través

de fotografías del fondo de ojo o imágenes por autofluorescencia (43). Las imágenes por autofluorescencia del fondo de ojo permiten delimitar de forma precisa las zonas de atrofia. Esto permite monitorear la progresión en el contexto de la historia natural de la patología (42).

La medición de la AV no se correlaciona bien con el tamaño total de la atrofia geográfica en los estadios iniciales de la enfermedad y podrían no reflejar la función visual actual del paciente, incluyendo la estabilidad de la fijación, la capacidad de leer y reconocer caras. La preservación foveal de la atrofia podría resultar en buena AV central, pero no necesariamente en buena función visual (42). Además de lo que podría relatar el paciente también podría ser hallazgos escotomas parafoveales, sensibilidad al contraste disminuida y adaptación a la oscuridad anormal. Casi 50% de los ojos con atrofia geográfica terminan perdiendo 3 o más líneas de visión después de 2 años de seguimiento; a los 4 años, 27% de los ojos tienen una visión de 20/200 o peor (29).



FIGURA 2.2.- *Atrofia geográfica por DMAE no exudativa, donde se logran apreciar vasos coroideos debido a la pérdida de tejido y pigmentación. Imagen obtenida de (44).*

2.2.5.2 DMAE exudativa

Es la forma de DMAE en la cual se hace presente la neovascularización. Es posible que ésta pueda desarrollarse después de una atrofia geográfica, aunque no existe información muy clara al respecto (42).

La DMAE exudativa está caracterizada por la NVC, el crecimiento de neovasos que llevan a la pérdida de visión, más agresiva que la atrofia geográfica, y a la distorsión de la imagen debido a la

invasión de los mismos hacia el tejido circundante. En pacientes con DMAE exudativa unilateral es importante considerar que el ojo contralateral posee un riesgo de un 42% de NVC dentro de 5 años (45).

La NVC es usualmente diagnosticada a través de angiografía retinal. Sin embargo, hemorragias subretinianas, exudación lipídica y fluidos subretinales son hallazgos clínicos que sugieren la presencia de NVC, donde en la figura 2.3 se ejemplifica su aspecto. Dependiendo de los patrones angiográficos, la NVC podría subdividirse en clásica, oculta y mixta (29).

La angiografía con fluoresceína es una herramienta esencial en el diagnóstico de la NVC. El objetivo de esta técnica es identificar si está presente, su tipo y definir su tamaño y bordes. Una lesión que genera hiperfluorescencia en la fase coroidea del angiograma, mantiene bordes bien demarcados y presenta fuga tardía es una NVC clásica. Una lesión cuyos bordes no pueden ser determinados por angiografía con fluoresceína es una NVC oculta (29).

Una cicatriz disciforme representa el estadio final del proceso exudativo. Esta lesión está principalmente compuesta por fibrosis subretinal, aunque grados variados de fluido subretinal, hemorragias intrarretinales o subretinales, edema macular (EM) y exudación lipídica podrían estar aún presentes (29).



FIGURA 2.3.- Paciente con NVC en zona macular y en la periferia de ella, se puede observar presencia de hemorragias subretinianas rodeando las zonas de neovascularización. Imagen obtenida de (44)

2.2.6 Diagnóstico

Se puede sospechar de la presencia de DMAE en casos que los pacientes presentes los siguientes signos y síntomas (46):

Síntomas

- Metamorfopsias
- Pérdida de visión o visión borrosa indolora
- Escotomas
- Dificultad en la lectura, en la conducción y en la detección de detalles finos.
- Deslumbramiento
- Pérdida de sensibilidad al contraste

Signos

- AV reducida
- Porciones de líneas extraviadas u onduladas al realizar rejilla de Amsler

Al examen de fondo de ojo

- Drusas
- Cambios pigmentarios, exudativos, hemorrágicos o atróficos que afecten la mácula
- EM cistoide y (raramente) pólipos coroidales
- Desprendimiento del EPR
- Roturas en la membrana de Bruch

En el caso de la atrofia geográfica el diagnóstico se podría realizar en base a retinografías. Para la DMAE exudativa el diagnóstico se realiza principalmente en base a la angiografía con fluoresceína.

La angiografía con fluoresceína usualmente se utiliza para confirmar la presencia de neovascularización e identificar las características de la lesión, incluyendo la ubicación y la composición de la neovascularización, tal como se aprecia en la figura 2.4 (31).



FIGURA 2.4.- Fondo de ojo (imagen a la izquierda) e imágenes de angiografía con fluoresceína en paciente con DMAE de tipo exudativa. Se logra apreciar una zona filtrante de medio de contraste cerca de la mácula durante los tiempos iniciales de la angiografía (imagen central), que luego aumenta de tamaño y se mantiene en los tiempos tardíos (imagen a la derecha). Imagen obtenida de (44).

La tomografía de coherencia óptica (OCT) puede ser una herramienta útil en cualquier estadio de DMAE. En pacientes con DMAE seca, la alta definición de los B-scans son útiles para determinar de manera precisa la estructura de las drusas, las cuales aparecerán como elevaciones a nivel del EPR, y para examinar las capas retinales adyacentes que pueden verse afectadas en el proceso de la enfermedad (Fig. 2.5) (31).

En la atrofia geográfica, OCT ha demostrado pérdida de la capa de EPR y bandas de fotorreceptores dentro de la lesión atrófica (5). Además, a través de la visualización En-face, un estudio encontró que existe disrupción de la retina externa que se extendía más allá de los límites de la atrofia geográfica, los cuales eran visualizados como áreas focales hiporreflectivas (47)

La alta definición de los B-scans también pueden ser usados para identificar algunas características de la DMAE exudativa, como la presencia de líquido intrarretiniano o subretinal. En esta forma de DMAE también se puede utilizar la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A), para monitorear la respuesta al tratamiento en el tiempo (5).

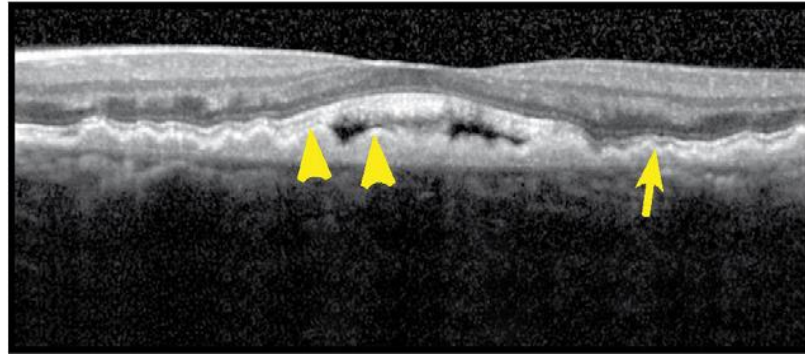


FIGURA 2.5.- B-scan macular de OCT de un paciente con DMAE de tipo no exudativa. Se pueden apreciar solevantamientos del EPR que provocan la pérdida de continuidad de este, correspondiente a las drusas acumuladas bajo el EPR. Imagen obtenida de (44).

Las imágenes por autofluorescencia tienen la capacidad de revelar alteraciones en áreas que parecen normales en el fondo de ojo, lo cual ayuda en la estratificación de los casos y podría tener implicancias en el pronóstico visual. Resulta especialmente valioso en la detección, evaluación y monitoreo de la atrofia geográfica (Fig. 2.6). En el caso de la DMAE exudativa, la autofluorescencia revela distintos patrones de NVC clásica de manera no invasiva y podría ser especialmente útil para determinar si el ojo podría beneficiarse con una intervención terapéutica (48).

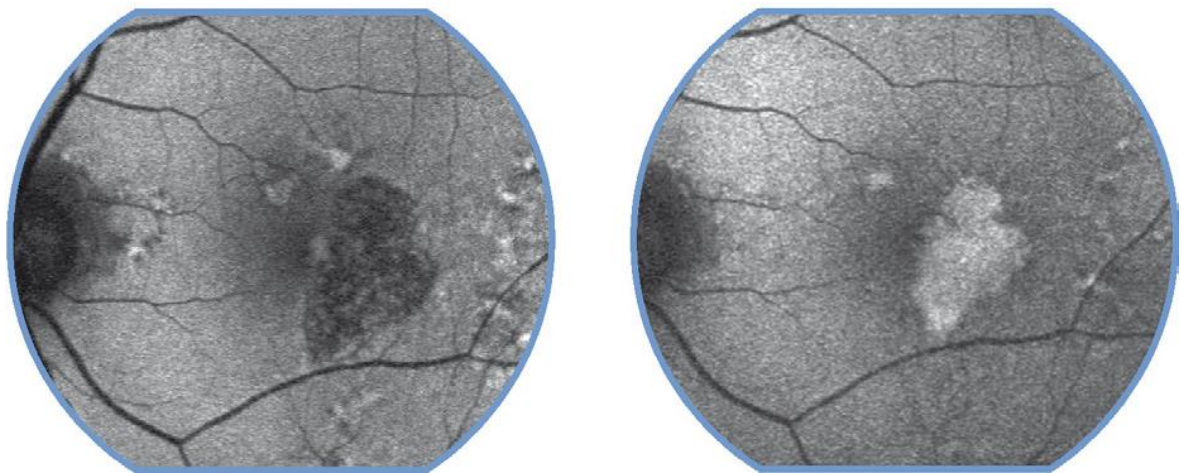


FIGURA 2.6.- Imágenes por autofluorescencia de un mismo paciente al cabo de 2 años y medio. Se logra apreciar que una zona hiperautofluorescente que pasa a ser hipoautofluorescente debido a la atrofia geográfica en la zona perimacular. Imagen obtenida de (44).

2.2.7 Tratamiento

2.2.7.1 Manejo nutricional

Debido a la fisiopatología de la DMAE, muy asociada al estrés oxidativo, a la inflamación y al flujo sanguíneo coroideal insuficiente, se ha relacionado el consumo de vitaminas y nutrientes (por sus propiedades antioxidativas y antiinflamatorias) a una forma de abordar la patología. En base a esto, se realizó el estudio AREDS1, estudio de gran escala multicéntrico, que investigó el efecto de altas dosis de suplementos (Vitamina C y E, Beta-carotenos y zinc) en la progresión de DMAE. El estudio AREDS 1 encontró un efecto significativamente positivo en el uso de estos suplementos que resultaron en un riesgo de progresión reducido para la DMAE. Basado en estos resultados, los autores recomendaron que los pacientes con DMAE deberían considerar el consumo de estas vitaminas (49).

Posteriormente se realizó AREDS 2, el cual evaluó la efectividad del tratamiento al quitar los Beta-carotenos debido a que se asocian a cáncer de pulmón en pacientes fumadores. El estudio demostró que el riesgo de progresión no disminuía al eliminar los Beta-carotenos. Además de esto, el AREDS 2 investigó el uso o adición de luteína/zeaxantina y ácido docosahexaenoico/ ácido eicosapentaenoico (DHA/EPA) y su efecto en la progresión de DMAE. Finalmente se obtuvo que el uso de estos no afectaba la progresión de los antes utilizados. Sin embargo, es necesario mencionar que debido a la complejidad del estudio AREDS 2, cualquier intervención necesitaría obtener un 25% o mejor resultado que la AREDS 1 para ser estadísticamente significativa (50).

2.2.7.2 Terapia Neuroprotectora

Un área aún en desarrollo es la neuroprotección. Actualmente existen 2 drogas bajo investigación: factor neurotrófico ciliar - 501 (CNFT) y Brimonidina.

El CNFT, un miembro de la familia de citoquinas de la interleuquina-6, ha mostrado efecto protector sobre los fotorreceptores en modelos animales. Neurotech Pharmaceuticales desarrollo una cápsula intraocular (NT-501) que puede liberar de manera sostenida este elemento por más de un año. Por su parte, la Brimonidina, un miembro de agonistas alfa-2, también ha demostrado efecto de neuroprotección en las células retinales en modelos animales al ser utilizados en implantes intravítreos (50).

2.2.7.3 Corticoides intravítreos

Una opción para el tratamiento con corticoides intravítreos es el uso de acetónido de triamcinolona, útil en varios desórdenes edematosos y proliferativos. Ha demostrado ser efectivo como terapia adjunta para el tratamiento de DMAE exudativa, posiblemente en combinación con terapia fotodinámica (51).

2.2.7.4 Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica consiste en el uso de un agente fotosensibilizador intravascular (verteporfina) y un láser rojo de baja energía (689 nm) aplicado localmente con el fin de activar el agente inyectado, generando daño al endotelio celular a través de la reacción de la verteporfina estimulada con el láser. Consiste en una terapia paliativa, ya que estabiliza temporalmente los vasos sanguíneos con fugas, pero no previene la formación de nuevos vasos (51).

2.2.7.5 Fotocoagulación láser

Es posible realizar fotocoagulación láser térmica a través del uso de un láser de argón. Este procedimiento era el único tratamiento establecido y ampliamente aceptado para las membranas neovasculares clásicas secundarias a DMAE antes de la terapia fotodinámica (51).

2.3 RETINOPATÍA DIABÉTICA

2.3.1 Generalidades

La DM es una condición en aumento, de carácter crónico caracterizada por la absoluta o relativa falta de insulina, así como también asociado a hiperglicemia, dislipidemia y daño neurovascular. El daño puede afectar cada órgano en el cuerpo del paciente, empeorar su calidad de vida y generar carga en la comunidad local, global y en la economía (35).

La retinopatía diabética (RD) es una complicación microvascular asociada al padecimiento de DM. Es la principal causa de pérdida de visión en adultos en edad laboral. La RD se genera conforme avanza el tiempo y está asociada a un control deficiente de la glucosa, la presión arterial y los lípidos en sangre. La RD es una complicación común tanto para la DM 1 como para DM 2. Además, los costos personales y socioeconómicos en esta patología son altos (11).

2.3.2 Epidemiología

Aproximadamente, 75% de los pacientes con DM I desarrollan algún grado de retinopatía, mientras que aproximadamente 50% de las personas con DM II la desarrollan. Se proyecta que para el año 2040, aproximadamente 642 millones de personas tendrán diabetes y sus complicaciones (12).

Un meta-análisis señala que 1 de cada 3 personas diabéticas tiene algún tipo de RD en Estados Unidos, Australia, Europa y Asia (52). A nivel país, una revisión sobre causas de ceguera y discapacidad visual, realizada por Joao Furtado et al en el año 2012, señala la existencia de un estudio del año 2008, realizado por Arancibia et al, que otorga un valor de prevalencia de un 25,7% para RD en pacientes con DM 2 (33). Otro estudio realizado el año 2017 por Covarrubias et al encontró una prevalencia de 24,6% en pacientes con DM 1 y DM 2 (53). En la encuesta nacional de salud del año 2016-2017 se estableció que el 12,3% de la población chilena está en sospecha de DM (24).

2.3.3 Factores de riesgo

Se han encontrado diversos factores que pueden incidir en la aparición de RD, dentro de ellos encontramos:

- Hiperglucemia: Los estudios “Diabetes Control and Complications Trial” y UKPDS fueron 2 investigaciones que mostraron la influencia del control de la glicemia (con un valor menor o igual a 7% en la HbA1c) podría reducir el riesgo de desarrollo y progresión de RD. Sumado a esto, se encontró que el control glucémico intensivo reducía la incidencia de EM diabético en 58% (54).

- Duración de diabetes: Un factor de riesgo inmodificable, la duración prolongada de la diabetes ha demostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de RD. Un estudio realizado por De Block et al reportó que pacientes con RD tenían una data mayor de diabetes, duplicando a aquellos que aún no la poseían. En adición, el estudio LALES encontró que cada año que incrementa la historia de diabetes, el riesgo de poseer RD aumenta un 8%. Esta asociación podría explicarse por una exposición prolongada a los estados hiperglucémicos que podrían incrementar el riesgo de daño vascular (55).

- Hipertensión: Se ha demostrado que la HTA posee participación en el desarrollo y progreso de RD. El estudio Hoorn estimó que pacientes diabéticos con HTA tienen más del doble de riesgo de desarrollar RD después de 10 años en comparación con pacientes diabéticos con presiones normales. También se ha visto que una presión sistólica mayor a 130 mmHg aumenta la velocidad

de progresión de la RD. Esta asociación entre ambas enfermedades se puede explicar a través de que los hallazgos clínicos frecuentemente coexisten. La HTA podría causar cambios morfológicos en los vasos retinales similares a los vistos en la RD no proliferativa (RDNP) (26,55).

- Obesidad: La influencia del IMC en la RD ha sido controversial. En el estudio WESDR, la asociación entre obesidad versus severidad de RD y progresión no mostró resultados estadísticamente significativos. El estudio de Diabetes Incidence Study en Suecia reportó asociaciones significativas entre IMC alto y RDNP severa después de 10 años de seguimiento (54).

- Embarazo y Pubertad: Se ha encontrado que la RD puede empeorar rápidamente durante el embarazo y la pubertad, especialmente en diabéticos tipo 1. Se ha encontrado que el tiempo de desarrollo de RD en diabéticos tipo 1 es significativamente más corto en pacientes diagnosticados en la pubertad que quienes fueron diagnosticados antes de ella. En el estudio WESDR se encontró que existía un 30% de riesgo adicional de desarrollar RD comparando los periodos previos y posteriores a la menarquia, además, el estudio encontró que el embarazo duplica el riesgo de progresión de RD (54).

- Insuficiencia renal crónica: Se ha encontrado que la severidad de la RD está asociada con la función renal y el riesgo de insuficiencia renal crónica (56). Se ha sugerido que, en pacientes diabéticos, la hiperglucemia crónica causa cambios microvasculares en los glomérulos del riñón y la retina. Con el tiempo estos cambios microvasculares llevan a las alteraciones que generan retinopatía y nefropatía (55).

2.3.4 Fisiopatología

El mal manejo de la DM lleva a episodios hiperglucémicos los cuales conducen a una disfunción metabólica, resultando en estrés oxidativo y la generación de especies reactivas de oxígeno. Las aberraciones mitocondriales podrían inducir apoptosis y los factores inflamatorios podrían elevar la hipoxia, mediando a su vez la secreción de VEGF. La disfunción neurovascular, la hiperpermeabilidad vascular y/o neovascularización podrían seguir y generar los marcadores patológicos de RD y EM (57).

En la RD, la disfunción de la barrera hemato-retinal es común y una de las principales causas de la aparición de los hallazgos clínicos. La filtración de componentes sanguíneos en la retina ocurre junto con la degradación de la barrera hemato-retinal interna, y esto lleva comúnmente a la aparición

de EM diabético. Los VEGF están fuertemente implicados en la filtración de vasos sanguíneos y actúa como un agente vaso permeable potente. El engrosamiento de la membrana basal vascular también es común en la RD, lo cual se cree que lleva a cambios en los factores micro ambientales que influyen en el crecimiento, supervivencia y función de los pericitos y las células endoteliales. Además, asociado a esta degeneración capilar está la pérdida de la función de los pericitos. Los pericitos poseen un rol importante en la función normal de la retina, facilitando la diferenciación, migración y proliferación de las células endoteliales. La pérdida de estos y la presencia de “pericitos fantasmas” son considerados marcadores histopatológicos importantes de la RD (57).

La muerte de los pericitos y la subsiguiente debilitación de los capilares podría resultar en la formación de microaneurismas. Estas estructuras son los primeros signos clínicamente reconocibles de RD y suelen estar conjuntas a áreas de no perfusión. Mientras que los microaneurismas pueden estar perfundidos o esclerosados, algunas veces contienen acumulación de leucocitos circulantes que podría indicar la presencia de inflamación en su formación (14).

En la formación de membrana fibrovasculares que están asociadas con angiogénesis extrarretinal, una serie de señales pro-fibróticas han sido implicadas en la transdiferenciación, proliferación y migración de miofibroblastos y su producción de una matriz contráctil. Sin embargo, el origen de miofibroblastos retinales se mantiene desconocido en la RD proliferativa (RDP). Por el contrario, análisis en ratas han demostrado potencial de los pericitos y la mesénquima perivascular para transdiferenciarse en miofibroblastos en varios tejidos y órganos (58).

Debido al rápido desarrollo o progresión de desprendimiento de retina traccional después de las inyecciones con anti-VEGF en ojos con RDP se ha postulado que los pericitos restantes después de la ablación de las células endoteliales desde la neovascularización retinal constituyen una fuente para la formación de miofibroblastos (58).

2.3.5 Clasificación

La RD es asintomática en sus estadios iniciales y por lo tanto existe la necesidad de controles oftalmológicos para los pacientes con DM con el fin de diagnosticar la patología de manera temprana y abordarla adecuadamente. Debido a la variación que pueden presentar los síntomas, que no necesariamente establezcan la severidad de la patología, es que se hacen necesarios los controles

clínicos. Clínicamente, las principales características de la RD son visibles a través de la examinación del fondo de ojo. En base a esto, la categorización de la RD se hace en base a la presencia de estas lesiones y en la ausencia o presencia de neovascularización. Existen 2 categorías principales: La RD no proliferativa (RDNP) (Fig. 2.7) y la RD proliferativa (RDP) (Fig. 2.8) (12,14).

En la siguiente tabla se mostrarán las características de los estadios de RD:

TABLA 2.1: *Clasificación de la RD según hallazgos clínicos observados. Modificado de (14)*

Clasificación	Hallazgos oftalmológicos
Sin retinopatía	Sin anormalidades
RDNP leve	Solo presencia de Microaneurismas
RDNP moderada	Dos o más de los siguientes hallazgos: Microaneurismas Hemorragias retinales Exudados duros
RDNP severa	Presencia de cualquiera de los siguientes hallazgos: Hemorragias en cada uno de los cuatro cuadrantes AMIRs en un cuadrante Rosarios venosos en dos cuadrantes
RDNP muy severa	Presencia de cualquiera de las 2 características anteriores
RD proliferativa	Uno o ambos de los siguientes hallazgos: Neovascularización Hemorragia vítrea



FIGURA 2.7.- Retinografía de una RDNP moderada. Se logran apreciar hemorragias retinales y exudados duros rodeando la zona macular. Imagen obtenida de (44).



FIGURA 2.8.- Retinografía de papila óptica de un paciente con RD proliferativa. Se logra apreciar la neovascularización a nivel papilar (flecha). Imagen obtenida de (44).

2.3.6 Diagnóstico

La RD se diagnostica y clasifica en base a los hallazgos clínicos, en la base de la visualización de hemorragias, microaneurismas, exudados y neovascularización. La fotografía del fondo de ojo y la angiografía con fluoresceína tienen mayor sensibilidad que la oftalmoscopia debido a la óptica superior (Fig. 2.9), el contraste mejorado de la angiografía, la confirmación de filtración y la habilidad para revisar las imágenes magnificadas sin la interferencia del parpadeo o movimiento del paciente.

Además, con las mejoras en las nuevas tecnologías se ha incrementado la utilización del OCT para la detección y cuantificación del EM diabético, así como para monitorizar la respuesta ante los posibles tratamientos. (12)



FIGURA 2.9.- Retinografía (izquierda) e imágenes de angiografía con fluoresceína de paciente con RDNP. Se logra apreciar microaneurismas y zonas de isquemia en el área perifoveal (centro). Además, el paciente posee zonas de filtración capilar observables en los tiempos tardíos (derecha).
Imagen obtenida de (44)

2.3.7 Tratamiento

2.3.7.1 Fotocoagulación con láser

La fotocoagulación con láser (PFC) ha sido el Gold-standard para el tratamiento de EM diabético y RDP antes de la llegada de la terapia anti-VEGF. La terapia láser focal/en rejilla ha mostrado aliviar el EM de manera efectiva y reducir el riesgo de pérdida visual en un 50%.

La fotocoagulación panretinal también ha sido usada para el tratamiento de la RDP y reduce significativamente el riesgo de pérdida de visión severa, especialmente en casos donde existan complicaciones de alto riesgo, como la hemorragia vítrea. El mecanismo exacto por el cual la terapia láser reduce el EM diabético e induce regresión en la neovascularización aún no es claro. Se ha hipotetizado que, el cierre directo de la filtración de microaneurismas, la disminución de flujo sanguíneo retinal asociado con tejido retinal reducido y la mejora de la oxigenación, así como la estimulación del EPR, podrían estar implicados.

Debido a su naturaleza destructiva, la terapia láser podría causar daño permanente a las células retinales, llevando a los efectos secundarios como pérdida de visión central y visión nocturna

reducida. Aunque la terapia con anti- VEGF se ha convertido en la terapia principal para RD, la terapia con láser aún posee un rol importante como coadyuvante o terapia de rescate (59).

Además de lo nombrado anteriormente, con la introducción de nuevas tecnologías se ha llegado al desarrollo de una nueva generación de sistemas láser. Estos utilizan cristales más sofisticados y precisos para la concentración del láser. El primer láser disponible con esta tecnología es el láser PASCAL (60).

2.3.7.2 Vitrectomía

Una de las indicaciones más comunes para vitrectomía ocurre cuando existen patologías que opacifiquen el vítreo y, por lo tanto, reduzcan la visión. La retinopatía diabética es capaz de provocar hemorragias vítreas en algunos casos, por lo que su aplicación resulta eficiente y segura para mejorar las complicaciones generadas por esta enfermedad (61).

2.3.7.3 Corticosteroides

Las inyecciones intravítreas de esteroides reducen el EM diabético y estabilizan la visión, pero poseen efectos secundarios comunes, como la presión intraocular (PIO) elevada y formación de cataratas. Se utilizan 3 diferentes esteroides intravítreos: acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona y dexametasona (62).

2.4 OCLUSIÓN VENOSA RETINIANA

2.4.1 Generalidades

La oclusión venosa retiniana (OVR) es una obstrucción al flujo normal del sistema venoso retinal, siendo una causa importante de pérdida de visión y discapacidad visual. Es la segunda causa de pérdida de visión por desórdenes vasculares en la retina tras la RD. La OVR es causada por una trombosis en la zona central, hemi-central o en las ramas venosas retinales. En la oclusión de vena central de la retina (OVCR), la obstrucción ocurre a nivel de la lámina cribosa, mientras que en la oclusión de rama venosa retinal (ORVR) se involucra una rama de la vena central de la retina (16,63).

2.4.2 Epidemiología

La prevalencia de cualquier tipo de OVR no difiere significativamente entre sexos, pero sí incrementa con la edad avanzada, con un rango entre 0,3% a 2,1% en individuos mayores a 40 años,

e incluso podría afectar hasta el 5% de individuos mayores a 80 años (64). En 2015, la prevalencia global en pacientes entre 30 a 89 años era de 0,77% equivalente a 28,06 millones. Específicamente, un 0,64% corresponde a ORVR, mientras que un 0,13% corresponde a OVCR (18).

La incidencia de la ORVR es generalmente mayor a la incidencia de OVCR. En EEUU, Laouri et al reportó en 2011 que la incidencia a 5 años de ORVR fue de 0.6% mientras que la incidencia de OVCR fue de 0,2%, y a 15 años fue de 1,8 y 0,5% respectivamente (64). Jaulim et al por su parte, en 2013, realizó una revisión sobre la incidencia de la ORVR, observando que se presentaba entre un 0,5% a un 1,2% cada 100 personas (63).

2.4.3 Factores de riesgo

Se han relacionado una variedad de condiciones que podrían predisponer la aparición de una OVR, donde podemos encontrar los siguientes:

- Edad avanzada: Se ha establecido como uno de los principales factores de riesgo para la aparición de OVR, numerosos estudios han descrito que mientras mayor sea la edad, más incrementa la prevalencia. (64–66). Hayreh et al determinó que el 51% de los casos de OVR eran mayores de 65 años (67).

- Hipertensión: Se ha demostrado que la HTA está presente en la gran mayoría de pacientes que sufren OVR, tanto para OVCR como para ORVR. Se ha estimado que aproximadamente el 75% de los casos la poseen (68).

- Diabetes mellitus e hiperlipidemia: De acuerdo a información obtenida a través de un meta-análisis realizado por Petr Kolar en 2014, la OVR está relacionado en un 20% con hiperlipidemia y un 5% con DM (67).

- Enfermedades ateroscleróticas sistémicas: Típicamente se ha asociado la presencia de aterosclerosis con la presencia de OVR (69).

- Glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular: El padecimiento de glaucoma de ángulo abierto se ha asociado a la aparición de OVR en ciertos individuos. Se ha observado que la PIO incrementada podría comprometer el flujo venoso retinal y producir estasis (67,70).

- Además, el tabaquismo, la obesidad y el índice de masa corporal han sido asociados al padecimiento de OVR desde numerosos estudios (67,69–71).

2.4.4 Fisiopatología

La OVCR se ha asociado con la formación de trombos en la misma al nivel de la lámina cribosa. La inflamación del endotelio vascular junto con la disrupción del flujo laminar a través de la vena central en esta región también podría llevar a una obstrucción venosa. La ORVR ocurre principalmente en los cruces arteriovenosos, donde las arterias y las venas comparten la misma adventicia. Se ha postulado que los cambios arteriales, como los vistos en la HTA, llevan a una compresión de las paredes venosas, lo cual obstruye el flujo de sangre. Esta impedancia del flujo, así como la naturaleza turbulenta del flujo en los cruces arteriovenosos podría llevar a la formación de trombos (72,73).

La presión intravenosa aumentada genera una ruptura de la homeostasis retinal, lo cual resulta en tortuosidad vascular, hemorragias retinales, exudados algodonosos y edema del nervio óptico. Además, la congestión a nivel de capilares puede resultar en la aparición de EM, amenazando con pérdida de AV (69).

A pesar de la información del proceso histopatológico, la fisiopatología de los subgrupos no ha sido completamente entendida. El deterioro visual se debe a 2 mecanismos relacionados, isquemia y EM, los cuales resultan de la hipoxia generada por la misma oclusión. Las hemorragias retinales y/o vítreas de las OVR pueden deteriorar la visión de forma aguda, pero estas generalmente se resuelven con el paso del tiempo y raramente llevan a una pérdida de visión permanente (73).

Es importante destacar que la congestión capilar puede llegar a resultar en isquemia, por lo que ojos con una menor perfusión capilar poseen el riesgo de generar neovascularización lo cual conlleva un pronóstico visual menos favorable. El crecimiento de los neovasos puede invadir el iris, el ángulo iridocorneal, el nervio óptico y la retina (Fig. 2.10). Si el ángulo iridocorneal resulta afectado, la contracción de los neovasos podría comprometer el flujo de humor acuoso, resultando en un glaucoma neovascular (69).

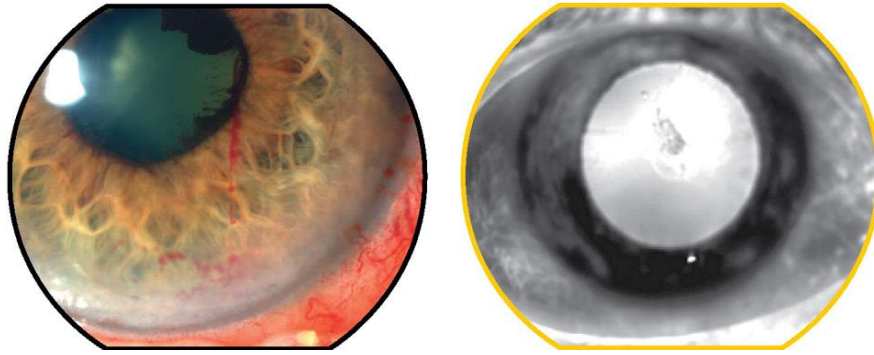


FIGURA 2.10.- *Paciente con rubeosis en el iris por isquemia de vasos retinales posteriores. En la fotografía se logran apreciar neovasos en el margen pupilar (izquierda), mientras que la angiografía con fluoresceína muestra filtración de estos neovasos (derecha). Imagen obtenida de (44).*

2.4.5 Clasificación

La OVR se puede dividir en 3 grupos, OVCR, oclusiones hemirretinales y ORVR, que serán descritas a continuación.

En las OVCR el sitio de obstrucción se encuentra a nivel de la lámina cribosa. Dependiendo de la severidad de la oclusión, las manifestaciones clínicas son variables entre cada individuo. Actualmente existen 2 tipos de clasificación cuyo parámetro más importante es el nivel de isquemia retinal. Una OVCR no isquémica es usualmente una oclusión incompleta. En estos casos la perfusión de sangre y oxígeno es suficiente para evitar el desarrollo de una retinopatía isquémica con la consecuente neovascularización. Por otro lado, una OVCR obtiene el carácter de isquémica si existe rubeosis del iris, o existe neovascularización en la retina, o si en la angiofluoresceinografía se encuentran 10 o más diámetros de disco de isquemia retinal, lo cual denota alta probabilidad de desarrollo de neovascularización (19). Ambos tipos de oclusión se ejemplifican en la Fig. 2.11.

Las oclusiones hemirretinales se rigen bajo el mismo criterio, pudiendo por lo tanto clasificarse como isquémica o no isquémica (19).

Las ORVR por su parte se pueden clasificar como ORVR primaria y con compromiso macular, manteniendo también la clasificación isquémica o no isquémica (74).

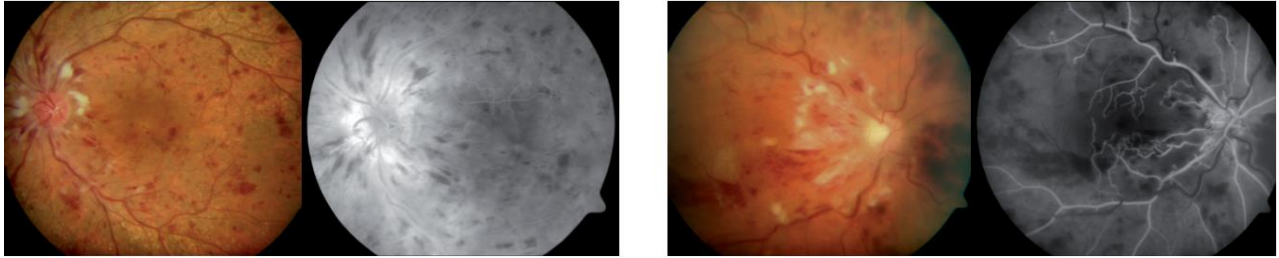


FIGURA 2.11.- Retinografía e imagen de angiografía con fluoresceína de OVCR no isquémica (izquierda) y OVCR isquémica (derecha). En el caso de la OVCR de tipo no isquémica no se logran apreciar grandes zonas de isquemia retinal, al contrario de la OVCR de tipo isquémica. Imagen obtenida de (75).

2.4.6 Diagnóstico

Al examen oftalmoscópico, las características clínicas identificables en las OVCR corresponden a hemorragias intrarretinianas y subretinianas, pudiendo estar presentes en los 4 cuadrantes. También es posible encontrar edema retinal con pérdida de la transparencia retiniana, moteados algodinosos, aumento y extensión de la tortuosidad de las venas retinianas, edema de la cabeza del nervio óptico, y EM, pudiendo aparecer con distintos rangos de severidad con un alto rango de variación entre individuos (Fig. 2.12). En el caso de las ORVR se cumplen similares características pero cercanas hacia el cruce arteriovenoso donde ocurrió la oclusión (76).

Además, la OVR isquémica usualmente podría presentar gran número de hemorragias en el fondo junto con moteados algodinosos, AV menor a 0.1, pérdida de campos visuales periféricos y déficit pupilar aferente relativos (76).

La fluoresceniografía por su parte, evidenciará las zonas de isquemia retinal, permitiendo clasificar en el tipo de oclusión mencionados, siempre y cuando no exista bloqueo de la fluorescencia por parte de las posibles hemorragias presentes. Además, contribuye a diferenciar procesos de neovascularización y shunts, presentando los primeros fenómenos de fuga de colorante, mientras que los shunts una fluorescencia sin fuga (19).

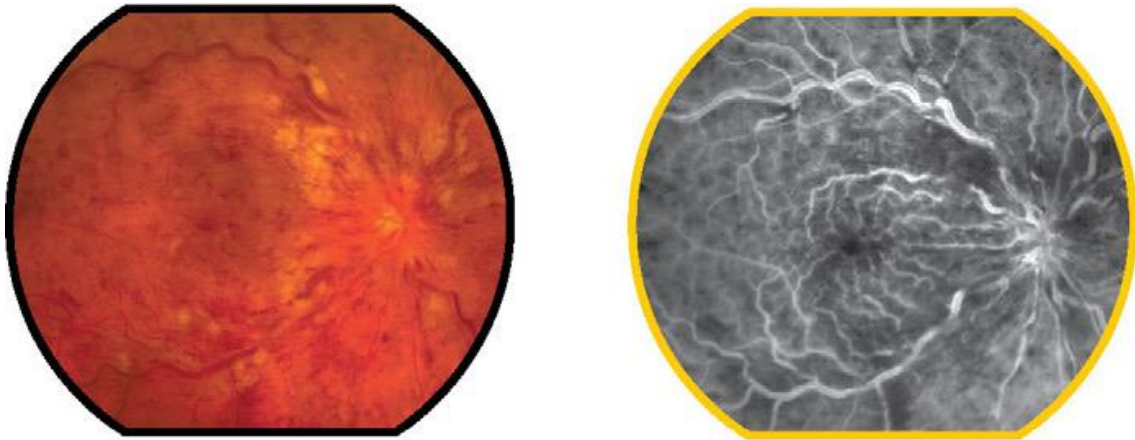


FIGURA 2.12.- *Retinografía (izquierda) e imagen de angiografía con fluoresceína (derecha) de un paciente con OVCR. Se logra apreciar la tortuosidad de los vasos retinales junto a múltiples hemorragias retinales. Imagen obtenida de (44).*

En el caso del OCT, este posee un rol importante en el estudio de la mácula. La tomografía y cuantificación del EM aporta a decidir estrategias de manejo para estos casos. El OCT en las oclusiones venosas muestra acumulación de fluido intrarretinal, desprendimientos serosos retinales, EM cistoide y el estado de la interfaz vitreorretinal (Fig. 2.13). Además, es una herramienta útil para realizar seguimientos a la respuesta de cualquier intervención realizada (77).

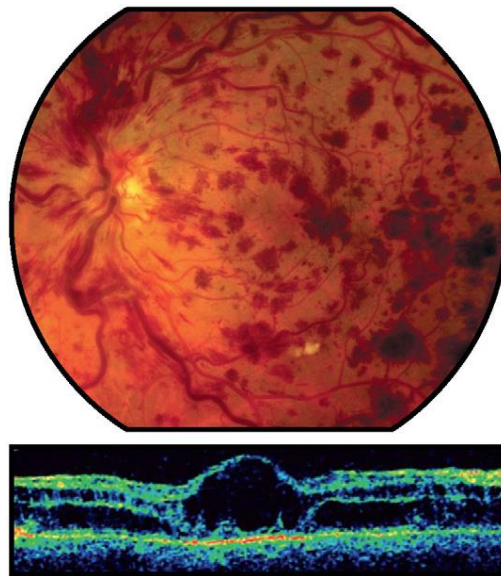


FIGURA 2.13.- *Retinografía (arriba) junto a scan de OCT (abajo) de un paciente con OVCR. Se logra apreciar en el scan que el paciente posee un edema en la zona macular. Imagen obtenida de (44)*

2.4.7 Tratamiento

2.4.7.1 Fotocoagulación retinal

La fotocoagulación láser es considerada la terapia de primera línea para tratar complicaciones asociadas a enfermedades retinales vasculares. Para el caso de la OVCR isquémica, la panfotocoagulación ha sido considerada como un tratamiento establecido para prevenir la neovascularización y ha mostrado buenos resultados al reducir el riesgo de glaucoma neovascular, hemorragias vítreas y neovascularización iridiana (78). El estudio Central Vein Occlusion Study demostró que el riesgo de neovascularización del segmento anterior disminuye, pero no desaparece en ojos con OVCR isquémica luego de recibir panfotocoagulación profiláctica (79).

2.4.7.2 Corticoides intravítreos

La aplicación de inyecciones intravítreas es efectiva en el EM causado por OVCR al reducir la permeabilidad capilar e inhibir la expresión de VEGF. A diferencia de los anti VEGF con sitios de acción específicos, los esteroides suprimen la expresión de citoquinas (16).

Dentro de los corticoides intravítreos disponibles para el tratamiento de OVCR existen inyecciones intravítreas de triamcinolona (cuyo efecto dura hasta 9 meses dependiendo de la dosis) e implantes intravítreos de dexametasona (Ozurdex), el cual es un implante biodegradable de liberación lenta (con una duración de hasta 4 meses). Se debe mencionar que dentro de sus efectos adversos están la formación de cataratas, PIO elevada y glaucoma inducido por esteroides (16,80).

2.5 EDEMA MACULAR

2.5.1 Generalidades

El edema macular (EM) se define como una acumulación de fluidos en la capa plexiforme externa y nuclear interna de la retina, como se aprecia en la figura 2.14, así como también hinchazón de las células de Müller. Consiste en una expansión localizada del espacio retinal extracelular, pudiendo también, en algunos casos, asociarse al espacio intracelular. Es de las principales causas de disminución de AV repentina o crónica y puede ocurrir en varias patologías, entre ellas, DMAE, RD y OVR (81).

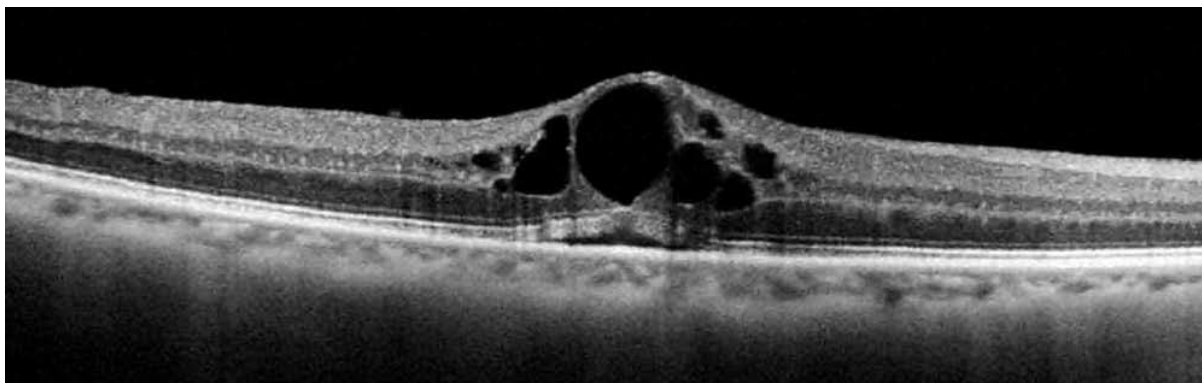


FIGURA 2.14.- *Edema macular cistoide posterior a cirugía visto a través de OCT. Síndrome de Irvine Gass. Se puede apreciar espacios redondos pequeños y regulares ubicados principalmente entre las capas plexiforme externa y nuclear interna. Imagen obtenida de (82).*

2.5.2 Fisiopatología

En condiciones normales, la retina posee mecanismos de regulación para mantener su estado fisiológico normal. Uno de estos mecanismos es la existencia de la barrera hematorretinal. Esta se encuentra formada por uniones intercelulares, las cuales son moléculas transmembranales que conectan una célula con otra. Su principal rol es la separación de la sangre del tejido retiniano circundante, en adición, esta barrera debe controlar el traspaso de proteínas y células de la sangre hacia estos tejidos, así como la extravasación de leucocitos en procesos inflamatorios. En la circulación retiniana interna, la barrera hematorretiniana está formada por uniones estrechas (zonulae occludens). La comunicación intercelular es realizada por uniones adherentes (zonulae adhaerentes) y uniones gap (maculae communicantes), uniéndose al endotelio de los capilares retinales. Por otro lado, en la circulación retiniana externa, las uniones estrechas entre el EPR mantienen la barrera hematorretiniana así como uniones adherentes y desmosomas. La barrera hematorretinal mantiene la estabilidad del ambiente de las neuronas retinales y fotorreceptores y asegura sus funciones fisiológicas (81).

El EM ocurre cuando la barrera hematorretinal se rompe, lo que a su vez repercute en la extravasación de fluidos. Desde un punto de vista clínico y biológico, esto puede ser causado por diferentes enfermedades vasculares o inflamatorias, así como enfermedades que modulen la integridad de las uniones estrechas entre las células del endotelio vascular retinal o el nivel de células en el EPR (83).

Generalmente el EM puede ser causado por la acumulación de fluido extracelular o intracelular, pudiendo estar presentes ambos. En condiciones normales, cada célula posee un sistema de transporte de membrana que mantiene el balance de iones y en paralelo el movimiento de agua hacia dentro y fuera de la célula. Cualquier deterioro metabólico (por ejemplo, isquemia) puede dañar este sistema y generar hinchazón de la célula (edema intracelular), además, la descompensación intracelular puede llevar a la liberación de excitotoxinas y radicales libres que pueden dañar la barrera hematorretinal. En el caso del edema extracelular, pareciera estar principalmente asociado a la fuga de proteínas. En este caso la ruptura de la barrera hematorretiniana podría generar que proteínas como la albúmina puedan fugar hacia el espacio extracelular, conducidos por la presión sanguínea y gradientes de difusión. Luego, se desarrolla la presión oncótica, acumulando líquido en el espacio extracelular y causando edema extracelular (81).

Son variados los factores que pueden llegar a producir daño en la barrera hematorretinal. Por ejemplo, la inflamación tiene un rol central en la aparición de edema, esto debido a que sus mediadores (Angiotensina 2, VEGF, prostaglandinas, citoquinas, etc..) contribuyen a efectos como aumento de la permeabilidad vascular, infiltración leucocitaria, proliferación celular, fibrosis e inflamación, procesos esenciales para la generación de EM (81).

La isquemia y la hipoxia también poseen un rol importante. Los bajos niveles de oxigenación resultan en procesos citotóxicos que a su vez generan edema intracelular y pérdida de elementos celulares. Además, como mecanismo de supervivencia, estas células con baja perfusión de oxígeno liberan mediadores (como factor inducible por hipoxia o HIF-1) que estimulan procesos de angiogénesis (84).

2.5.3 Causas

Es común observar procesos isquémicos en patologías retinianas. La retinopatía diabética puede presentar EM tanto en pacientes con DM1 como DM2, y el EM se ve impulsado por la presencia de microaneurismas, que llevan a procesos isquémicos resultantes en la liberación de los mediadores previamente mencionados, y por consecuencia, aumento de la permeabilidad vascular (57). Similar es el caso de las OVR, la hipoxia generalizada debido a la oclusión misma, junto con la posible estasis del retorno venoso que podrían llevar los vasos al colapso se traduce en la aparición de EM (69).

En el caso de la DMAE, ya se habló previamente de cómo las drusas pueden llegar a afectar la nutrición de los elementos celulares de la retina externa, siendo aparentemente este el mecanismo por el cual se genera hipoxia, con la posterior angiogénesis y generación de EM (29,39).

Además, el EM puede estar presente en otras condiciones que lleguen a afectar a la retina, entre ellas tenemos retinopatía por radiación, pars planitis, uveítis, post extracción de catarata (Síndrome de Irvine Gass), distrofias heredadas, tumores e inducido por drogas (85).

2.6 ANTI-VEGF

2.6.1 Generalidades

Uno de los factores principales en el desarrollo de RD, DMAE exudativa y EM (entre otros) es la liberación patológica de Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF). Los VEGF son proteínas que actúan como potentes mitógenos liberados por numerosos tipos celulares en respuesta a condiciones de hipoxia. El crecimiento vascular mediado por VEGF mitiga la hipoxia y es un proceso crítico en el desarrollo de vasculogénesis y angiogénesis, permitiendo una arquitectura retiniana y vascular uniforme. Sin embargo, en casos patológicos, la liberación de VEGF resulta en angiogénesis irregularmente distribuida y caracterizada por vasos sanguíneos de mala constitución proclives a fugar contenido, lo cual a su vez lleva a acumulación de fluidos dentro de la retina (20,86).

En el año 1948, Michaelson propuso la existencia de un factor responsable del crecimiento vascular retiniano en el desarrollo de varias patologías, el factor desconocido fue denominado “Factor X”. Posteriormente, en el año 1989, los equipos de investigadores Ferrara y Conolly lograron aislar un factor al estudiar glioblastomas, el cual posteriormente se denominaría VEGF. Sus resultados confirmaron que la expresión de VEGF estaba asociada con la proliferación vascular y estaba inducida por la hipoxia, estos descubrimientos eran consistentes con el mecanismo sospechado de neovascularización en varias retinopatías y coincidían con los postulados iniciales del Factor X, confirmando que en ese entonces se hablaba del mismo factor. Posteriormente se comenzó a investigar el potencial rol de VEGF en las patologías retinales, encontrando tras varias investigaciones la importancia que poseía este factor en las patologías vasculares y angiogénicas de la retina (20).

En base a esto, se comenzó a examinar la inhibición de VEGF para solidificar el rol de VEGF en las enfermedades oculares isquémicas. Aiello et al usó una proteína receptora de VEGF para suprimir la neovascularización retinal in vivo en animales con una retinopatía isquémica inducida. Adamis y Miller usaron un modelo primate para establecer que las inyecciones de anticuerpos monoclonales prevenían la neovascularización iridiana en ojos con isquemia retinal secundaria a oclusión venosa inducida por láser, siendo este anticuerpo el precursor de Bevacizumab. Fue durante 1996 donde ocurrieron estos hechos, ya haciéndose notar el potencial clínico de la inhibición de VEGF en el tratamiento de patologías neovasculares retinales (20,87).

2.6.2 Mecanismo de acción

Primeramente, antes de describir el funcionamiento de los anti VEGF, se debe conocer que la familia de VEGF está compuesta por varias proteínas. De forma más precisa, Ferrara y col. junto con Conolly y col. en 1989 lograron aislar y secuenciar VEGF A (también conocido como VEGF). Esta proteína es el miembro prototipo de una familia de proteínas que incluyen VEGFB, VEGFC, VEGFD, VEGFE y el factor de crecimiento placentario (PGF) (88).

VEGF-A se une y activa a los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, promoviendo angiogénesis, permeabilidad vascular, migración celular y expresión de genes. Por su parte, PGF y VEGF-B se unen y activan solo receptores VEGFR-1, estudios en ratas sugieren que estos genes son prescindibles en embriogénesis. Sin embargo, bajo condiciones patológicas, el sinergismo entre PGF y VEGF-A ha mostrado contribuir en angiogénesis (89,90).

VEGF-C y VEGF-D son producidos como formas prematuras y se adhieren por proteasas como furina en las porciones terminales (amino y carboxilo). Estas moléculas desarrollan una alta afinidad a receptores VEGFR-3, el cual se expresa en células endoteliales linfáticas y estimula el receptor para linfangiogénesis. En adición, estas proteínas poseen una baja afinidad hacia receptores VEGFR-2, activando angiogénesis hasta cierto punto (89).

Por su parte, VEGF-E es una proteína pro-angiogénica codificada en el genoma del virus Orf, un parapoxvirus capaz de infectar ovejas, cabras y a veces humanos, la cual induce angiogénesis en los sitios de infección en la piel (89).

Ahora, el sistema VEGF-VEGFR funciona con una cantidad limitada de moléculas que juegan un rol importante en angiogénesis. El mayor ligando (VEGF-A) es un producto de un solo gen, y solo utiliza 2 receptores tirosin kinasa (VEGFR-1 y VEGFR-2). Los otros ligandos, tales como PGF, VEGF-C y VEGF-D, y el receptor VEGFR-3, parecieran estar parcialmente involucrados en angiogénesis patológica, como la vasculatura tumoral. Por otro lado, evidencia respecto a metástasis en ganglios linfáticos sugiere que VEGF-C/D y VEGFR-3 poseen un rol importante en la migración de tumores dependientes de vasos linfáticos hacia ganglios linfáticos (88–90).

Es en base a estas características que las drogas anti VEGF-VEGFR, como anticuerpos monoclonales VEGF-A e inhibidores tirosin kinasa, fueron desarrolladas. Por ejemplo, bevacizumab corresponde a un anticuerpo monoclonal humanizado anti VEGF-A, por lo tanto, se unirá selectivamente e inhibirá la acción de VEGF-A sobre su receptor, frenando las reacciones que terminan generando procesos angiogénicos (91).

2.6.3 Anti-VEGF disponibles

2.6.3.1 Pegaptanib

Pegaptanib, comercialmente Macugen, es el primer anti VEGF intravítreo aprobado por la FDA para el tratamiento de DMAE exudativa. Es un inhibidor selectivo de VEGF 165.

La seguridad y eficacia de pegaptanib fue evaluada en 2 ensayos idénticos. Estos ensayos fueron prospectivos, randomizados, “doble ciego” y multicéntricos. Se evaluaron 1,186 pacientes que recibieron al menos un tratamiento de pegaptanib. El fármaco fue inyectado de forma intravítrea en dosis de 0.3, 1.0 o 3.0 mg cada 6 semanas durante 48 semanas. La eficacia se determinó a través de la habilidad de los pacientes de leer letras en cartillas visuales (88,92).

Fue rápidamente reemplazado por los agentes anti VEGF más actuales, aunque aún existe interés para ser usado como tratamiento complementario (20,88,92).

2.6.3.2 Bevacizumab

Bevacizumab fue inicialmente aprobado para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en el año 2004. Actualmente se encuentra aprobado para el tratamiento de varios tipos de cáncer, entre ellos angiosarcomas, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de ovarios, glioblastoma, carcinoma renal, cáncer colorrectal y cáncer pulmonar de células pequeñas. Por otra parte, es usado

de forma off label para cáncer mamario metastásico y una variedad de enfermedades oculares. Debido a que no existen ensayos patrocinados por industrias oftalmológicas, el uso en patologías oculares es estrictamente off label. Debido a que es menos costoso que otros anti VEGF (Ranibizumab y Aflibercept), es una alternativa atractiva para el tratamiento de patologías oculares (20,88).

En cuanto a riesgos, la endoftalmitis post inyección puede aparecer tras cualquier inyección intravítrea, pero, debido a que bevacizumab no se entrega como una dosis individual, debe ser dosificada en jeringas listas para utilizar. Por esta razón, los brotes de endoftalmitis han sido causados por la contaminación al momento de la composición de la jeringa. Sin embargo, se ha observado en estudios que no existe una asociación significativa respecto al desarrollo de endoftalmitis luego de una inyección de bevacizumab comparado con ranibizumab (20).

Variedad de estudios, entre ellos el estudio CATT, apuntaban a dilucidar la equivalencia clínica entre bevacizumab y ranibizumab, encontrando finalmente que las diferencias entre ambos grupos eran estadísticamente insignificantes (20,93).

2.6.3.3 Ranibizumab

Ranibizumab fue aprobado por la FDA en el 2006 y fue el segundo anti VEGF aprobado para el uso ocular. Actualmente está aprobado para el tratamiento de DMAE exudativa, EM diabético, RD, EM seguido de OVR y NVC secundaria a miopía patológica. Es una estrategia segura para el tratamiento de las patologías mencionadas y actualmente las investigaciones en curso se centran en ajustar el régimen de dosis y el programa de tratamiento (20).

2.6.3.4 Aflibercept

Aflibercept fue aprobado por la FDA para el tratamiento de DMAE en el año 2011. Desde entonces, también ha sido aprobado su uso para el EM seguido de OVR, EM diabético y RD. En adición, ha sido aprobado fuera de EEUU para el tratamiento de NVC secundaria a miopía (6).

Este fármaco ha evidenciado mejorar las condiciones tanto visuales como anatómicas con una seguridad aceptable en pacientes con las patologías mencionadas. Es el primer anti VEGF en demostrar resultados similares al ser aplicado cada 8 semanas o de forma mensual. A pesar de que provee una alternativa a los regímenes de tratamiento, su alto costo podría ser prohibitivo para algunos pacientes, pero potencialmente retributivo si los intervalos de tratamiento pueden ser extendidos (20).

2.6.4 Aplicaciones oftalmológicas

Actualmente existen 2 protocolos usados para el tratamiento con anti VEGF, estos corresponden a inyecciones periódicas por un determinado período (variable para cada uno de los anti VEGF disponible) y la forma según se necesite (también denominada pro re nata) que se basa en seguimientos recurrentes para evaluar el nivel de fluidos en mácula a través de OCT. Cabe destacar que estas estrategias de tratamiento son decisión de los médicos tratantes, ya que no existe un consenso en cómo debe ser realizado, y su decisión está fundamentada por los hallazgos en los controles pertinentes (94).

El uso de anti VEGF está considerado para el tratamiento de varias condiciones oculares asociadas a la aparición de EM y/o angiogénesis. Entre ellas podemos encontrar patologías como RD, DMAE y OVR (94). Han sido numerosos los estudios independientes que han probado la utilidad y eficacia de los anti VEGF: los estudios BRAVO y CRUISE para EM luego de OVCR, los estudios RESOLVE, RESTORE, READ-2 y DA VINCI para el EM diabético, y los estudios MARINA, ANCHOR, PIER, PRONTO, VISION, LEVEL, CATT, CLEAR-IT para el estudio de DMAE (95).

Se utiliza también en casos de NVC secundaria a miopía patológica (96), retinopatía del prematuro (97) y se han realizado estudios en casos de neovascularización corneal (98). Además, también podemos encontrar aplicaciones en el glaucoma neovascular, mostrando una buena respuesta frente a la neovascularización del segmento anterior. Sumado a esto, se ha sugerido que su uso en trabeculectomias podría ser beneficioso debido a que influye sobre la modulación de la herida postoperatoria (99).

También se ha planteado su uso en casos de uveítis, mostrando buenos resultados, pero reservando su utilización para casos que no responden a los tratamientos estándar. Respecto a enfermedades retinianas y coroideas misceláneas el rol de los anti VEGF es variado, generalmente limitándose a ser utilizado en aquellos casos cuya complicación sea la presencia de una membrana neovascular coroidea (20).

CAPÍTULO 3: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la diferencia entre la AVMC previa y AVMC posterior al tratamiento activo con Bevacizumab intravítreo en pacientes con edema macular causado por retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad u oclusión venosa retinal, atendidos en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico durante el período comprendido entre los años 2015 a 2019?

3.2 HIPÓTESIS

La agudeza visual de los pacientes que recibieron tratamiento activo de bevacizumab intravítreo con EM causado por RD, OVR o DMAE atendidos en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Viña del Mar durante el periodo comprendido entre los años 2015 a 2019 mejorará en promedio 2 líneas.

3.3 RELEVANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

Realizar esta investigación aportará en sumar conocimiento respecto de la eficacia del tratamiento activo de Bevacizumab intravítreo para la mejora de agudeza visual en las patologías mencionadas. Es importante mencionar que a nivel nacional solo se han documentado estudios sobre retinopatía del prematuro, quedando excluidas otras patologías.

Cabe destacar que la población chilena envejece cada vez más, lo que, sumado los estilos de vida, junto con el aumento de enfermedades crónicas, contribuye a la aparición de las enfermedades retinales presentes en el estudio.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el uso de Bevacizumab intravítreo constituye una opción económica frente a otros ANTI-VEGF con la misma función, por lo que al comprobar su eficacia se podría establecer como tratamiento de primera línea e incentivar su uso podría influenciar a un mejor acceso a este tratamiento. Actualmente la única patología comprendida en este estudio cubierta por las Garantías Explícitas en Salud es la RD, y solo para la opción de tratamiento con fotocoagulación láser, por lo que el precio del tratamiento en los otros casos debe ser asumido por el paciente.

CAPÍTULO 4: OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar los valores de AVMC previa y posterior al tratamiento activo con Bevacizumab intravítreo en pacientes con EM causado por RD, OVR o DMAE atendidos en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Viña del Mar durante el periodo comprendido entre los años 2015 a 2019.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Describir las características basales sexo, edad, DM, HTA, Dislipidemia y Comorbilidades, Defecto refractivo, PIO, Polo anterior, Estado del cristalino, RD, DMAE, OVR, Lateralidad en pacientes con tratamiento activo de bevacizumab intravítreo para el EM en RD, DMAE u OVR atendidos en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Viña del Mar durante los años 2015 a 2019.
- b. Describir valores de AVMC previos y posteriores al tratamiento activo de bevacizumab intravítreo para el EM en RD, DMAE u OVR atendidos en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Viña del Mar durante los años 2015 a 2019
- c. Estimar la diferencia entre la AVMC previa y la AVMC posterior al tratamiento activo con Bevacizumab intravítreo en pacientes con EM asociado a RD, DMAE u OVR en pacientes atendidos en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Viña del Mar durante el periodo comprendido entre los años 2015 a 2019.

CAPÍTULO 5: MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO

La presente investigación es de tipo observacional, ya que los datos fueron extraídos desde la base de datos del centro, y se limitó a observar, medir y analizar. Además, es de tipo retrospectivo debido a que las intervenciones y sus respectivas evaluaciones ya fueron realizadas con anterioridad. Junto a esto, debido al lapso de tiempo que se consideró para obtener los datos, le confiere el tipo transversal. Finalmente posee carácter analítico debido a que se obtuvo un valor de diferencia al comparar los valores de visión basales y post tratamiento al ser intervenidos con el fármaco.

El alcance de la investigación es de tipo correlacional debido a que se buscó describir y analizar la relación entre los valores de AVMC al ser tratados con Bevacizumab.

5.2 UNIVERSO EN ESTUDIO

El universo en estudio corresponde a la totalidad de pacientes tratados con Bevacizumab intravítreo entre los años 2015 a 2019, independiente de la condición por la cual recibieron el tratamiento e independiente de las inyecciones y las dosis administradas, atendidos en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico. El universo equivale a 107 pacientes.

5.3 POBLACIÓN EN ESTUDIO

La población corresponde a pacientes atendidos en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Viña del Mar, entre 2015 a 2019, con diagnóstico de EM causado por la presencia de RD, OVR o DMAE y que hayan recibido tratamiento activo de Bevacizumab intravítreo. La población equivale a 65 pacientes.

No fue posible trabajar con toda la población debido a la presencia de pacientes tratados con distintos regímenes de inyecciones y/o que recibieron tratamientos coadyuvantes, variables excluyentes del presente estudio.

5.4 MUESTRA

La muestra corresponde a un subgrupo de la población que fue atendida en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Viña del Mar en los periodos comprendidos entre los años 2015 a 2019, este subgrupo equivale a 22 pacientes. Por motivos de disponibilidad de las fichas, y a la respectiva aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se logró obtener solo 17 individuos, por lo que en base a ello se decidió seguir con un estudio de 2 fases, contemplando una primera fase, de estudio piloto con los 17 individuos, y la segunda fase, de estudio final con los 22 individuos. Sin embargo, terminado el tiempo de ejecución del estudio, no fue posible obtener los individuos restantes, por lo que la presente investigación y sus resultados corresponden al estudio piloto.

5.4.1 Tipo de muestreo

Para esta investigación se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, donde se seleccionaron a los pacientes tratados en base a su patología y cumpliendo los criterios de elegibilidad, para luego dividir las patologías en 3 grupos (1 grupo por patología), y asignar a ellos participantes que permitiesen completar la totalidad de la muestra. Para el caso de pacientes que recibieron intervención en ambos ojos se realizó un sorteo aleatorio simple entre OD y OI para determinar cuál participaba en el estudio.

5.4.2 Tamaño muestral

Para el cálculo de tamaño muestral se utilizó la calculadora de tamaño muestral GRANMO de libre acceso. Se utilizó la herramienta de cálculo muestral de medias apareadas considerando un riesgo alfa de 0.05 con contraste bilateral y riesgo beta de 0.20. La desviación estándar de las diferencias entregó un valor de 0.3150835 y la diferencia mínima a detectar fue de 0.2, estos valores fueron obtenidos del estudio utilizado como base (100) y se consideró una proporción de pérdidas de 0,1 dando como resultado un valor igual a 22 individuos para la realización de este estudio.

Fórmula 5.1 A.- *Obtención de tamaño muestral usando cálculo de medias apareadas en un mismo grupo, donde “s” corresponde a la desviación estándar de las diferencias, “Z de alfa” es el nivel de significación, “Z de beta” corresponde a la potencia estimada y “d” corresponde a la diferencia mínima a detectar. B.- Se asume el riesgo de pérdida de 10% (0,1) que entrega el n final = 22.*

A.-
$$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 * s^2}{d^2}$$

B.- Agregando el 10% probable de pérdida

$$20 + (20 * 0,1) = 22$$

$$n = \frac{(1,96 + 0,842)^2 * 0,3150835^2}{0,2^2}$$

$n \text{ final} = 22$

$$n = 19,49 \cong 20$$

5.5.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de DMAE, RD o OVR en tratamiento activo de EM con bevacizumab intravítreo en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Viña del Mar, entre 2015 a 2019
- Pacientes que hayan recibido el tratamiento activo de bevacizumab en la dosis y los plazos establecidos (1 dosis de 1,25 mg/0,05 ml una vez al mes por 3 meses).

5.5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan recibido tratamiento activo de Bevacizumab intravítreo en más de 3 ocasiones.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento activo de Bevacizumab intravítreo en una dosis diferente.
- Pacientes que hayan dejado de asistir a sus controles posteriores.
- Pacientes con notación de visión menor a Movimiento de Mano (PL – NPL)
- Pacientes intervenidos con fotocoagulación de manera simultánea a las inyecciones intravítreas

5.6 OBTENCIÓN DE DATOS

La información para la realización de este estudio se obtuvo desde la base de datos del Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Viña del Mar ubicado en 4 Norte 319, piso 6. En primera instancia, se realizó una revisión bibliográfica referente al tema tratado, y luego de recolectar información suficiente, se envió el proyecto para la aprobación por parte del comité de bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valparaíso. Una vez que se obtuvo el permiso por parte del comité de bioética (presente en Anexo 1) se solicitó acceso a la base de datos del centro oftalmológico. Para acceder a la base de datos se pidió autorización al director del instituto (Anexo 2), Dr. Arturo Trincado Marchant. Posteriormente se procedió a la recolección de los datos por parte del Dr. Armando Pezo Troncoso, con RUT 9.816.742-0, médico oftalmólogo del Instituto, quien se encargó de entregar la base de datos solicitada anonimizada (Anexo 3).

Luego de que la base de datos fue codificada, los investigadores se encargaron de extraer los pacientes que cumplan las condiciones expuestas en los criterios de inclusión y exclusión, es decir, que hayan recibido 3 dosis del medicamento Bevacizumab (anticuerpo monoclonal, código ATC L01XC07) en concentraciones de 1.25 mg/ 0.05 ml, que hayan asistido a sus controles posteriores correspondientes y que las 3 dosis hayan sido aplicadas en un periodo de 3 meses (1 inyección mensual). El control final de AVMC fue 1 mes luego de la última dosis. De los pacientes seleccionados se obtuvieron los valores de interés para el estudio que corresponden a las variables descritas con anterioridad.

En el caso de los pacientes cuya notación de visión al momento de realizar el examen fue de MM o CD se utilizó la tabla presente en el Anexo 4 para realizar las transformaciones a valores decimales. Además, en el caso de que la notación de visión estuviesen presentes valores como “-1, -2, parcial, +1 y/o +2” se consideró lo expresado en el Manual de optometría que menciona que “Se acepta que una línea se ha leído correctamente cuando se aciertan entre el 50% y 60% de los optotipos que la forman, anotándose, por tanto, el valor de esa línea como máxima AV” (1), para trabajar con valores decimales netos.

El instrumento utilizado para la medición de la agudeza visual fue el proyector marca NIDEK modelo SC-1600, fabricado en Japón el año 2014, utilizado a una distancia de 6 metros, evaluando de forma monocular y en condiciones mesópicas.

5.7 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron recopilados en una planilla Excel, los que fueron vaciados en el programa estadístico Stata I/C 16.0, utilizado para realizar los análisis.

Se realizó una exploración de los datos para evaluar su plausibilidad.

Se caracterizaron las variables, utilizando indicadores de tendencia central, de posición y de dispersión para el caso de las variables cuantitativas. Las variables discretas fueron descritas por medio de frecuencias absoluta y relativa. Se utilizaron adecuados gráficos para complementar la información.

Se estimó la diferencia de AVMC antes y después del tratamiento con Bevacizumab, en pacientes con EM en tratamiento activo de RD, OVR o DMAE, por medio de una prueba de comparación de medias apareadas. El nivel de significación fue de 0,05 y la potencia propuesta, de 80%. Se utilizó el test de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de los datos y la prueba de rango de Wilcoxon para comparar las AVMC previas y posteriores al tratamiento con Bevacizumab. El nivel de confianza, de 95%.

CAPÍTULO 6: RESULTADOS

La investigación contó con la participación de 17 sujetos entre los 42 y 89 años de ambos sexos pertenecientes a la base de datos del Instituto Oftalmológico y Quirúrgico de Centromed Viña del Mar, de los cuales se consideraron 17 tratamientos con Bevacizumab intravítreo, principalmente debido a que no todos los sujetos fueron intervenidos en ambos ojos y a la disponibilidad de fichas. Destacar que la elección del ojo estudiado se realizó mediante sorteo aleatorio, evitando sesgo de preferencia.

6.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y OFTALMOLÓGICAS

6.1.1 Caracterización por sexo

Del total de participantes, 9 pacientes fueron de sexo femenino y 8 pacientes de sexo masculino, encontrándose una distribución equitativa entre ellos. Datos disponibles en tabla 6.1.

6.1.2 Caracterización por antecedentes mórbidos

Respecto a la morbilidad de los pacientes estudiados, se encontró que 8 pacientes padecían de HTA, destacando por sobre el resto de los pacientes estudiados. Además, se encontró que 1 paciente padecía de demencia senil y que 2 pacientes no poseían antecedentes mórbidos. Datos disponibles en tabla 6.1.

6.1.3 Caracterización por estado del cristalino

Respecto al estado del cristalino de los sujetos estudiados, se encontró una distribución equitativa entre pacientes pseudofáquicos y pacientes fáquicos sin presencia de cataratas, siendo 7 sujetos en cada una de estas categorías. Un menor número de pacientes era pseudofáquico de un solo ojo al momento de la realización de este estudio. Datos disponibles en tabla 6.1.

6.1.4 Caracterización por defecto refractivo

Referente al defecto refractivo de los sujetos estudiados, se encontró que 15 pacientes tenían astigmatismo hipermetrópico. Por otro lado, 1 paciente no aplicó a esta caracterización, debido a que no existían datos suficientes en su ficha clínica para categorizarlo. Datos disponibles en tabla 6.1.

6.1.5 Caracterización por lateralidad de la intervención

Respecto a la lateralidad de la intervención de Bevacizumab intravítreo, se encontró una distribución equitativa entre el tratamiento del OD y el OI, con un menor valor de pacientes tratados en ambos ojos. Datos disponibles en tabla 6.1.

6.1.6 Caracterización según la patología ocular causante del EM

En referencia a la patología ocular causante del EM en los sujetos estudiados se encontró que 9 pacientes padecían de OVR, obteniendo el mayor número por sobre los pacientes que padecían DMAE y RD (4 pacientes por categoría). Datos disponibles en tabla 6.1.

6.1.7 Caracterización según edad

Con relación a la edad de los pacientes tratados con Bevacizumab intravítreo, se encontró que la edad promedio fue de $70,4 \pm 13,2$ años. Datos disponibles en tabla 6.1.

6.1.8 Caracterización según PIO

Respecto a los valores de PIO de los sujetos estudiados, se encontraron valores similares entre la PIO del OD y del OI, con valores promedio de $17,06 \pm 2,99$ y $16,88 \pm 2,12$ respectivamente; con un valor mínimo de 12 para el OD y de 13 para el OI; y un valor máximo de 22 para el OD y de 20 para el OI. Datos disponibles en tabla 6.1.

TABLA 6.1 “Variables sociodemográficas y oftalmológicas de los sujetos” *Paciente no poseía dato en ficha clínica consultada

VARIABLES	Número de sujetos (%) Total de sujetos: 17
Sexo	
Femenino	9 (53%)
Masculino	8 (47%)
Edad	
Menores de 65 años	6 (35%)
Mayores o igual a 65 años y menores a 75 años	3 (18%)
Mayores o igual a 75 años y menores a 85 años	6 (35%)
Mayores a 85 años	2 (12%)
Antecedentes mórbidos	
Hipercolesterolemia	1 (5,88%)
Hipertensión arterial	8 (47,06%)
Resistencia a la insulina	1 (5,88%)
Diabetes Mellitus	2 (11,76%)
Hipertensión arterial + Diabetes Mellitus	1 (5,88%)
Hipertensión arterial + Diabetes Mellitus + Hipotiroidismo	1 (5,88%)
Demencia senil	1 (5,88%)
Sin antecedentes mórbidos	2 (11,76%)
Estado del cristalino	
Pseudofáquico ODI	7 (41%)
Fáquico ODI	7 (41%)
Pseudofáquico OD - Catarata OI	1 (6%)
Catarata OD - Pseudofáquico OI	2 (12%)
Defecto refractivo	
Astigmatismo miópico	1 (6%)
Astigmatismo hipermetrópico	15 (88%)
Sin datos*	1 (6%)
Lateralidad de la intervención	
Ojo derecho	7 (41%)
Ojo izquierdo	7 (41%)
Ambos ojos	3 (18%)
Presión Intraocular (PIO) {OD} [OI]	
Mayor a 10 y menor o igual a 15	{ 5 (29%) } [4 (24%)]
Mayor a 15 y menor o igual a 20	{ 10 (59%) } [13 (76%)]
Mayor a 20	{ 2 (12%) } [0 (0%)]

6.2 COMPORTAMIENTO DE LA AVMC POST TRATAMIENTO

En relación con el comportamiento de la AVMC de los pacientes, se documentó que el 82% de ellos obtuvo una mejoría en la AVMC después del tratamiento con Bevacizumab intravítreo; y se encontró que en el 12% de los casos, existió un descenso de ella, empeorando su condición previa, esto se puede apreciar en el gráfico 6.1. Junto a esto, se obtuvo una mejora promedio aproximada de 0,29; con una AVMC media basal aproximada de 0,14 y una AVMC media posterior al tratamiento aproximada de 0,43. Los valores mínimos y máximos para la AVMC basal fueron 0,01 y 0,5 respectivamente, mientras que para la AVMC posterior al tratamiento fue 0,05 y 1. Además, el 75% de los individuos poseen una AVMC basal igual o inferior a 0,2 mientras que el 50% de los individuos posee una AVMC post tratamiento mayor o igual a 0,4. Sumado a esto, la dispersión de los datos obtenidos fue mucho mayor en la AVMC post tratamiento. Se puede observar también la existencia de un valor atípico (0,5) en la AVMC basal (gráfico 6.2).

GRÁFICO 6.1 “Gráfico circular que muestra la distribución según mejora de la AVMC posterior al tratamiento con Bevacizumab, en azul se muestra el porcentaje de pacientes que mejoraron, en naranja los pacientes que mantuvieron su AV y en verde aquellos que empeoraron su AV”

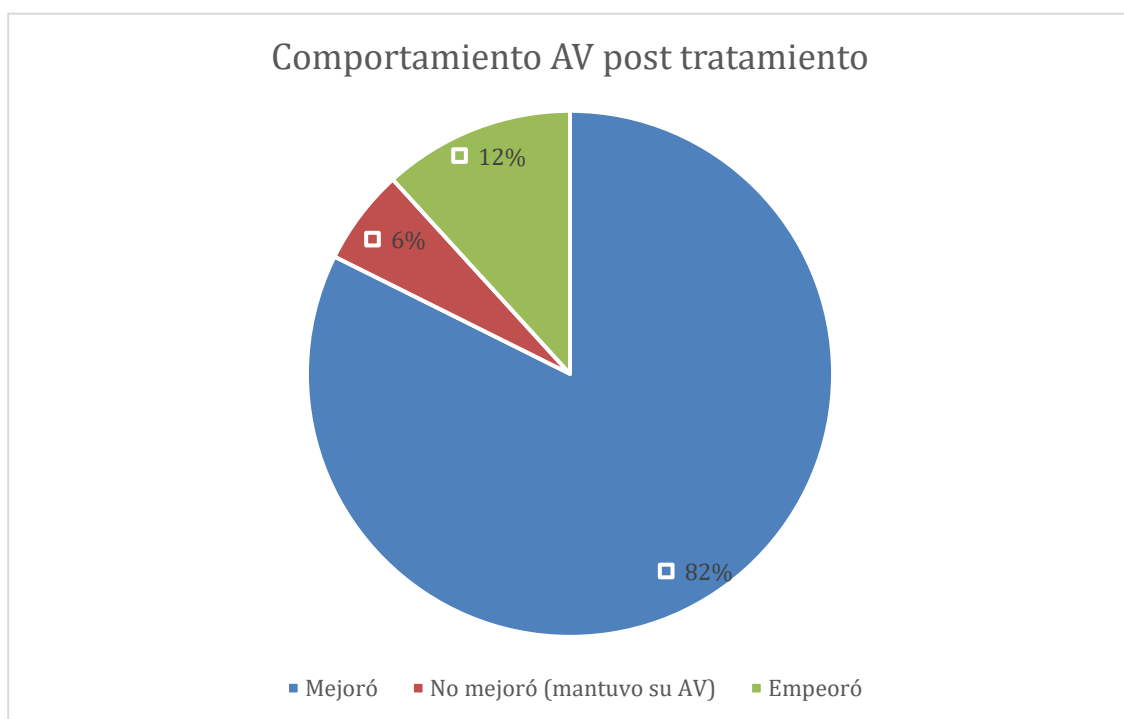
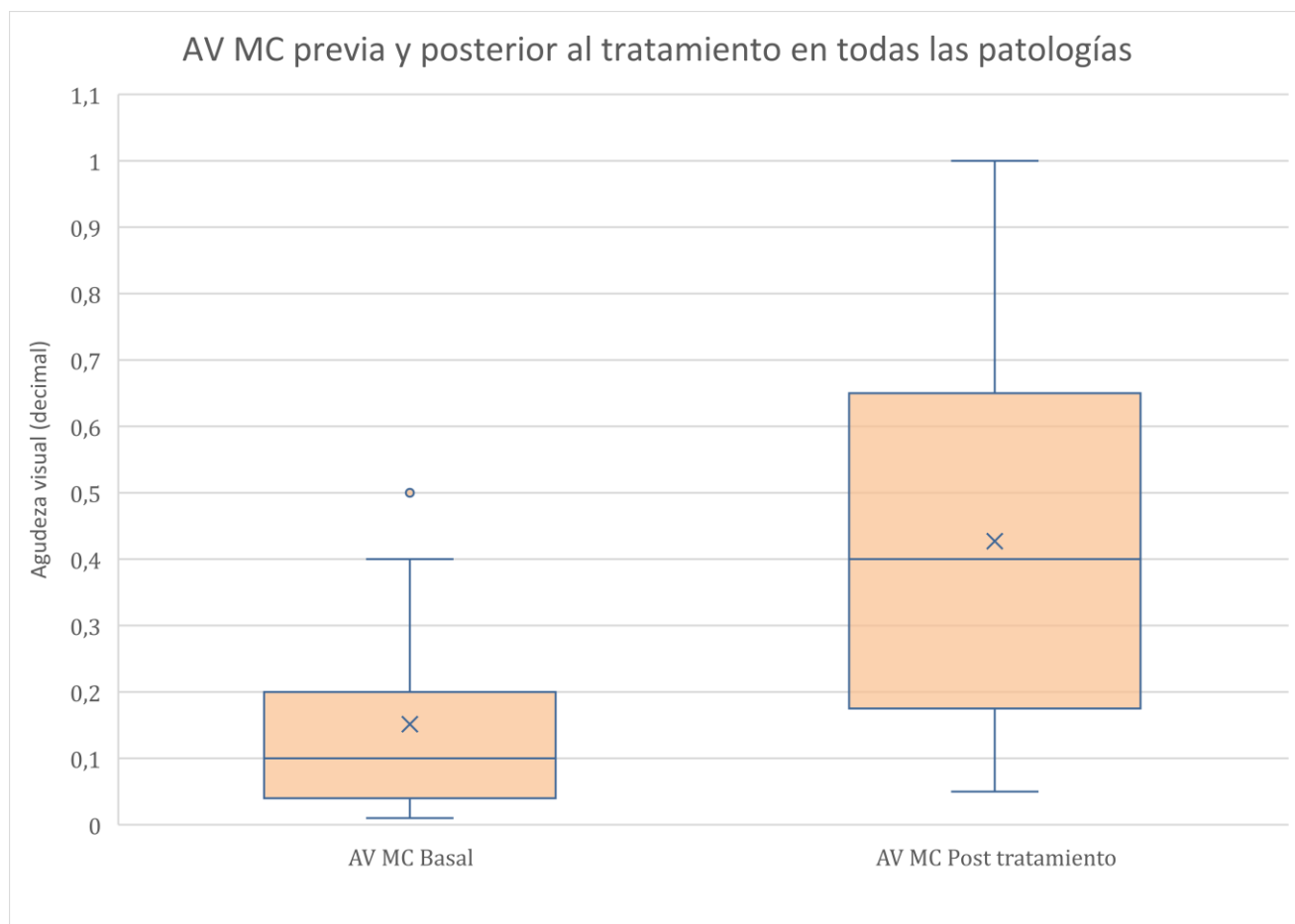
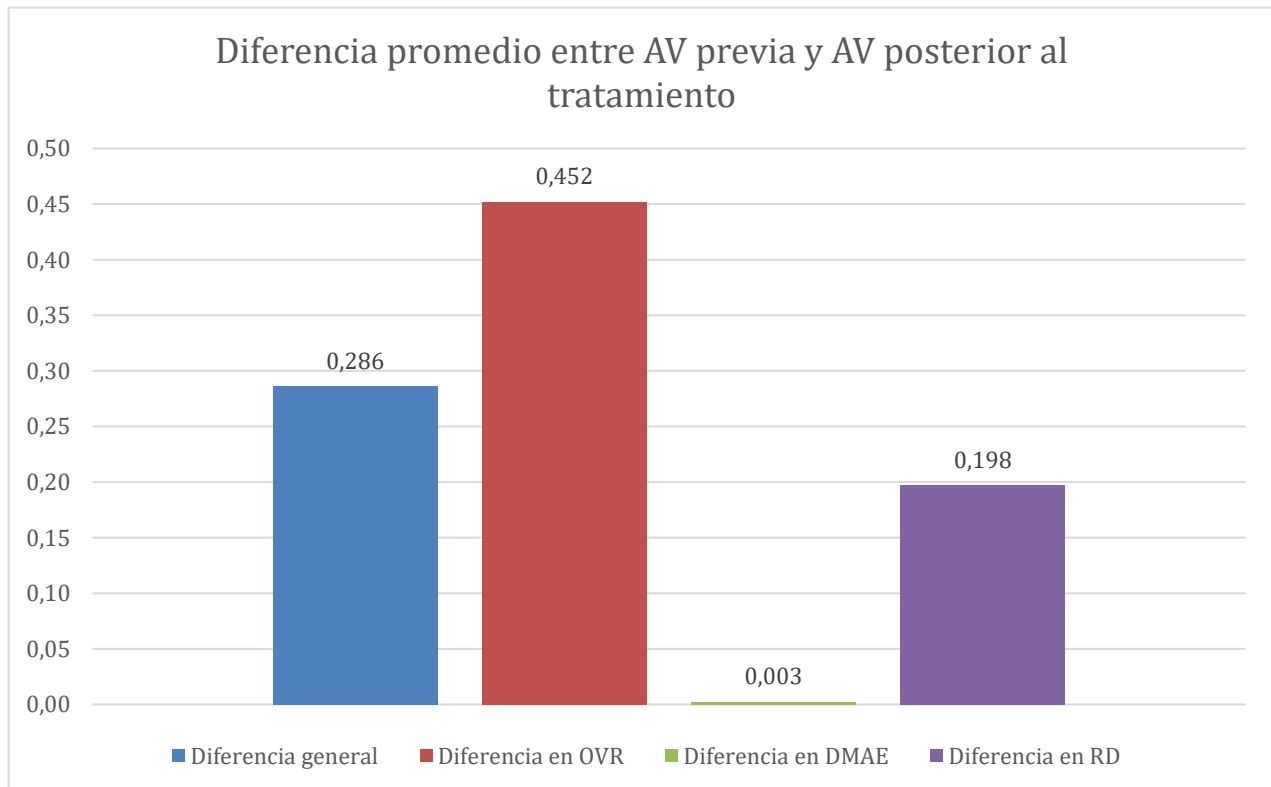


GRÁFICO 6.2 “Gráfico de cajas y bigotes correspondiente a los valores obtenidos de AVMC basales y posteriores al tratamiento con Bevacizumab para todas las patologías, las X señalizan las medias para la AVMC Basal y para AVMC Post tratamiento. $p=0.0015$ AVMC Post tratamiento versus AVMC Basal. Prueba de rango de Wilcoxon”



Con relación a la diferencia entre las AV previas al tratamiento con Bevacizumab intravítreo y posterior a él, se encontró que la mayor diferencia en promedio entre ambas se produjo en los pacientes con OVR, correspondiente a 0,452 ($p= 0,0039$ diferencia estadísticamente significativa); en segundo lugar, está la RD, con un valor de diferencia promedio de 0,198 ($p=0,1250$); y en 3 mientras que la menor diferencia se produjo en pacientes con DMAE, correspondiente a 0,003 ($p=0,8949$), sin embargo siendo ambas diferencias estadísticamente no significativas. Las diferencias se pueden apreciar en el gráfico 6.3

GRÁFICO 6.3 “Diferencias obtenidas entre las AVMC promedio previas y posteriores al tratamiento vistas de forma general y específica por patología (OVR, DMAE y RD)”



Para documentar de mejor manera el comportamiento de la AV de cada patología causante del edema macular, se realizaron análisis por cada una de ellas, que serán expuestos a continuación.

6.2.1 Comportamiento de la AV post tratamiento en pacientes con OVR

Del total de individuos, 9 fueron tratados por OVR. La media de la AVMC basal fue de aproximadamente 0,1 y la media de la AVMC posterior fue de aproximadamente 0,56. Los valores mínimos y máximos para la AVMC Basal son 0,01 y 0,3 respectivamente, mientras que para la AVMC Post tratamiento es de 0,05 y 1 (Tabla 6.2). Junto a esto, se puede apreciar que la dispersión de los datos obtenidos es mayor en la AVMC Post tratamiento.

6.2.2 Comportamiento de la AV post tratamiento en pacientes con DMAE

Del total de individuos, 4 fueron tratados por DMAE. La media de la AVMC basal fue de 0,175 y la media de la AVMC posterior fue de 0,177. Los valores mínimos y máximos para la AVMC Basal son 0,04 y 0,4 respectivamente, mientras que para la AVMC Post tratamiento es de 0,06 y 0,4 (Tabla 6.2). Sumado a esto, la dispersión de datos de ambos grupos es casi idéntica.

6.2.3 Comportamiento de la AV post tratamiento en pacientes con RD

Del total de individuos, 4 fueron tratados por RD. La media de la AVMC basal fue de aproximadamente 0,18 y la media de la AVMC posterior fue de aproximadamente 0,38. Los valores mínimos y máximos para la AVMC Basal son 0,01 y 0,5 respectivamente, mientras que para la AVMC Post tratamiento es de 0,3 y 0,4 (Tabla 6.2). Junto a esto, la dispersión de los datos obtenidos fue mayor para la AVMC basal, que para la AVMC post tratamiento.

TABLA 6.2 “Tabla que muestra el valor mínimo, máximo, la media y el p asociado a la prueba estadística (Prueba de rango de Wilcoxon) para las patologías involucradas en el estudio, de forma específica (OVR, RD y DMAE). * = Diferencia estadísticamente significativa”

Patología	Valor mínimo	Valor máximo	Media	Dispersión de datos (Desviación estándar)	p AV basal v/s AV post tratamiento (Prueba de rango de Wilcoxon)
OVR	--	--	--		* 0,0039
AV basal	0,01	0,3	0,1088	0,0988	--
AV post tratamiento	0,05	1,0	0,5611	0,3516	--
RD	--	--	--		0,1250
AV basal	0,01	0,5	0,1775	0,2191	--
AV post tratamiento	0,3	0,4	0,375	0,05	--
DMAE	--	--	--		0,1250
AV basal	0,04	0,4	0,175	0,166	--
AV post tratamiento	0,06	0,4	0,1775	0,1528	--

CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN

7.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

El análisis estadístico se realizó con un total de 17 fichas clínicas considerando datos basales (edad, sexo), enfermedades metabólicas (DM, HTA, dislipidemia, otras comorbilidades) y parámetros oftalmológicos (defecto refractivo, PIO, estado del cristalino, lateralidad, patología retinal tratada y valores de AVMC previos y posteriores a tratamiento activo con Bevacizumab).

En primer lugar, respecto a la edad se encontró valores mínimos y máximos de 42 y 89 años respectivamente, siendo la media de 70,4 +/- 13,23 años, valor superior a los obtenidos por Kumluang et al (101) y Sangroongruangsri et al (102) quienes también consideraron trabajar con más de 1 patología retinal, que obtuvieron valores de media en los pacientes tratados con bevacizumab de 57 y 58 respectivamente. Es importante destacar que para Kumluang et al el 61% de sus pacientes eran menores de 60 años, y que para Sangroongruangsri et al el 70,9% eran menores de 65 años; mientras que en el presente estudio tan solo el 25% de los pacientes era menor a 60 años. Además, la media obtenida en este estudio es coherente con la influencia de la edad en la aparición de las patologías retinales estudiadas.

En cuanto al sexo se demostró que, del total de 17 pacientes presentes en el estudio, 9 pacientes son de sexo femenino (52,94%) y 8 pacientes son sexo masculino (47,06%), distribución similar a la encontrada en la literatura (101,102). Si bien en el presente estudio existió diferencia en el valor de la AVMC al comparar los valores obtenidos entre ambos sexos, posiblemente se deba al hecho que el total de los pacientes con DMAE, que además fueron quienes no presentaron mejora en su AVMC, eran de sexo femenino.

Al analizar los antecedentes mórbidos se obtuvo que, del total de pacientes, 8 (47,06%) presentan solo HTA; 2 (11,76%) presentan solo DM; 1 (5,88%) presenta hipercolesterolemia; 1 (5,88%) presenta resistencia a la insulina; 2 (11,76%) presentan al menos DM e HTA; 1 (5,88%) presenta demencia senil y 2 (11,76%) no poseen antecedentes mórbidos.

Por su parte, Sangroongruangsri et al, considerando la presencia o ausencia de comorbilidad, obtuvo como media la presencia de 2 o más comorbilidades. Por otro lado, Kumluang et al describió dentro de su estudio 70% con DM, 66% con HTA y 52% con dislipidemia.

Los resultados de ambos casos son distintos en este estudio y probablemente este resultado se vea influenciado primeramente por las diferencias en la cantidad de muestra utilizada, y, en segundo lugar, por la gran cantidad de pacientes con OVR que lo integran (52,94%) cuyo factor de riesgo principal es la presencia de HTA (presente aproximadamente en el 75% de los casos) (58,59) lo que explicaría la razón por la cual la HTA es tan predominante en esta investigación. Además, se debe destacar que el presente estudio consideró 3 categorías de patología retinal (RD, DMAE, OVR), mientras Kumluang et al (101) y Sangroongruangsri et al (102) consideraban 5 categorías (DMAE exudativa y vasculopatía coroidea polipoidea – EM diabético – OVR – RD proliferativa – Otros) y 6 categorías (DMAE exudativa y neovascularización coroidea – vasculopatía coroidea polipoidea – EM diabético – OVR – RD proliferativa y complicaciones) respectivamente.

En cuanto a los resultados obtenidos para los parámetros oftalmológicos, para la patología a tratar y como ya se señaló anteriormente, 9 (52,94%) de los pacientes fueron tratados por OVR, 4 (23,53%) fueron tratados por DMAE y 4 (23,53%) fueron tratados por RD.

Respecto a los datos de PIO, condición del cristalino y los defectos refractivos, fueron considerados para evidenciar que la disminución de los valores de AVMC sean atribuibles principalmente a la presencia de EM y no a la presencia de vicio de refracción no corregido u opacidad de medios. En el caso de la PIO, se encontró una media para el OD de $17,06 \pm 2,99$, mientras que para el OI fue de $16,82 \pm 2,12$. En gran parte de otros estudios, la PIO no es utilizada como un parámetro de medición, pero algunos autores como Wells et al (103) la utilizan como un criterio de exclusión al superar los 30 mmHg, o como un efecto adverso al finalizar el estudio, con cambios superiores a 10 mmHg luego de las inyecciones intravítreas; pero sin importancia estadística en lo que respecta a la AVMC. Por esto, se observó que en otros estudios como el realizado por Niesel et al (104) y recientemente por Ejimadu et al (105) que la AV posee una relación de carácter inverso con la PIO, es decir, a mayor PIO se encontraría peor AV, pero esto último observado en casos con PIO elevada; por lo tanto, el estudio presente queda exento de aquello debido a que las medias de PIO se encuentran dentro de parámetros normales, sin embargo, no podemos descartar totalmente la posibilidad de glaucoma normotenso no diagnosticado. Por otra parte, la condición del cristalino que se obtuvo en este estudio arrojó que 7 pacientes poseían ojos fáquicos ODI y 7 pseudofáquicos ODI (41,18% para cada uno); mientras que solo 1 era pseudofáquico OD y presentaba catarata en el ojo contralateral (5,88%); y 2 pacientes eran fáquicos OI y presentaban catarata en el ojo contralateral

(11,76%). En estudios como el realizado por Scott et al (106), para los sujetos intervenidos con Bevacizumab, se encontró que el 30,2% de los pacientes eran pseudofáquicos; 52,2% sufrían de catarata, y el 17,6% no poseían historial de catarata. En comparación con el presente estudio, se encuentra que no existe una proporción equitativa entre pacientes operados de catarata con aquellos que no fueron intervenidos, sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de presencia de opacidad de medios dentro del grupo de pacientes fáquicos, debido a que dicha información no estaba disponible y escapa de los objetivos de este estudio.

Sobre defectos refractivos en estudios que analizaran la AVMC previa y luego del tratamiento con inyección intravítrea para el tratamiento de EM, no se encontraron otros estudios que analicen este parámetro, por lo que resultaría útil que en futuros artículos científicos se estudiara la posibilidad de utilizar este parámetro oftalmológico. En el presente estudio se encontró 15 sujetos con hipermetropía y astigmatismo (88,24%) mientras que solo 1 paciente tenía miopía con astigmatismo (5,88%), encontrándose una distribución peculiar, que podría dar pie a investigaciones sobre el papel que pueden tener los defectos refractivos en el desarrollo o aparición de EM en distintas patologías.

Ninguno de los sujetos incluidos en el estudio presentó reacciones adversas al medicamento ni complicaciones post inyección, como infecciones intraoculares, hemorragias, desprendimiento de retina ni disminución de AV, lo que respalda la seguridad en la aplicación de este tratamiento.

7.2 AV MC BASAL Y AV MC POST TRATAMIENTO

La hipótesis de esta investigación fue comprobada, ya que los valores de AV MC obtuvieron una diferencia promedio de +0,29 (0,14 media AVMC inicial vs 0,42 AVMC final), equivalente aproximadamente a 4 líneas de mejora, que fue mejor a la esperada (2 líneas). Los resultados obtenidos son concordantes con estudios realizados por Kumluang et al (101), que obtuvo una diferencia aproximada de +0,2, donde analizaron muestras de características similares (englobando patologías retinales) y en un tiempo de 6 meses.

Se debe señalar que a pesar de que la hipótesis de esta investigación resultó ser cierta, si se analiza cada patología por separado (como lo visto en Gráfico 6.3), se puede observar que los resultados de la AVMC para OVR y RD presentan diferencia positiva (+0,45 y +0,2 respectivamente) mientras que para DMAE no existe diferencia entre los resultados previos y posteriores de AVMC.

En el caso de las TVR, se pudo observar que los estudios realizados por Plasencia et al (100) y Chiang et al (107) obtuvieron como media diferencias de +0,3 y +0,41 respectivamente en el tratamiento de oclusiones tanto centrales como de rama (en el caso de Plasencia et al), y solo de rama en el caso de Chiang et al, valores cercanos a lo descrito en nuestro estudio. Por motivos de logística, el presente estudio no contempló los tipos de OVR, esto debido a que el criterio por el cual fueron tratados estos individuos fue la presencia de EM, y que, independiente del tipo de OVR, mientras exista afectación macular también se verá afectada la AV.

Otro aspecto por mencionar es que Chiang et al (98) realizó el seguimiento durante 12 meses, mientras que Plasencia et al (92) durante 7,9 meses en promedio, por lo que, en base a los tiempos de evaluación y sus resultados, se podría suponer que los individuos que participaron en esta investigación, en un plazo de 4 meses y con una diferencia de +0,45, pudiesen mantener o disminuir levemente los valores de AVMC mejor corregidos al alcanzar los 8-12 meses desde la última dosis de anti-VEGF.

Por otro lado, en varios estudios (108–110) se ha observado que las AVMC más bajas poseen una mayor mejoría respecto a su AVMC basal, pero esto no se observó a cabalidad en el estudio actual, donde, en promedio, los pacientes con AVMC inicial baja (menor a 0,2) tuvieron una mejora menor (+0,42) que el paciente con AVMC más alta (0,3), que obtuvo una mejora de +0,7 en su AVMC posterior. Los resultados obtenidos en esta investigación no son concordantes con lo expuesto en otros estudios, debido a que 8 de los 9 individuos con OVR poseen una visión inicial de 0,2 o inferior, mientras que solo 1 posee una visión inicial mayor a 0,2. Se atribuye esta diferencia al tamaño muestral utilizado en la investigación actual.

Por su parte, en el caso de las RD, Wells et al (111) realizó un estudio comparativo con anti VEGF, donde los resultados para bevacizumab arrojaron una diferencia promedio de +0,25, pero esto obtenido en el plazo de un año; mientras que una revisión realizada por Virgili et al (112) encontró que en promedio la diferencia entre AV basal y AV final en un período de un año era de aproximadamente -0,19 logMAR, equivalente a aproximadamente 2 líneas de mejora. De esta forma, el estudio realizado actualmente concuerda con lo expuesto previamente.

Es importante destacar que, en el estudio de Wells, los participantes recibieron en promedio 9 – 10 inyecciones usando como criterio de reinyección que alcanzaran visión máxima o que no existiese mejora en el grosor retinal o en la visión, por lo que se podría sugerir que, el individuo que

no presentó mejora en el grupo de RD de este estudio podría haber alcanzado una diferencia superior a la obtenida al aplicar este criterio. Sin embargo, la presente investigación no tuvo acceso a OCT de los individuos para corroborar que efectivamente no existió un cambio en el grosor retinal, debido a que el objetivo de la investigación correspondía a evaluar AV y no grosor retinal.

En base al tiempo de evaluación empleado por Wells et al, y descrito en la revisión de Virgili et al, también se podría especular que esta investigación, si hubiese alcanzado los 12 meses, podría haber mantenido o disminuido el valor de diferencia de AVMC en el grupo de RD, debido a que con el tiempo, podrían existir otros factores que puedan afectar a la AVMC, como un mal control metabólico de la enfermedad de base que, a su vez, repercutiría en la aparición de nuevos hallazgos característicos de la RD (hemorragias, exudados, reincidencia de EM diabético, etc.).

Por su parte, en el caso de DMAE, Stanca et al (113) reportó una diferencia de +0,08 en el transcurso de 3 meses. Sin embargo, solo fue efectivo en el 66% de sus pacientes mientras que el otro 34% no presentó cambios en su AVMC. En adición, Mitchell et al (114) encontró en su estudio que 85% (46/54) de sus individuos presentaron mejora de 1 o ninguna línea, argumentando además que la mejora visual depende de varios factores, como la cronicidad (factor relevante considerando la edad de los participantes con DMAE), la atrofia del epitelio pigmentario y la presencia o ausencia de fibrosis, factores que pudieron influir en los resultados de la AVMC expuestos en el presente estudio.

Por otro lado, Maguire et al (115) realizó un estudio prolongado, con duración de 5 años, encontrando que entre el periodo basal y los 2 primeros años existía una mejora aproximada de 0,2, que se sostuvo tan solo en el 50% de los pacientes a los 5 años. Esto podría sugerir que un tiempo de seguimiento prolongado podría ser necesario, para establecer un valor de diferencia real en pacientes con DMAE, pudiendo deberse a los factores ya presentados en el estudio de Mitchell et al, considerando además que en este estudio se trabajó con un tiempo de 4 meses.

Es importante destacar que en el estudio realizado por Maguire et al, se utilizaron distintos regímenes de inyecciones, mientras que Stanca et al, utilizó el patrón de 3 inyecciones. En base a esto se podría sugerir que un enfoque de más inyecciones en el caso de DMAE podría resultar beneficioso, debido a los resultados de sus estudios previamente expuestos. Sin embargo, se vuelve a enfatizar la importancia del OCT para determinar si existieron o no cambios estructurales retinales que podría generar el tratamiento en esta investigación, por lo que, nuevamente, se requeriría la información que aporta OCT para determinar la aplicación eficaz de este criterio.

En adición a la información que podría aportar OCT, Koch et al (116) en su estudio sugirió que las AVMC de pacientes con membranas neovasculares ocultas en DMAE se benefician más que aquellos con lesiones clásicas. Desafortunadamente, al momento de la recolección de datos para esta investigación, no se explicitaba particularmente el tipo de lesión. En base a esto, haber conocido de manera más específica las características de las lesiones en nuestro grupo, podría haber otorgado información valiosa en el posterior análisis.

Sin ir más lejos, para ambos casos no existe concordancia respecto a los resultados obtenidos en esta investigación. Esto probablemente esté influenciado por la muestra reducida utilizada en este estudio, teniendo en cuenta que Stanca et al trabajó con 117 ojos, Mitchell et al utilizó 54 ojos y Maguire et al 647 ojos, por lo que la diferencia en las muestras utilizadas en este estudio (4 pacientes para el caso de DMAE) pudo haber coincidido en los porcentajes de pacientes que no presentan mejora al ser tratados con Bevacizumab intravítreo. Además, la avanzada edad de los pacientes en este estudio (información disponible en el ANEXO 5), podría relacionarse al hecho de que mientras más avanzada es la edad, mayor es la posibilidad de progresión de la enfermedad, teniendo además en cuenta que la cronicidad se considera un factor importante en el progreso de la enfermedad, lo cual influiría directamente en el nivel de daño sobre la retina, y, por lo tanto, en la AVMC. Junto a esto, si existiese daño estructural retinal severo, la eficacia del tratamiento con Bevacizumab intravítreo también se debiese encontrar reducida, debido al mecanismo de acción propio del fármaco y a la incapacidad de recuperación del daño a la estructura retinal.

En base a la información expuesta, resultaría imprudente sugerir que, en base a los resultados obtenidos en este estudio, el fármaco no genera mejora en la AVMC de los pacientes con DMAE, debido a que corresponde a un resultado inesperado y que posee varias limitaciones, que serán expuestas a continuación.

7.3 LIMITACIONES

Los resultados expuestos deben ser interpretados con cautela, ya que, primeramente, el rango de tiempo considera un efecto a corto plazo (establecido en 4 meses desde la medición inicial) y no establece la eficacia a largo plazo, lo cual es útil para comprender la evolución de las patologías frente a este tipo de tratamientos.

En segundo lugar, corresponde a un estudio piloto, con una muestra menor considerada en los cálculos iniciales y en donde las patologías no están equitativamente distribuidas. Sumado a esto, la muestra evaluada en este estudio es de menores proporciones en relación con otros estudios similares.

En tercer lugar, el estudio no posee un control debido a que se trabajó con datos extraídos directamente desde fichas clínicas.

En cuarto lugar, diversos estudios que evalúan Bevacizumab intravítreo, correlacionan la diferencia de los valores de AV con los cambios presentes en el grosor retinal evaluados a través de OCT, por lo que, como ya se ha mencionado anteriormente, el OCT resultaría una herramienta útil tanto para evaluar de forma diagnóstica, como para evaluar efectos y criterios terapéuticos. Sin embargo, nos parece relevante mencionar que en este estudio se buscó trabajar con las AVMC debido a que resulta más tangible para el individuo notar las diferencias en su visión que en la disminución de su grosor retinal.

Finalmente, la selección de los criterios clínicos permitió obtener resultados asociados a una forma de aplicar el tratamiento (el patrón de 3 inyecciones) por lo que resultaría conveniente poder realizar estudios usando el patrón de varias inyecciones (pro re nata). Además, se buscó trabajar con pacientes tratados con inyección intravítrea solamente, para obtener una diferencia netamente atribuible al fármaco. Debido a lo último, se pierde la información que pudiese entregar la realización del tratamiento en conjunto con otras terapias destinadas para estas patologías, como pudiesen ser la fotocoagulación láser, la vitrectomía, uso de corticoides, etc.

CAPÍTULO 8: CONCLUSIÓN

El objetivo que funcionó como guía para esta investigación fue el de “comparar los valores de agudeza visual mejor corregida previa y posterior al tratamiento activo con Bevacizumab intravítreo en pacientes con EM causado por RD, DMAE u OVR atendidos en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Viña del Mar durante el período comprendido entre los años 2015 a 2019”. Para lograrlo, se plantearon diversos objetivos específicos que llevaron a la realización de este proyecto, que buscaba encontrar, principalmente, diferencias entre las agudezas visuales luego del tratamiento.

La hipótesis de la investigación planteó una mejora promedio de 2 líneas, la cual fue cumplida luego de obtener una diferencia de +0,29 en la escala decimal, equivalente a 4 líneas de mejora, que, aunque mayor a lo esperada, fue análoga a lo obtenido por diversos estudios que investigaron premisas similares.

Si consideramos a las patologías de forma individual, los resultados obtenidos son una diferencia de +0,45 para OVR, +0,2 para RD y sin diferencia para DMAE. Como ya se expuso en el capítulo de discusión, nuestros resultados están limitados a individuos que mantuvieron un régimen de inyección específico (3 inyecciones, 1 de forma mensual) y en un periodo de tiempo determinado (4 meses entre el valor inicial y el valor final de AVMC). Sin embargo, se pudieron establecer relaciones entre otros estudios de la misma índole debido a ciertas similitudes, tomando siempre en consideración el fármaco utilizado.

La investigación realizada, a pesar de contar con un carácter de estudio piloto debido a que la totalidad de la muestra no pudo ser obtenida desde la base de datos, puso en manifiesto la importancia que juega el papel de los Anti-VEGF en el tratamiento del EM, signo clínico derivado de patologías retinianas, pero que corresponde a una de las mayores causas en el mundo de pérdida de visión, transitoria o permanente, y culpable, por lo tanto, de discapacidad visual en la población.

Es importante destacar que, a pesar de ser una de las formas de tratamiento más utilizadas, Bevacizumab aún es usado fuera de su indicación, o como es conocido, “off-label”, es decir, que su uso no está debidamente certificado por fuentes oficiales como la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos, esto posiblemente por falta de estudios oficiales, baja inversión en la investigación o desinterés, dado que Bevacizumab se transforma en una de las alternativas más económicas a la hora de optar por un tratamiento para el EM por lo que sería oportuno que su uso fuese aprobado y estandarizado, para ser una alternativa válida en el tratamiento de estas patologías.

Por otra parte, según lo observado en diversos estudios, resulta primordial realizar un seguimiento de los pacientes en tratamiento, utilizando, además de la AVMC, el OCT, con el fin de medir el grosor retinal, otro de los signos que dan a conocer la presencia de un EM, que, sumado a la AVMC de los pacientes, ayudaría a ver las diferencias y realizar seguimiento entre el estado previo y posterior del sistema ocular de la persona afectada.

Además, dentro de los criterios de exclusión de este estudio, se encontraba la intervención mediante PFC, y otros tratamientos coadyuvantes, dado que se quiso estudiar principalmente el efecto de pacientes en los que solo se aplicó la inyección intravítrea. Aun así, en diversos estudios y en muchos pacientes, el uso de la inyección intravítrea no es el único tratamiento empleado, por lo que resultaría útil realizar una comparación del tratamiento activo de Bevacizumab acompañado de otros tratamientos (como la fotocoagulación con láser) y sin ellos, para determinar la magnitud del efecto terapéutico con tratamientos coadyuvantes.

Los resultados obtenidos por patología no son concluyentes, principalmente debido a la distribución de pacientes por patología, y a la poca cantidad de muestra en algunas de ellas, incluso no fue posible establecer diferencias estadísticamente significativas en 2 de las 3 patologías. Por lo que resultaría favorable realizar este tipo de estudio en mayor escala, cuyo propósito sea similar al del presente estudio, y con las patologías causantes de EM, y así obtener resultados amparados estadísticamente tanto para la realidad local, o incluso, nacional.

En cuanto a las variables sociodemográficas, existió una proporción similar entre ambos sexos, pero destaca el valor de edad media, de 70 años, dándose a entender que a pesar de ser un signo clínico que afecta desde los 40 años, parece afectar a poblaciones de la tercera edad en mayor medida, esto también se explica debido a que dentro de los factores de riesgo de las patologías, está presente la edad avanzada, así como también una edad avanzada predispone a la aparición de enfermedades metabólicas (DM, HTA, etc.), que también son factor de riesgo para la generación de enfermedades vasculares retinales. En cuanto a antecedentes mórbidos, en este estudio destacó la presencia de HTA, problema que parece estar aumentando en la población chilena durante el último tiempo, pero que, a pesar de lo investigado por parte de las autoridades sanitarias, aún sigue siendo insuficiente su seguimiento en Chile, por lo que, sería conveniente realizar un nuevo estudio de la prevalencia de estas comorbilidades en el país, con fines preventivos. Con respecto a las variables oftalmológicas, se estudiaron para observar aspectos que podrían afectar la AVMC, encontrándose valores normales

en la PIO, una proporción favorable entre pacientes operados por cataratas y pacientes sin cataratas, pero se destaca la prevalencia del defecto refractivo de hipermetropía observada en los pacientes estudiados, que no es concluyente, pero puede dar pie a un estudio más a fondo de los defectos refractivos presentes en los casos de EM y comprobar si existe algún tipo de relación. Por otro lado, también pudiese estar explicado por la edad media de los individuos que participaron en el estudio, siendo una media de aproximadamente 70 años.

Por último, destacar que dentro de las patologías causantes del EM se obtuvo que más de la mitad de pacientes sufrían de edema debido a TVR, quizás explicando la proporción de pacientes con HTA, pero que, como se dijo anteriormente, no existen estudios oficiales de prevalencia en Chile, por lo que resultaría útil la realización de una investigación que permita, de primer manera, observar la proporción de población afectada por EM y en segundo lugar, determinar la posible causa de la aparición de este.

Si bien no corresponde a un objetivo de este estudio, pero en base a los datos expuestos anteriormente y a lo obtenido en esta investigación, se podría suponer que, dentro de las patologías tratadas con Bevacizumab intravítreo, las que demuestran mejor respuesta al tratamiento serían en primer lugar, las TVR y segundo lugar, las RD. Esto podría estar influenciado por diferentes características, como por ejemplo el grado de afectación a la AVMC que genera cada patología, las diferencias en la fisiopatología de cada entidad y/o la influencia de la/las patología/s de base. En cuanto a los resultados para DMAE no existiría un método de comparación con las otras patologías puesto que los resultados no fueron concordantes con lo observado en la literatura.

Por otra parte, resultaría favorable determinar con qué frecuencia se indica la aplicación de inyecciones intravítreas en los pacientes atendidos a causa de las 3 patologías estudiadas, para determinar eficazmente la magnitud del problema sobre la salud de la población chilena; o bien, conocer la cantidad estimada de pacientes con estas condiciones en la población chilena, con el fin de alertar a la población e incentivar controles periódicos para evitar consecuencias graves a la salud del individuo.

Finalmente, se concluye que este estudio permitió la visualización, aunque en una escala menor, de la realidad chilena en cuanto a la presencia de EM y de cómo su tratamiento con Bevacizumab parece mejorar, en gran parte de los casos, la AVMC de los pacientes, por lo que se espera que esta investigación sea utilizada como base para futuras investigaciones que permitan conocer mejor a los

escenarios que los profesionales del ámbito oftalmológico en Chile deban enfrentar en el presente y en el futuro.

CAPÍTULO 9: BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Herranz R, Vecilla Antolínez G. Manual de Optometría. 1ª Edición. Editorial: Médica Panamericana; 2011. 3–21 p.
2. Garcia J, Sánchez F, Colomer J, Cortés O, Esparza M, Sánchez J, et al. Valoración de la agudeza visual. *Pediatría Atención Primaria* [Internet]. 2016;18(71):267–74. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322016000300019
3. Marsden J, Stevens S, Ebri A. How to measure distance visual acuity. *Community Eye Heal J* [Internet]. 2019;32(107):46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069781/>
4. Whitcup SM, Nussenblatt RB, Lightman SL, Hollander DA. Inflammation in retinal disease. Vol. 2013, *International Journal of Inflammation*. 2013.
5. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: A review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1313–30.
6. Prokofyeva E, Zrenner E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: A literature review. *Ophthalmic Res*. 2012;47(4):171–88.
7. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(2).
8. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2014;2(2):106–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1)
9. Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2016;54:64–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.04.003>
10. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Rom J Ophthalmol*. 2015;59(2):74–7.
11. Jenkins AJ, Joglekar M V., Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in diabetic retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2015;12(1–2):159–95.
12. Cohen SR, Gardner TW. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol*. 2015;55:137–46.
13. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Res*. 2019;62:211–7.

14. Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res* [Internet]. 2017;139:7–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.04.003>
15. Gangwani RA, Lian JX, McGhee SM, Wong D, Li KKW. Diabetic retinopathy screening: Global and local perspective. *Hong Kong Med J*. 2016;22(5):486–95.
16. Lashay A, Riazi-Esfahani H, Mirghorbani M, Yaseri M. Intravitreal medications for retinal vein occlusion: Systematic review and meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019;14(3):336–65.
17. Uddin MI, Jayagopal A, McCollum GW, Yang R, Penn JS. In vivo imaging of retinal hypoxia using HYPOX-4-Dependent fluorescence in a mouse model of laser-induced retinal vein occlusion (RVO). *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9):3818–24.
18. 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).
19. Dithmar S, Holz F. Fluorescence Angiography in Ophthalmology. In: 1st ed. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008. p. 224.
20. Duker JS, Liang MC. Anti-VEGF Use in Ophthalmology. Vol. 114, *Archives of Ophthalmology*. Thorofare, New Jersey: SLACK Incorporated; 2017. 1–231 p.
21. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. *Patología Estructural y Funcional*. 9th ed. 2015. 1408 p.
22. Koyanagi Y, Yoshida S, Kobayashi Y, Kubo Y, Yamaguchi M, Nakama T, et al. Comparación de la efectividad de ranibizumab intravítreo para el tratamiento del edema macular diabético en ojos vitrectomizados y no vitrectomizados *Ophthalmologica*. *Ophthalmologica*. 2017;238(1):21–7.
23. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jun 1;123(6):1351–9.
24. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Primeros resultados. Dep Epidemiol Div Planif Sanit Subsecr Salud Pública [Internet]. 2017;61. Available from: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
25. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010;10(1):1–13.
26. Rudnisky CJ, Wong BK, Virani H, Tennant MTS. Risk factors for progression of diabetic retinopathy in Alberta First Nations communities. *Can J Ophthalmol* [Internet]. 2017;52(November):S19–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjo.2017.09.023>

27. Patel H, Congdon N, Strauss G, Lansingh C. A need for standardization in visual acuity measurement [Internet]. Vol. 80, *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2017. p. 332–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20170082>
28. Sheedy JE, Bailey IL, Raasch TW. Visual acuity and chart luminance. *Optom Vis Sci*. 1984;61(9):595–600.
29. Arevalo JF, editor. *Retinal Angiography and Optical Coherence Tomography* [Internet]. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009. Available from: <http://library1.nida.ac.th/termpaper6/sd/2554/19755.pdf>
30. Pennington KL, Deangelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis*. 2016;3(34):1–20.
31. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. Vol. 59, *Romanian Journal of Ophthalmology*.
32. Sarwar S, Clearfield E, Kamel Soliman M, Ali Sadiq M, Baldwin AJ, Hanout M, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;2:1–55. Available from: www.controlled-trials.com
33. Furtado JM, Lansingh VC, Carter MJ, Milanese MF, Peña BN, Ghersi HA, et al. Causes of Blindness and Visual Impairment in Latin America. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(2):149–77.
34. DeAngelis MM, Owen LA, Morrison MA, Morgan DJ, Li M, Shakoor A, et al. GENETICS OF AGE RELATED MACULAR DEGENERATION (AMD). *J Neurophysiol*. 2010;(1):1–18.
35. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of Age-Related Macular Degeneration Association With Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist-Hip Ratio [Internet]. [cited 2020 Dec 29]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
36. Ho J Der, Xirasagar S, Kao LT, Lin HC. Neovascular age-related macular degeneration is associated with cataract surgery. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(2):e213–7.
37. Xiao X, Stiles T, Douglas C, Ho D, Shaw PX. Novel Mechanistic Interplay between Products of Oxidative Stress and Components of the Complement System in AMD Pathogenesis. *Open J Ophthalmol* [Internet]. 2016;6:43–50. Available from: <http://www.scirp.org/journal/ojoph><http://dx.doi.org/10.4236/ojoph.2016.61006><http://dx.doi.org/10.4236/ojoph.2016.61006><http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
38. Verdaguer J. DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD. Vol. 21, *REV. MED. CLIN. CONDES*. 2010.
39. Zajaç-Pytrus HM, Pilecka A, Turno-Kręcicka A, Adamiec-Mroczek J, Misiuk-Hojło M. The dry form of age-

- related macular degeneration (AMD): The current concepts of pathogenesis and prospects for treatment. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(6):1099–104.
40. Fisher CR, Ferrington DA. Perspective on AMD pathobiology: A bioenergetic crisis in the RPE. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(4):AMD41–7.
 41. Nordgaard CL, Karunadharma PP, Feng X, Olsen TW, Ferrington DA. Mitochondrial proteomics of the retinal pigment epithelium at progressive stages of age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):2848–55.
 42. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl H, Holz FG. New perspectives in geographic atrophy associated with AMD. In: Holz FG, Spaide R, editors. *Medical Retina*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005. p. 114–24.
 43. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda SV, Holz FG, Brittain C, et al. The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. 2018;125(3):369–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.038>
 44. Lawrence Y, Freund KB, Sarraf D, Mieler W. *The retinal atlas*. 2nd ed. Elsevier, editor. Vol. 53, Kemampuan Koneksi Matematis (Tinjauan Terhadap Pendekatan Pembelajaran Savi). 2015. 1689–1699 p.
 45. Treister AD, Nesper PL, Fayed AE, Gill MK, Mirza RG, Fawzi AA. Prevalence of Subclinical CNV and Choriocapillaris Nonperfusion in Fellow Eyes of Unilateral Exudative AMD on OCT Angiography. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1167/tvst.7.5.19>
 46. Cook HL, Patel PJ, Tufail A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article-abstract/85/1/127/292600/>
 47. Nunes RP, Gregori G, Yehoshua Z, Stetson PF, Feuer W, Moshfeghi AA, et al. Predicting the progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration with SD-OCT en face imaging of the outer retina. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin*. 2013;44(4):344–59.
 48. Ly A, Nivison-Smith L, Assaad N, Kalloniatis M. Fundus Autofluorescence in Age-related Macular Degeneration. Vol. 94, *Optometry and Vision Science*. 2017.
 49. Schmidl D, Garhöfer G, Schmetterer L. Nutritional supplements in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(2):105–21.
 50. Querques G, Bandello F, Sacconi R, Querques L, Corbelli E, Cicinelli MV. Recent advances in the management of dry age-related macular degeneration: A review. *F1000Research*. 2017;6(May):1–10.
 51. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): Pathogenesis and therapy. *Pharmacol Reports*.

2006;58(3):353–63.

52. (ICO) IC of O. Guías Clínicas para el manejo de la patología ocular del diabético. *Int Counc Ophthalmol* [Internet]. 2017;2:1–50. Available from: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesDiabeticEyeCare2017-Spanish.pdf> Afile:///Users/Laura/Desktop/8.pdf
53. Covarrubias T, Delgado I, Rojas D, Coria M. Tamizaje en el diagnóstico y prevalencia de retinopatía diabética en atención primaria TT - Coverage of a screening program and prevalence of diabetic retinopathy in primary care. *Rev Med Chil* [Internet]. 2017;145(5):564–71. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000500002&lang=pt <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v145n5/art02.pdf>
54. Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(4):260–77.
55. Wat N, Wong RLM, Wong IYH. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Hong Kong Med J*. 2016;22(6):589–99.
56. Zhang H, Wang J, Ying GS, Shen L, Zhang Z. Diabetic retinopathy and renal function in Chinese type 2 diabetic patients. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(7):1375–81.
57. Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin KR. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2018;18(12):1257–70. Available from: <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1545836>
58. Kusuhara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of diabetic retinopathy: The old and the new. *Diabetes Metab J*. 2018;42(5):364–76.
59. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6).
60. Němčanský J, Stepanov A, Němčanská S, Langrová H, Studnička J. Results of treatment of diabetic retinopathy by the laser system pascal. *Ces a Slov Oftalmol*. 2018;73(5–6):198–203.
61. Constantin BD, Andrei B, Andreea M. Vitrectomy surgery of diabetic retinopathy complications. *Rom J Ophthalmol*. 2016;60(1):31–6.
62. Nurozler B, Unlu N. Corticosteroid Treatment in Diabetic Macular Edema. *Turk J Ophthalmol*. 2017;47:156–60.
63. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: Epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina*. 2013;33(5):901–10.

64. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: Review of the literature. *Eye [Internet]*. 2011;25(8):981–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2011.92>
65. Chiang C, Chiang C, González YT, Díaz REG, Polanco SL, Villares YV. Estudio clínico y epidemiológico de las oclusiones venosas retinianas. *Rev Cuba Oftalmol [Internet]*. 2018 Jan 31 [cited 2021 Jan 13];31(1). Available from: <http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/601>
66. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):1–14.
67. Nalcaci S, Degirmenci C, Akkin C, Menten J. Etiological factors in young patients with retinal vein occlusion. *Pakistan J Med Sci*. 2019;35(5):1397–401.
68. Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: The Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1254–63.
69. Ip M, Hendrick A. Retinal vein occlusion review. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2018;7(1):40–5.
70. Hayreh SS. Central retinal vein occlusion. In: *Encyclopedia of the Eye [Internet]*. Elsevier; 2010 [cited 2021 Jan 13]. p. 238–49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525985/>
71. Ogawa O, Onuma T, Uchino H, Takayanagi Y, Tanaka Y, Yamasaki Y, et al. Insulin resistance and atherosclerosis in branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47(4):351–5.
72. Lutz A, Martinez P. Oclusiones venosas retinales. *Rev médica Clin las Condes*. 2010;21(6):961–5.
73. Rajeev S, Ramchandran R, Shuler R, Fekrat S. Treatment of retinal vein occlusions. In: Holz FG, Spaide R, editors. *Medical Retina*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005. p. 147–58.
74. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: Pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):1886–94.
75. Abraelde M G-UF. Manejo de las oclusiones venosas de la retina. *Sociedad española de retina y vitreo*. 2015. 51 p.
76. Heimann H, Kellner U, Foerster M. *Atlas de AFG del Fondo de Ojo*. 2007. 192 p.
77. Gupta V, Gupta A, Dogra M. *ATLAS Optical Coherence Tomography of Macular Diseases*. Taylor & Francis; 2005.
78. Li C, Wang R, Liu G, Ge Z, Jin D, Ma YAO, et al. Efficacy of panretinal laser in ischemic central retinal vein occlusion: A systematic review. *Exp Ther Med*. 2019;17(1):901–10.

79. Clarkson JG, Chuang E, Gass D, Pedroso M, Muniz N, Pall M, et al. Baseline and Early Natural History Report: The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:1087–95.
80. Patel A, Nguyen C, Lu S. Central retinal vein occlusion: A review of current Evidence-based treatment options [Internet]. Vol. 23, *Middle East African Journal of Ophthalmology*. Medknow Publications; 2016 [cited 2021 Jan 13]. p. 44–8. Available from: [/pmc/articles/PMC4759903/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34759903/)
81. Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica*. 2010;224(SUPPL. 1):8–15.
82. Lumbroso B, Rispoli M. *Practical Handbook of OCT (Retina, Choroid, Glaucoma)*. 2nd ed. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P); 2015. 1–235 p.
83. Wolfensberger TJ. Macular edema -rationale for therapy. *Dev Ophthalmol*. 2017;58:74–86.
84. Osborne NN, Casson RJ, Wood JPM, Chidlow G, Graham M, Melena J. Retinal ischemia: Mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(1):91–147.
85. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(5):470–90.
86. Bolinger MT, Antonetti DA. Moving past anti-VEGF: Novel therapies for treating diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1–23.
87. Miller JW. The Harvard angiogenesis story. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2014;59(3):361–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2013.07.003>
88. Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2016;15(6):385–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2015.17>
89. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes and Cancer*. 2011;2(12):1097–105.
90. Kieran MW, Kalluri R, Cho YJ. The VEGF pathway in cancer and disease: Responses, resistance, and the path forward. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(12):1–17.
91. Ballmer-Hofer K. Vascular endothelial growth factor, from basic research to clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):1–5.
92. Stein CA, Castanotto D. FDA-Approved Oligonucleotide Therapies in 2017. *Mol Ther* [Internet]. 2017;25(5):1069–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.023>

93. Hernandez-Pastor LJ, Ortega A, Garcia-Layana A, Giraldez J. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Heal Pharm.* 2008;65(19):1805–14.
94. Joko T, Nagai Y, Mori R, Tanaka K, Oshima Y, Hikichi Y, et al. Patient Preferences for Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Wet Age-Related Macular Degeneration in Japan: A Discrete Choice Experiment. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2020;14:553–67. Available from: <http://doi.org/10.2147/PPA.S228890>
95. Pozarowska D, Pozarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Cent Eur J Immunol.* 2016;41(3):311–6.
96. Zhang Y, Han Q, Ru Y, Bo Q, Wei RH. Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization: From molecular characterization to update on clinical application. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3413–21.
97. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(1):1–62.
98. Chang JH, Garg NK, Lunde E, Han KY, Jain S, Azar DT. Corneal Neovascularization: An Anti-VEGF Therapy Review. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2012;57(5):415–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.01.007>
99. Horsley MB, Kahook MY. Anti-VEGF therapy for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21(2):112–7.
100. Plasencia MA, Abreu R, Pedro Abreu. Bevacizumab intravitreo en la enfermedad oclusiva venosa retiniana. *Arch la Soc Canar Oftalmol* [Internet]. 2010;21. Available from: <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-21/21sco03.htm>
101. Kumluang S, Ingsrisawang L, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U, Ratanapakorn T, Ruamviboonsuk P, et al. A real-world study of effectiveness of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injection for treating retinal diseases in Thailand. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):1–14.
102. Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U, Kumluang S, Wu O, Geue C, Ratanapakorn T, et al. Real-World Safety of Intravitreal Bevacizumab and Ranibizumab Treatments for Retinal Diseases in Thailand: A Prospective Observational Study. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2018;38(9):853–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0678-5>
103. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Ferris FL, Friedman SM. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1193–203.
104. Niesel P, Flammer J. Correlations between intraocular pressure, visual field and visual acuity, based on 11 years of observations of treated chronic glaucomas. *Int Ophthalmol.* 1980;3(1):31–5.

105. Ejimadu S. Relationship between Intra Ocular Pressure and Visual Acuity in Port Harcourt, Nigeria. *World J Ophthalmol Vis Res.* 2019;2(1):2–5.
106. Scott IU, Van Veldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, et al. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(20):2072–87.
107. Chiang Rodríguez C, Rúa Martínez R, Llanes Domínguez S, Toledo González Y, Lapido Polanco S, Baldoquín Rodríguez W. Intravítrea de bevacizumab en el edema macular secundario a oclusión venosa de rama retiniana. *Rev Cuba oftalmol.* 2014;27(3):403–15.
108. Kondo M, Kondo N, Ito Y, Kachi S, Kikuchi M, Yasuma TR, et al. Intravitreal injection of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: Results after 12 months and multiple regression analysis. *Retina.* 2009;29(9):1242–8.
109. Kim M, Jeong S, Sagong M. Efficacy of intravitreal bevacizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion stratified by baseline visual acuity. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2020 Jun 10];255(4):691–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00417-016-3535-3>
110. Rehak J, Dusek L, Chrapek O, Fric E, Rehak M. Initial visual acuity is an important prognostic factor in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res.* 2011;45(4):204–9.
111. Wells JA, Glassman AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Baker CW, et al. Association of Baseline Visual Acuity and Retinal Thickness with 1-year efficacy of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;134(2):127–34.
112. Virgili G, Parravano M, Jr E, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. 2018;1–143.
113. Stanca H, Stanca S, Tabacaru B, Boruga M, Balta F. Bevacizumab in Wet AMD treatment: A tribute to the thirteen years of experience from the beginning of the anti-VEGF era in Romania. *Exp Ther Med.* 2019;4993–5000.
114. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, Ai E, Jumper JM, Fu A. Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. *Retina.* 2007;27(4):432–8.
115. CATT_Research_Group. 5-Year Outcomes with Anti-VEGF Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD): The Comparison of AMD Treatments Trials. *Ophthalmology.* 2016;123(8):1751–61.
116. Koch R, Schmidt M, Gebauer S, Busse H, Uhlig CE. Intravitreal treatment in patients with exudative age-related macular degeneration and visual acuity ≤ 0.05 Retina. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2015;15(1):7–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12886-015-0123-y>

ANEXO 1



ACTA DE EVALUACIÓN BIOÉTICA CON DISPENSA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO No. 01/2021

- I. El Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valparaíso, con la presencia de Eva Sotelo Trujillo, profesora de Castellano, Presidenta; Angelo Bartsch Jiménez, kinesiólogo, Secretario; Paula Eherenfeld Valenzuela, matrona; Esteban Hadjez Berríos, médico cirujano; Patricia Herrera Sepúlveda, educadora de párvulos; Daniela López Espíndola, tecnóloga médico, en su sesión del día 18 de marzo del año 2021, declara haber evaluado el protocolo experimental del proyecto “Comparación de la agudeza visual mejor corregida previa y posterior al tratamiento activo con Bevacizumab intravítreo en pacientes con edema macular causado por retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad u oclusión venosa retinal, atendidos en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico durante el periodo comprendido entre los años 2015 a 2019”, presentado por la investigadora médico, Camila Grubsic Uriarte, de profesión tecnólogo médico, adscrita a esta Facultad de Medicina.
- II. Para su evaluación el Comité de Bioética revisó los siguientes antecedentes:
1. Protocolo n° 22 / 2020 versión en español.
 2. Currículum Vitae de la investigadora responsable.
 3. Cartas de autorización del señor Arturo Trincado Marchat, Director Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico.
 4. Carta de Compromiso de anonimización de base de datos, extendida por Armando Pezo Troncoso, cirujano oftalmólogo.
 5. Instrumento(s): Tabla de recolección de datos
- III. En la valoración bioética del proyecto, el Comité consideró que dicha propuesta cumple con los principios éticos necesarios para su realización, entre otros, los de beneficencia y atención a potenciales riesgos; se concluyó que su pertinencia fundamental radica en:
1. El diseño se ajusta a las Normas de Investigación en Seres Humanos, mediante la utilización de una base de datos, anonimizados por el cirujano oftalmólogo Armando Pezo Troncoso.
 2. El estudio propuesto aportará a la precisión del valor de la efectividad de Bevacizumab intravítreo para la agudeza visual mejor corregida en las patologías previamente mencionadas, lo cual, a su vez, será útil para quienes realicen la



intervención, pues contarán con un valor de referencia para determinar el éxito del tratamiento.

3. La investigación no requiere de un Consentimiento Informado, ya que se accederá a una base de datos anonimizada, la que será provista por el Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico.
4. Los antecedentes curriculares de la investigadora responsable garantizan la ejecución del estudio dentro de los marcos éticos y técnicos aceptables.
5. Los miembros del Comité declararon no tener conflicto de interés.

IV. Por lo anterior, el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina aprueba el presente protocolo de investigación, que será efectuado por el grupo investigador liderado por Camila Grubsic Uriarte, de la Escuela de Tecnología Médica, y que se llevará a cabo en la Universidad de Valparaíso durante el año 2021; por lo tanto, la vigencia de este Acta es de 1 año. La ejecución del protocolo queda sujeta, además, a la aprobación que otorgare el Comité Ético-Científico del centro asistencial, si correspondiere. Las eventuales modificaciones que pudiera sufrir el protocolo al que serán sometidos los participantes deberán ser evaluadas por este Comité y aprobadas previo a su aplicación. La investigadora responsable deberá transmitir informe de estado de avance del estudio al término de cada año de ejecución, en caso de que su estudio se lleve a cabo por un periodo superior a un año, o el informe final, cuando el estudio tiene una duración de un año o menos.

Firma en representación del Comité de Bioética de la Facultad de Medicina



Eva Sotelo Trujillo
Presidenta

Viña del Mar, 25 de marzo de 2021

C/C. Secretaría CBI-FAMED

ANEXO 2



Viña del Mar, 26 de marzo de 2021

Carta de apoyo Institucional

Yo, Arturo Trincado Marchant, Rut: 10.350.460-0, Cirujano Oftalmólogo, en mi calidad de Director Técnico y representante legal del Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Ltda., autorizo a la Srta. Camila Francisca Grubsic Uriarte, Rut: 17.587.905-6, Tecnólogo Médico con Mención en Oftalmología y Optometría y a los estudiantes de la carrera de Tecnología Médica de la Universidad de Valparaíso, Sr. Marcelo Duque Zamora Rut: 19.489.391-4 y Sr. Cristóbal Morales Molina, Rut: 19.471.203-0, a recolectar datos y utilizar las dependencias físicas de nuestro establecimiento para su proyecto de investigación titulado: *“Comparación de la agudeza visual mejor corregida previa y posterior al tratamiento activo con Bevacizumab intravítreo en pacientes con edema macular causado por retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad u oclusión venosa retinal, atendidos en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico durante el periodo comprendido entre los años 2015 a 2019”*. Se autoriza el uso de datos clínicos para la investigación mediante base de datos previamente anonimizada por el Dr. Armando Pezo Troncoso, quien se encargará de resguardar durante todo el proceso la identidad y datos personales de los sujetos que cumplan con los criterios de selección. Lo anterior, para dar cumplimiento con las exigencias del Comité de Bioética y seminario de grado de la Universidad de Valparaíso.

Se extiende a petición de los investigadores para ser presentado en la Universidad de Valparaíso.

Dr. Arturo Trincado Marchant
Oftalmólogo
Rut: 10.350.460-0

Firma

ANEXO 3



Viña del Mar, 26 de marzo de 2021

Carta de compromiso

Comité de Bioética
Universidad de Valparaíso
Presente.

En mi calidad de cirujano oftalmólogo con especialidad en retina perteneciente al Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico Ltda., me comprometo a colaborar voluntariamente en el proyecto de investigación titulado: *“Comparación de la agudeza visual mejor corregida previa y posterior al tratamiento activo con Bevacizumab intravítreo en pacientes con edema macular causado por retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad u oclusión venosa retinal, atendidos en Instituto Oftalmológico Médico Quirúrgico durante el periodo comprendido entre los años 2015 a 2019”*, asumiendo la responsabilidad de anonimizar la base de datos clínica necesaria para la investigación, resguardando la identidad y datos personales de los sujetos en estudio.

Sin otro particular, me despido atentamente,

DR. ARMANDO PEZO T.
OF TALMOLOGO
C.I.: 9.816.742-0
CM: 20433-7

Armando Pezo Troncoso
Rut: 9.816.742-0
Cirujano Oftalmólogo

ANEXO 4

Line Number	Visual Angle (min)	Spatial Frequency (Cyc/deg)	LogMAR	Distance				Near					
				% Central Visual Efficiency	Snellen Equivalent			% Central Visual Efficiency	Inches (14/)	Centimeters (35/)	Revised Jaeger Standard	American Point-Type	"M" Notation
					Feet 20/	Meter 6/	Decimal						
-3	0.50	60.00	0.30	100	10	3.0	2.00	100	7.0	17.5	-	-	0.20
-2	0.63	48.00	0.20	100	12.5	3.8	1.60	100	8.8	21.9	-	-	0.25
-1	0.80	37.50	0.10	100	16	4.8	1.25	100	11.2	28.0	-	-	0.32
0	1.00	30.00	0.00	100	20	6.0	1.00	100	14.0	35.0	1	3	0.40
1	1.25	24.00	-0.10	95	25	7.5	0.80	100	17.5	43.8	2	4	0.50
-	1.50	20.00	-0.18	91	30	9.0	0.67	95	21.0	52.5	3	5	0.60
2	1.60	18.75	-0.20	90	32	9.6	0.63	94	22.4	56.0	4	6	0.64
3	2.00	15.00	-0.30	85	40	12.0	0.50	90	28.0	70.0	5	7	0.80
4	2.50	12.00	-0.40	75	50	15.0	0.40	50	35.0	87.5	6	8	1.0
-	3.00	10.00	-0.48	67	60	18.0	0.33	42	42.0	105.0	7	9	1.2
5	3.15	9.52	-0.50	65	63	18.9	0.32	40	44.1	110.3	8	10	1.3
-	3.50	8.57	-0.54	63	70	21.0	0.29	32	49.0	122.5	-	-	1.4
6	4.00	7.50	-0.60	60	80	24.0	0.25	20	56.0	140.0	9	11	1.6
7	5.00	6.00	-0.70	50	100	30.0	0.20	15	70.0	175.0	10	12	2.0
-	5.70	5.26	-0.76	44	114	34.2	0.18	12	79.8	199.5	11	13	2.3
8	6.25	4.80	-0.80	40	125	37.5	0.16	10	87.5	218.8	12	14	2.5
-	7.50	4.00	-0.88	32	150	45.0	0.13	6	105.0	262.5	-	-	3.0
9	8.00	3.75	-0.90	30	160	48.0	0.13	5	112.0	280.0	13	21	3.2
10	10.00	3.00	-1.00	20	200	60.0	0.10	2	140.0	350.0	14	23	4.0
11	12.50	2.40	-1.10	17	250	75.0	0.08	0	175.0	437.5	-	-	5.0
-	15.00	2.00	-1.18	16	300	90.0	0.07	0	210.0	525.0	-	-	6.0
12	16.00	1.88	-1.20	15	320	96.0	0.06	0	224.0	560.0	-	-	6.4
13	20.00	1.50	-1.30	10	400	120.0	0.05	0	280.0	700.0	-	-	8.0
16	40.00	0.75	-1.60	5	800	240.0	0.03	0	560.0	1400.0	-	-	16.0
20	100.00	0.30	-2.00	0	2000*	600.0	0.01	0	1400.0	3500.0	-	-	40.0
30	1000.00	0.03	-3.00	0	20000†	6000.0	0.001	0	14000.0	35000.0	-	-	400.0

Bold values are standard logMAR progression.
 LogMAR = logarithm of the minimum angle of resolution
 *20/2000 is equivalent to counting fingers @ 2 feet
 †20/20000 is equivalent to hand motion @ 2 feet

ANEXO 5

CARACTERÍSTICAS BASALES TVR								
SUJETO	EDAD	SEXO	ANTECEDENTES MORBIDOS	PIO OD	PIO OI	ESTADO CRISTALINO	DEFECTO REFRACTIVO	LATERALIDAD
1 TVR	79	F	HIPERCOLESTEROLEMIA	21	20	Pseudofagúico ODI	Miopía/Astigmatismo	OD
2 TVR	58	F	HTA	15	15	Fagúico ODI	Hipermetropía/Astigmatismo	OI
3 TVR	65	M	HTA	16	16	Fagúico ODI	Hipermetropía/Astigmatismo	OD
4 TVR	59	M	HTA	15	14	Fagúico ODI	Hipermetropía/Astigmatismo	OI
5 TVR	83	M	S/ANTECEDENTES	14	15	Pseudofagúico OD - Catarata OI	Hipermetropía/Astigmatismo	OD
6 TVR	60	M	HTA	12	16	Fagúico ODI	Hipermetropía/Astigmatismo	OD
7 TVR	66	M	HTA	20	18	Fagúico ODI	Hipermetropía/Astigmatismo	OI
8 TVR	55	M	S/ANTECEDENTES	12	13	Fagúico ODI	Hipermetropía/Astigmatismo	OD
9 TVR	87	F	DEMENCIA SENIL	19	19	Pseudofagúico ODI	s/datos	OD

CARACTERÍSTICAS BASALES DMAE								
SUJETO	EDAD	SEXO	ANTECEDENTES MORBIDOS	PIO OD	PIO OI	ESTADO CRISTALINO	DEFECTO REFRACTIVO	LATERALIDAD
1 DMAE	84	F	HTA	17	16	Pseudofagúico ODI	Hipermetropía/Astigmatismo	OI
2 DMAE	89	F	HTA	17	18	Pseudofagúico ODI	Hipermetropía/Astigmatismo	OD/OI
3 DMAE	76	F	INSULINO RESISTENTE	16	17	Fagúico OD - Catarata OI	Hipermetropía/Astigmatismo	OI
4 DMAE	81	F	HTA	22	19	Fagúico OD - Catarata OI	Hipermetropía/Astigmatismo	OI

CARACTERÍSTICAS BASALES RD								
SUJETO	EDAD	SEXO	ANTECEDENTES MORBIDOS	PIO OD	PIO OI	ESTADO CRISTALINO	DEFECTO REFRACTIVO	LATERALIDAD
1 RD	62	F	DM/HTA	20	17	Pseudofagúico ODI	Hipermetropía/Astigmatismo	OD/OI
2 RD	42	M	DM	20	19	Pseudofagúico ODI	Hipermetropía/Astigmatismo	OD
3 RD	78	M	HTA, DM, HIPOTIROIDISMO	18	20	Fagúico ODI	Hipermetropía/Astigmatismo	OD/OI
4 RD	73	F	DM	16	15	Pseudofagúico ODI	Hipermetropía/Astigmatismo	OI

AGUDEZA VISUAL MODIFICADA TVR					
Sujeto	AV MC Preop	AV MC Postop	Primera dosis	Segunda dosis	Tercera dosis
1 TVR	0,04	0,7	03-06-2019	01-07-2019	05-08-2019
2 TVR	0,08	0,2	18-02-2019	25-03-2019	29-04-2019
3 TVR	0,3	1	14-02-2019	15-03-2019	26-04-2019
4 TVR	0,04	1	13-12-2018	17-01-2019	21-02-2019
5 TVR	0,15	0,5	13-09-2017	19-10-2017	27-11-2017
6 TVR	0,01	0,05	28-07-2017	25-08-2017	22-09-2017
7 TVR	0,2	0,8	25-01-2017	01-03-2017	12-04-2017
8 TVR	0,15	0,6	28-12-2016	25-01-2017	01-03-2017
9 TVR	0,01	0,2	07-09-2016	05-10-2016	16-11-2016

AGUDEZA VISUAL MODIFICADA DMAE					
Sujeto	AV MC Preop	AV MC Postop	Primera dosis	Segunda dosis	Tercera dosis
1 DMAE	0,4	0,4	27-03-2018	26-04-2018	24-05-2018
2 DMAE	0,2	0,15	11-01-2018	08-02-2018	12-03-2018
3 DMAE	0,04	0,06	31-05-2017	28-06-2017	28-07-2017
4 DMAE	0,06	0,1	12-10-2016	16-11-2016	14-12-2016

AGUDEZA VISUAL MODIFICADA RD					
Sujeto	AV MC Preop	AV MC Postop	Primera dosis	Segunda dosis	Tercera dosis
1 RD	0,1	0,4	25-08-2017	22-09-2017	23-10-2017
2 RD	0,5	0,3	28-12-2016	25-01-2017	08-03-2017
3 RD	0,1	0,4	18-01-2017	01-03-2017	12-04-2017
4 RD	0,01	0,4	06-07-2016	10-08-2016	07-09-2016