

2023-12-12

Glaucoma neovascular, una de las consecuencias de la oclusión de la vena central de la retina

Nicol Daniela Jiménez Rojas

Universidad de La Salle, Bogotá, revistasaludvisual@lasalle.edu.co

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/svo>



Part of the [Eye Diseases Commons](#), [Optometry Commons](#), [Other Analytical, Diagnostic and Therapeutic Techniques and Equipment Commons](#), and the [Vision Science Commons](#)

Citación recomendada

Jiménez Rojas ND. Glaucoma neovascular, una de las consecuencias de la oclusión de la vena central de la retina. *Cienc Technol Salud Vis Ocul.* 2023;(2):. doi: <https://doi.org/10.19052/sv.vol21.iss2.3>

This Artículo de revisión is brought to you for free and open access by the Revistas científicas at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular* by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

<https://doi.org/10.19052/sv.vol21.iss2.3>

Glaucoma neovascular: una de las consecuencias de la oclusión de la vena central de la retina

Nicol Daniela Jiménez Rojas¹

Recibido: 1 de octubre de 2023 **Aprobado:** 21 de noviembre de 2023 **Versión Online First:** 12 de diciembre de 2023

Cómo citar este artículo: Jiménez Rojas ND. Glaucoma neovascular: una de las consecuencias de la oclusión de la vena central de la retina. Cienc Tecnol Salud Vis Ocul. 2024;21(2) e0003: Disponible en: <https://doi.org/10.19052/sv.vol21.iss2.2>

Resumen

Objetivo: estudiar y describir la relación entre la oclusión de la vena central de la retina y el glaucoma neovascular, su etiología, epidemiología, fisiopatología, factores de riesgo, presentación clínica y tratamientos. **Metodología:** revisión de la literatura acerca del glaucoma neovascular secundario a oclusión de la vena central de la retina, tomando artículos comprendidos entre el 2014 y el 2022, con criterios de exclusión de los artículos de series de casos. **Resultados:** el glaucoma neovascular (GNV) es una afectación patológica ocular, secundaria a una afección ocular o sistémica hipóxica que conduce a isquemia retiniana. Dentro de las etiologías más comunes (33 %) se encuentran la oclusión de la vena central de la retina (OVCR) y una retinopatía vascular común que puede presentarse como isquémica o no isquémica. **Discusión de resultados:** la OVCR ocurre secundariamente a cambios estructurales glaucomatosos o coexiste con la anormalidad hemodinámica de la retina; esta es mediada por procesos inflamatorios como consecuencia de la isquemia retiniana y la hemorragia, lo cual aumenta la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otros factores inflamatorios en el ojo que pueden llevar a GNV. **Conclusiones:** el GNV es una patología con una presentación clínica severa, se asocia de forma directa con la OVCR y tiene múltiples opciones de tratamientos.

Palabras clave: glaucoma, neovascular, oclusión, arteria, retinal.

Neovascular glaucoma: one of the consequences of central retinal vein occlusion

Abstract

Aim: to study and describe the relationship between central retinal vein occlusion and neovascular glaucoma, its etiology, epidemiology, pathophysiology, risk factors, clinical presentation and treatments. **Methodology:** Review of the literature on neovascular glaucoma secondary to central retinal vein occlusion, taking articles between 2014 and 2022, with exclusion

¹ Estudiante de Maestría en Ciencias de la Visión, Universidad de La Salle, Bogotá, njimenez95@unisalle.edu.co



criteria for case series. Results: Neovascular glaucoma (NVG) is a pathological ocular condition, secondary to a hypoxic ocular and/or systemic condition that leads to retinal ischemia. Among the most common etiologies (33 %) is central retinal vein occlusion (CRVO) a common vascular retinopathy that can present as ischemic or nonischemic. Discussion of results. CRVO occurs secondary to glaucomatous structural changes or coexists with hemodynamic abnormality of the retina; it is mediated by inflammatory processes as a consequence of retinal ischemia and hemorrhage, which increases the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and others. inflammatory factors in the eye, which can lead to NVG. Conclusions: NVG is a pathology with a severe clinical presentation, it is directly associated with CRVO and has multiple treatment options.

Keywords: glaucoma, neovascular, occlusion, artery, retina.

INTRODUCCIÓN

La oclusión de la vena retiniana (OVR) es uno de los trastornos vasculares retinianos más comunes, convirtiendo a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR) en la segunda patología retiniana más prevalente después de la retinopatía diabética. Por lo general, afecta a pacientes mayores de 60 años y provoca una pérdida significativa de la agudeza visual (1, 2).

Sin embargo, la OVR puede ocurrir en pacientes jóvenes con una prevalencia global estimada del 0,26 % en personas de 30 a 39 años, y del 0,44 % en personas de 40 a 49 años. Por su parte, la incidencia de OVCR aumenta con la edad en más de 10 veces de 40 a 65 años o más, lo cual representa una carga global de 2,5 millones aproximadamente, e incluso mayor, por el creciente envejecimiento poblacional (2, 3).

El factor etiológico más frecuente es la compresión por arterias retinianas ateroscleróticas adyacentes. Este tipo de cambios vasculares pueden estar mediados por procesos sistémicos como la hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia, discrasias sanguíneas o alteraciones a nivel ocular como presión intraocular (PIO) alta o cambios a nivel de la lámina cribosa (1, 4, 5).

La neovascularización ocular es la complicación más temida de la OVR; ocurre comúnmente en la parte anterior del ojo, causando neovascularización del iris (NVI) y neovascularización del ángulo (NVA), que pueden generar glaucoma neovascular (GNV). De hecho, estudios previos indican que hasta el 60 % de los pacientes con OVCR isquémica desarrollan neovascularización del segmento anterior dentro de unas pocas semanas a dos años después del inicio de la enfermedad, con una incidencia estimada de 3800 nuevos casos por año (6-8).



Online First

El GNV se presenta con rubeosis iridis, crecimiento de tejido conectivo alrededor de la malla trabecular y aumento de la PIO, la cual suele ser refractaria a las terapias farmacológicas y quirúrgicas, convirtiéndose en una condición potencialmente mortal, con altas tasas de discapacidad visual severa, siendo potencialmente cegadora y muy a menudo incurable (7-11).

Desafortunadamente, no tenemos suficiente información para comprender la fisiopatología y los mecanismos moleculares de acción en el GNV, por tanto, el abordaje terapéutico es limitado, lo que lleva a los pacientes a vivir con baja visión y baja calidad de vida. Es por esto por lo que se hace indispensable estudiar y describir la relación entre estas dos patologías oculares, su etiología, epidemiología, fisiopatología, factores de riesgo, presentación clínica y tratamientos, puesto que ambas generan cambios visuales importantes, pueden llegar a producir modificaciones estructurales, dolor concomitante elevado e incluso la evisceración en casos severos (10, 12, 13).

METODOLOGÍA

Para fines de esta revisión de la literatura se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos de la Universidad de La Salle, PubMed y Scopus, con el fin de encontrar información académica, actualizada y con una perspectiva novedosa acerca de “El glaucoma neovascular, secundario a oclusión de la vena central de la retina”, haciendo uso de palabras clave como “glaucoma neovascular”, “glaucoma secundario”, “oclusión de la vena central de la retina”, “oclusión de la vena retiniana”, “isquemia retiniana” y “neovascularización del segmento anterior”. Se hicieron ecuaciones de búsqueda con los operadores booleanos “and” y “or”, principalmente, y “not” para excluir las demás causas del glaucoma neovascular.

La búsqueda se realizó en el segundo semestre del año 2022 y en ella se incluyeron cincuenta artículos comprendidos entre el 2014 y el 2022, excluyendo aquellos que a consideración del autor no tenían relevancia para la investigación o generaban datos aislados como los estudios piloto, los reportes y las series de caso.



RESULTADOS

El glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa progresiva multifactorial que afecta principalmente la integridad de las células ganglionares de la retina; su degeneración causa una apariencia característica del disco óptico, compromete el campo visual y puede terminar en ceguera, además, produce adelgazamiento en la capa de fibras nerviosas de la retina (14-17). Esta es la principal causa de ceguera irreversible en todo el mundo, afecta a más de 70 millones de personas, con aproximadamente el 10 % siendo ciego bilateralmente, sin embargo, encuestas a nivel poblacional sugieren que solo del 10 % al 50 % de las personas con glaucoma son conscientes de que lo tienen, esto debido a que en sus estadios iniciales el glaucoma es asintomático, de hecho, hasta un 40 % de las células ganglionares pueden haberse perdido antes de manifestar un defecto campimétrico (14, 15, 18, 19).

Los principales factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad son edad avanzada, presión intraocular elevada, córneas delgadas, miopía alta, antecedentes familiares positivos de glaucoma, etnias africanas o asiáticas. Se estima que el número de personas con glaucoma en todo el mundo aumentará de 76,5 millones en el 2020 a 111,8 millones para el 2040, principalmente por el envejecimiento poblacional (16-18, 20).

El glaucoma se puede clasificar en dos grandes categorías: glaucoma de ángulo abierto (GPAA) y glaucoma de ángulo cerrado (GPAC). Estos difieren principalmente en la apertura del ángulo camerular. El GPAC es causado por trastornos del iris, el cristalino y las estructuras retro lenticulares, siendo el bloqueo pupilar el mecanismo más común de cierre del ángulo. A su vez, el GPAA se presenta con estructuras oculares anatómicamente normales, incluidos los ángulos abiertos (14, 19, 21, 22).

El cierre agudo del ángulo primario es una condición clínica caracterizada por hiperemia conjuntival severa, edema corneal, pupila no reactiva con dilución media, cámara anterior poco profunda y una presión intraocular muy alta (>30 mm Hg). Los pacientes acuden a consulta con dolor ocular severo, náuseas, vómitos y visión borrosa intermitente con halos notados alrededor de las luces (14, 22, 23). La etiología del GPAA se describe generalmente como mecánica o vascular. Este primer mecanismo implica la compresión de los axones del nervio óptico debido a la PIO elevada, mientras que el proceso vascular incluye eventos en los que el



flujo sanguíneo y la presión de perfusión ocular se reducen en el polo posterior que conduce a hipoperfusión papilar y a los consecuentes cambios estructurales (16, 17, 21).

Este complejo grupo de neuropatías comprende una clasificación bastante extensa y diversa, dentro de la que se incluye el glaucoma secundario que abarca diferentes etiologías como traumatismos, medicamentos, procesos inflamatorios, tumores, afecciones como la dispersión de pigmento o la pseudoexfoliación, isquemia retiniana, entre otros (14, 19, 23).

El GNV es una afectación patológica ocular, secundaria a una afección ocular o sistémica hipóxica que conduce a isquemia retiniana. Este produce factores angiogénicos que estimulan la proliferación de nuevos vasos del segmento anterior y el ángulo, lo que eventualmente conduce al cierre del ángulo y al aumento de la presión intraocular. El GNV, a lo largo de los años, ha tomado el nombre de glaucoma hemorrágico, trombótico, congestivo, rubeótico y hemorrágico diabético (7-11, 24).

El glaucoma neovascular secundario se presenta en aproximadamente el 3,9 % de todos los casos de glaucoma. La Unión Europea ha estimado que entre 75 000 y 113 000 personas lo sufren, con una incidencia anual de unos 3800 casos. Aun así, su presentación es muy agresiva, el pronóstico es malo y se requiere un tratamiento temprano e impetuoso para prevenir la ceguera y el dolor en etapa terminal que lleva a la pérdida irreversible del ojo (8-11).

Bader, en 1868, describió la neovascularización del iris y no fue hasta 1879 que Deutschmann mostró la asociación entre ella y el glaucoma neovascular. Nettleship destacó en 1888 la relación de la neovascularización y la retinopatía diabética, y en 1906 demostró el vínculo entre la trombosis de la vena central de la retina y la neovascularización del iris. En 1928, Salus llamó a la neovascularización del iris “rubeosis iridis diabética”, pero la cambió a “rubeosis iridis” debido a la existencia de múltiples etiologías. Para finalmente ser Weiss *et al.* quienes propusieron el término glaucoma neovascular, haciendo relación al aumento de la PIO, la formación de los nuevos vasos y el crecimiento asociado del tejido conectivo (7, 11, 25).

El GNV, en el 95 % de los casos, aparece como resultado de la isquemia retiniana e hipoxia, sin embargo, existen múltiples patologías, tanto oculares como sistémicas, que pueden llevar a este estadio. Dentro de las condiciones más comunes se encuentran la retinopatía diabética (33 %), la oclusión de la vena central de la retina isquémica (33 %) y el síndrome isquémico ocular (13 %) (7, 10, 11, 24). Algunas etiologías se enumeran a continuación:



Online First

- Isquémico: oclusión de la vena central de la retina, retinopatía diabética, insuficiencia carotídea o síndrome isquémico ocular, retinopatía de células falciformes, retinopatía por radiación, oclusión de la arteria central de la retina, retinopatía del prematuro, vitreorretinopatía exudativa familiar, vitreo primario hiperplásico persistente (7, 9, 10, 25).
- Inflamatorio: uveítis (7, 9, 10, 25).
- Patología retiniana: desprendimiento de la retina de larga duración, vitreorretinopatía proliferativa, enfermedad de Coats, retinosquisis, desprendimiento asociado a tumores intraoculares (7, 9, 10, 25).
- Tumores: carcinoma de células escamosas, melanoma coroideo, melanoma del iris, retinoblastoma, metástasis intraocular, meduloepitelioma del cuerpo ciliar, tumores vasoproliferativos de la retina, síndromes de hiperviscosidad, trastornos mieloproliferativos (7, 9, 10, 25).
- Trauma: enfermedad de Eales, vasculitis retiniana, isquemia del segmento anterior (posquirúrgica), endoftalmitis (7, 9, 10, 25).
- Enfermedades sistémicas: leucemia mielomonocítica juvenil, lupus eritematoso sistémico, xantogranuloma juvenil, crioglobulinemia tipo I, neurofibromatosis tipo I, hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia (7,9,10,25).
- Vasculares extraoculares: arteritis de células gigantes, arteritis temporal, obstrucción de la arteria carótida interna, fístula carótida cavernosa, enfermedad de Takayasu (7, 9, 10, 25).

OCCLUSIÓN DE LA VENA RETINIANA

La oclusión de la vena retiniana (OVR) es uno de los trastornos vasculares retinianos más comunes, ocurre debido a una obstrucción del sistema venoso de la retina por la formación de trombos, puede afectar a la vena central (OVCR), hemicentral (OVHR) o la rama de la retina (BRVO, por sus siglas en inglés). Se asocia con la edad avanzada, la cardiopatía isquémica sintomática, la presión arterial sistólica más alta y la hipertensión no controlada (tabla 2.1); de hecho, en estudios previos la prevalencia de OVR ha sido tan alta como 4,6 % en adultos de 80 años o más (1, 2).

Tabla 2.1 Factores de riesgo en OVCR y BRVO



Online First

FACTORES DE RIESGO	OVCR	BRVO
Edad y sexo	Lámina cribosa más gruesa en ancianos. Prevalencia de OVR mayor en mujeres >55 años	Pacientes <50 años, mejor pronóstico
Hipertensión	Principal factor de riesgo de la OVR	Prevalencia en el 92 %
Diabetes Mellitus	Genera el 53 % del daño en los órganos finales, desarrolla OVCR isquémica y GNV	El 36% del daño en los órganos finales, empeora con factores de riesgo cardiovascular
Accidente cerebrovascular	El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico aumentó 30 días después del inicio de OVCR	
Hiperlipidemia	Ocurre en pacientes jóvenes <50 años	
Estrés oxidativo	Influye en el estado de la sangre; relacionado con la DM, enfermedades cardiovasculares e inflamación	
Enfermedad renal crónica.	Mayor prevalencia. El trasplante de riñón disminuyó la prevalencia de OVR. La diálisis aumentó el riesgo	Menor prevalencia
Hiperhomocisteína	Factor de riesgo de trombosis más investigado, influenciado por la dieta y las mutaciones de MTHFR677T	
Síndrome antifosfolipídico	Múltiples Apl positivos: anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti-b2-glicoproteína I	
Lipoproteína	Más frecuentes en pacientes ≤ 60 años, relacionados con la edad y los antecedentes familiares de trombosis (<45 años).	
Glaucoma	La prevalencia de GPAC fue de 1,72 % en OVCR. El glaucoma desarrolló OVR después de 1 a 8 años, PIO alta. Se asocia a peores resultados visuales y anatómicos, mayores probabilidades de desarrollar complicaciones isquémicas	

Fuente: elaboración propia con base en (26).

El factor etiológico más frecuente es la compresión por arterias retinianas ateroscleróticas adyacentes, seguido por la compresión externa o la enfermedad de la pared de la vena (vasculitis), cambios estructurales glaucomatosos o coexiste con la anormalidad hemodinámica de la retina, incluso, la PIO elevada puede comprimir las paredes de los vasos y causar la posterior proliferación íntima de las venas sanguíneas, lo que lleva al colapso de los capilares de la retina (1, 2, 5).

Esta patología se encuentra asociada a nivel sistémico con hipertensión, elevación marcada de glóbulos rojos, blancos y plaquetas, elevación de proteínas plasmáticas, enfermedades reumatológicas, vasculitis, estados hipóxicos, trombofilias o secundaria al uso de medicamentos; también puede relacionarse directamente con alguna enfermedad sistémica cuando la presentación es bilateral, en menores de 50 años, y con falta de factores de riesgo comunes como hipertensión, diabetes, dislipidemia o glaucoma, o bien presente síntomas relacionadas con las mismas (1, 2).



La oclusión de la vena central de la retina (OVCR) es una retinopatía vascular común, siendo la segunda patología retiniana más prevalente después de la retinopatía diabética, generalmente afecta a pacientes mayores de 60 años y provoca una pérdida importante de la visión e incluso ceguera, debido a la isquemia retiniana, hemorragia intrarretiniana y más comúnmente edema macular (2,3).

La OVCR resulta de la trombosis de la vena central de la retina cuando pasa a través de la lámina cribosa. Esta se caracteriza clásicamente por edema de disco, aumento de la dilatación y tortuosidad de todas las venas de la retina, hemorragias retinianas profundas y superficiales generalizadas, manchas algodinosas, edema retiniano y falta de perfusión capilar en los cuatro cuadrantes de la retina (1, 2, 27).

La OVCR se ha clasificado en variantes isquémicas y no isquémicas, dependiendo del área de no perfusión, siendo considerada una OVCR isquémica aquella con diez o más áreas de no perfusión de diámetro de disco observadas en la angiografía con fluoresceína, por tanto, una OVCR no isquémica es aquella con menos de diez áreas de isquemia, aun así, ambas presentan trombosis a nivel de la lámina cribosa (2).

La variante no isquémica es la más común, con una presentación aproximada del 60-70 % de los casos y cursa con un riesgo de complicaciones neovasculares bajo. Por el contrario, la OVCR isquémica tiene un peor pronóstico y está asociada con una mayor incidencia de desarrollo de neovascularización ocular, la cual puede terminar en complicaciones como el glaucoma neovascular y la hemorragia vítrea, siendo esta primera la complicación más grave de la OVCR. Sin embargo, estudios han demostrado que el 30 % de los ojos con OVCR no isquémica pueden convertirse en isquémica en tres años (1, 2, 4).

Para hacer una distinción mucho más clara entre OVCR isquémica y no isquémica Hayreh *et al.* propusieron una combinación de criterios para definir la OVCR isquémica como lo son el defecto pupilar aferente relativo, signo más confiable para la diferenciación en la fase aguda, seguida del electrorretinograma, la perimetría y la agudeza visual (4, 28, 29).

Alrededor del 60 % de los pacientes con OVCR isquémica presentan un evento neovascular del segmento anterior en términos de algunas semanas a 1 o 2 años desde el momento del accidente vascular. El 40-45 % de las personas con OVCR desarrollarán GNV, y en el 80 % de ellos este se extenderá en solo 6 a 8 meses (10, 11, 13). El mayor riesgo de conversión de



glaucoma neovascular, conocido convencionalmente como “glaucoma de 100 días”, con mayor precisión cae dentro de los primeros 7 meses del inicio de OVCR, sin embargo, estos parámetros han ido cambiando con la era de los anti-VEGF (1, 4, 6, 30).

Se encontró que varios factores oculares y sistémicos contribuyen a los cambios en el estado de perfusión ocular, por tanto, son factores de riesgo significativos de OVCR. Dentro de estos, se encontró una asociación entre la hipertensión sistémica y el GNV, una posible explicación es que los cambios crónicos en la vasculatura arteriolar de la retina, debido a la retinopatía hipertensiva, no permiten la correcta adaptación a eventos isquémicos agudos, como una OVCR, lo que aumentaría el riesgo de neovascularización. Además, se puede ver una fuerte relación con diabetes, hiperlipidemia, síndromes de hiperviscosidad, trastornos mieloproliferativos, deficiencia de proteína C y proteína S, mutación del factor V Leiden, tabaquismo, píldoras anticonceptivas orales y embarazo (2, 4, 9, 27, 31).

A nivel ocular se ha encontrado que la OVR puede aumentar el desarrollo potencial de GNV, a su vez, el glaucoma, específicamente el GPAA, es un factor de riesgo para OVR, debido al desplazamiento y los cambios vasculares a nivel de la lámina cribosa, de hecho, un diagnóstico previo de glaucoma aumenta el riesgo de tener una OVCR isquémica, mayor NVI y resultados de AV significativamente peores cuando está presente en comparación con los pacientes con OVCR sin un diagnóstico previo de glaucoma. También se ha demostrado que una mayor relación copa-disco, la hipertensión ocular y las ventosas del nervio óptico glaucomatoso se asocian con la BRVO que ocurre en la papila sin edema concomitante (2, 5, 6, 11, 27, 32).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

FISIOPATOLOGÍA

La OVCR ocurre secundariamente a cambios estructurales glaucomatosos o coexiste con la anormalidad hemodinámica de la retina. Estudios previos sugirieron que la OVCR es causada por la compresión externa de la pared de la vena central de la retina (VCR) a nivel de la lámina cribosa (LC), o por un trombo ubicado en la VCR en la región de la LC. La PIO elevada induce una compresión constante de la VCR secundaria al engrosamiento y la esclerosis de la arteria central de la retina (ACR), lo que conduce a la proliferación íntima de la vena, la estasis venosa y la formación de trombos, que se observan en el envejecimiento. La OVCR en la región de la LC



lleva a obstrucciones más completas del flujo de salida de la VCR y da lugar a OVCR isquémica, mientras que una oclusión posterior a la LC causa OVCR no isquémica (5, 27).

La regulación al alza de la expresión de VEGF es inducida por hipoxia y resulta en un aumento de la proliferación de células endoteliales, permeabilidad vascular y angiogénesis. De hecho, se ha detectado VEGF tanto en humor vítreo como en humor acuoso en pacientes con OVCR. Los pacientes con OVCR tienen valores más altos de brote acuoso, un índice de inflamación ocular que proporciona evidencia adicional de inflamación activa y se correlaciona positivamente con los niveles intraoculares de citoquinas inflamatorias como la interleucina 6 y 8, que pueden aumentar la permeabilidad endotelial y activar neutrófilos y células T, factores de crecimiento placentario y derivado de plaquetas —que reducen la velocidad relativa del flujo sanguíneo y regulan la migración de las células mesenquimales—, proteína quimioatrayente de monocitos de quimiocina —que promueve la quimiotaxis de monocitos y la fosforilación de proteínas de unión estrecha—, molécula de adhesión intercelular 1 —que puede llevar a la leucostasis y el estancamiento sanguíneo—, proteína 10-kDa inducible por interferón —la cual ejerce un efecto antiangiogénico al inhibir la proliferación de células endoteliales e inducir su apoptosis— y pentraxin —involucrada en inmunidad innata— y la inflamación y eritropoyetina, que tiene propiedades neuro protectoras en la retina (26, 28, 30, 32-35).

El flujo sanguíneo retiniano es más lento en pacientes con OVCR que en personas con ojos sanos. Durante la inflamación, los leucocitos se acumulan en la lesión y la velocidad del flujo sanguíneo local disminuye. Cuanto más grave es la oclusión menor es la velocidad del flujo sanguíneo. Esta reducción se presenta como resultado del aumento del balanceo, la quimiotaxis, la adhesión y el atrapamiento de leucocitos causado por elevaciones en estos factores inflamatorios y de crecimiento. La velocidad del flujo sanguíneo empeora a medida que aumenta el edema de retina, lo que resulta en distancias de difusión más largas y crea un bucle de retroalimentación positiva que empeora aún más la isquemia. La OVCR causa inflamación como resultado de la isquemia retiniana y la hemorragia, lo que aumenta la expresión de VEGF y otros factores inflamatorios en el ojo, que pueden llevar a GNV (33).

El cuadro clínico del paciente con GNV es un ojo rojo crónico, doloroso, que cursa con una pérdida significativa de la visión, sin embargo, en sus estadios iniciales es posible que se presente de forma asintomática, especialmente en individuos jóvenes con un aumento progresivo de la presión intraocular y un buen recuento de células endoteliales corneales. Uno



Online First

de los signos más relevantes de esta patología es la neovascularización ocular, la cual se da en el segmento anterior como neovascularización del iris (NVI) y neovascularización del ángulo (NVA); se clasifican de grado I a IV, según lo indicado en la tabla 2.2 (7, 9, 11, 30, 36).

Tabla 2.2 Clasificación de la neovascularización ocular, NVI y NVA

GRADO	NEOVASCULARIZACIÓN DEL IRIS (NVI)	NEOVASCULARIZACIÓN DEL ÁNGULO IRIDOCORNEAL (NVA)
I	Neovascularización superficial fina de la zona pupilar del iris que involucra menos de dos cuadrantes	Las ramitas neovasculares finas atraviesan el espolón escleral y se ramifican en malla trabecular que involucra menos de dos cuadrantes
II	Neovascularización superficial de la zona pupilar del iris que involucra más de dos cuadrantes	Las ramitas neovasculares cruzan el espolón escleral y se ramifican en malla trabecular que involucra más de dos cuadrantes
III	Neovascularización de la zona pupilar del iris y la zona ciliar del iris o ectropión uveae que involucra de uno a tres cuadrantes	Neovascularización de la malla trabecular, sinequias anteriores periféricas que involucran uno a tres cuadrantes
IV	Neovascularización de la zona ciliar del iris o ectropión uveae que involucra más de tres cuadrantes	Sinequias anteriores periféricas que involucran más de tres cuadrantes

Fuente: elaboración propia con base en (10).

La proliferación vascular ocurre primero con la brotación endotelial a nivel capilar, tanto de la vasculatura del círculo arterial menor del iris como del círculo arterial mayor en la base del iris. Estas yemas endoteliales progresan a mechones vasculares, compuestos por células endoteliales sin capa muscular y con poco tejido adventicio. Estos vasos son de paredes delgadas y tienden a ubicarse cerca o sobre la superficie del iris, pero se pueden ver histológicamente en cualquier nivel dentro del iris, normalmente cursan con un ángulo abierto, PIO normal, pueden ser susceptibles a medicamentos reductores de la PIO y modulación del proceso isquémico subyacente (figura 2.1) (7, 9, 11, 30, 36).

A medida que los vasos progresan desde la base del iris y cruzan la banda del cuerpo ciliar, el espolón escleral y, finalmente, la malla trabecular, la elevación de la PIO no es infrecuente. Los factores angiogénicos locales sobre la malla trabecular dan paso al crecimiento de una membrana fibrovascular que contiene miofibroblastos proliferantes con diferenciación muscular lisa. Este tejido fibroso transparente y contráctil da como resultado una disminución progresiva en la salida del humor acuoso y el correspondiente aumento de la PIO, con un ángulo gonioscópicamente abierto (figura 2.1) (7, 9, 11, 30, 36).

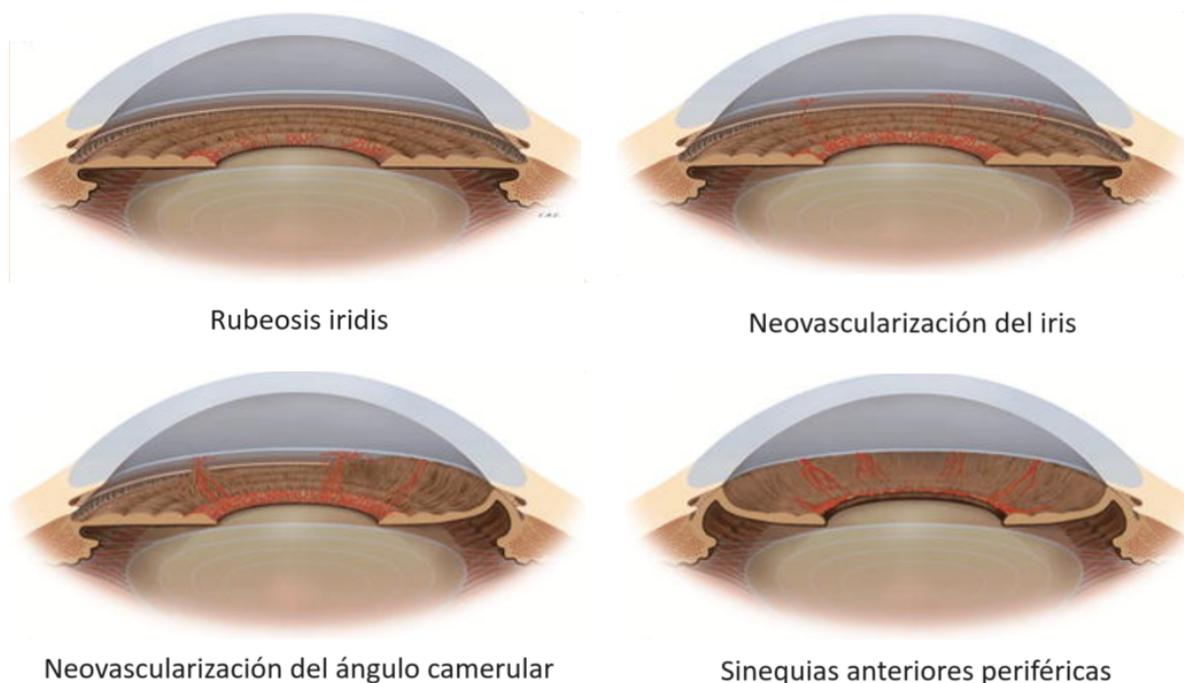


Online First

Luego, la membrana fibrovascular causa un aplanamiento y borrado de la arquitectura de la superficie del iris, *ectropión uveae*, desarrollo de sinequias anteriores periféricas y posterior cierre del ángulo secundario, el cual lleva a una elevación significativa de la PIO, que es refractaria a los medicamentos tanto tópicos como orales y a menudo requiere intervenciones quirúrgicas para el glaucoma (figura 2.1) (7, 9, 11, 30, 36).

En algunos casos, el cierre del ángulo puede progresar hasta completar el cierre en trece semanas, mientras que otros casos progresan muy lentamente durante meses y años, no obstante, el inicio de la PIO elevada es a menudo agudo y doloroso, exacerbado por la hemorragia e inflamación de la cámara anterior. Clínicamente, puede haber inyección conjuntival difusa, rubor limbal, edema corneal microquístico difuso, rubeosis del iris y *ectropión uveae*, con respuesta pupilar variable, la visión está comúnmente en cuentadedos o movimiento de mano, y la PIO suele ser superior a 40 mm Hg en adelante (9-11)

Figura 2.1 Progresión de la neovascularización del segmento anterior en el GNV



Fuente: elaboración propia con base en (8).

Online First

El evento primario es una condición que conduce a la hipoxia y la isquemia retiniana, como la OVCR explicada anteriormente, interrumpiendo el equilibrio entre los factores pro y antiangiogénicos, los cuales estimulan una reacción en cadena caracterizada por la activación, proliferación y migración de las células endoteliales que tienen como resultado la formación de nuevos vasos sanguíneos frágiles y permeables. Los factores proangiogénicos comunes son los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de hepatocitos, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), el factor de necrosis tumoral, las citoquinas inflamatorias (especialmente IL-6) y las metaloproteinasas de la matriz (MMP 2, 9 y 14 juegan un papel importante en la angiogénesis). Los factores antiangiogénicos comunes son el factor derivado del epitelio pigmentario, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), la trombospondina y la somatostatina (7, 9-11, 26, 30).

El tejido hipóxico determina un aumento de la producción de adenosina, que se une a sus receptores celulares específicos y aumenta la actividad de VEGF. Este es un factor de vasopermeabilidad y un mitógeno fuerte de células endoteliales e induce a la proliferación y migración de células endoteliales por expresión de α/β integrinas. Además de la migración celular, el VEGF aumenta la adhesión de leucocitos en el endotelio, lo que resulta en la ruptura de la barrera hematorretiniana e induce la producción de óxido nítrico, todo ello resulta en vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo que precede a la angiogénesis (7, 9-11, 26, 30).

El factor de inducción de hipoxia (HIF-1) es el principal regulador de la homeostasis del oxígeno, los genes sobre los que actúa codifican proteínas que determinan el aumento de la liberación tisular de oxígeno y median las respuestas adaptativas en la hipoxia, su activación está influenciada por el nivel de oxígeno intracelular y por las vías de transducción del estímulo de diferentes factores de crecimiento. A su vez, la TGF- β estimula la formación de la membrana fibrovascular y la proliferación de fibroblastos (7, 9-11, 26, 30).

El evento secundario es el crecimiento de nuevos vasos con fugas en la cámara anterior que obstruyen la malla trabecular, esto conduce a un aumento de la PIO y puede progresar rápidamente a neuropatía óptica glaucomatosa con ceguera irreversible. Se postula que el oxígeno del humor acuoso se difunde posteriormente a la retina hipóxica, como un mecanismo de compensación, llevando al iris a hipoxia, en consecuencia, el epitelio ciliar no pigmentado se convierte en un sitio importante de síntesis de VEGF. Esto podría explicar el alto riesgo de



Online First

rubeosis en los casos de GNV después de cirugías como la vitrectomía y la extracción del cristalino, en las que el oxígeno puede llegar fácilmente a la retina isquémica a través de la difusión, provocando una hipoxia iridiana rápida y grave (7, 9-11, 30).

TRATAMIENTO

Los tratamientos disponibles para OVCR isquémica se utilizan fuera de etiqueta y están dirigidos a minimizar o retrasar la aparición de complicaciones asociadas como el edema macular y la neovascularización, específicamente el GNV. El tratamiento actual incluye anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), depósitos de esteroides intravítreos, anticoagulantes, tratamientos con láser y una variedad de intervenciones quirúrgicas (1, 7, 37).

Sin embargo, la mejor terapia es la prevención, es por esto que existen varias opciones de tratamiento para prevenir la neovascularización progresiva y el desarrollo de GNV. Por lo tanto, es importante identificar los ojos en riesgo de neovascularización en las primeras etapas, para permitir un tratamiento rápido y preservar la anatomía del ángulo de la cámara anterior antes de que haya elevación de la PIO (10, 11).

El manejo del GNV es difícil y los resultados del tratamiento son variables, según su etiología, el potencial visual y las comorbilidades sistémicas. Existen cuatro aspectos clave para su tratamiento, en primer lugar, se debe tratar la isquemia retiniana, reduciendo así la liberación de estímulos proangiogénicos, este proceso se puede hacer inyectando agentes anti-VEGF en el cuerpo vítreo o realizando la fotocoagulación panretiniana. El siguiente principio considera tratar la enfermedad sistémica subyacente en su etapa más temprana posible, equilibrando así el flujo sanguíneo a las estructuras oculares. El tercer principio es tratar la presión intraocular elevada, para lo cual se puede hacer uso de colirios antiglaucomatosos. El último es controlar el proceso inflamatorio (10, 11, 37).

FOTOCOAGULACIÓN PANRETINIANA

La fotocoagulación panretiniana (PRP, por sus siglas en inglés) permite el tratamiento de la isquemia retiniana mediante la lesión térmica directa de los nervios ciliares, lo cual genera cambios en el segmento anterior, convirtiéndola en el *gold standard* para el tratamiento de la neovascularización. Por lo general, el PRP necesita de una a tres sesiones, en intervalos de cinco días, con un diámetro de punto de aproximadamente 1200 a 1600 micras. En pacientes con



glaucoma neovascular estas sesiones se realizan lo más rápido posible, sin importar la etapa del GNV (8-10, 38).

Esta técnica se puede ver limitada en la presencia de opacidad de los medios refringentes, ya sea por edema de la córnea debido al aumento de la PIO, cataratas o hemorragia vítrea, además, no reduce inmediatamente la neovascularización, pero puede llegar a tener un efecto más prolongado en comparación con las inyecciones anti-VEGF (9, 10).

Otra de las complicaciones de esta técnica es que si se usa como monoterapia puede contribuir a la elevación de la PIO y afectar la vascularización del nervio óptico, además, puede llegar a destruir parte de los tejidos sanos y cursar con defectos persistentes del campo visual. Posterior a la aplicación de la PRP el paciente con PIO elevada debe continuar administrando los agentes hipotensores tópicos necesarios hasta que se establezca el efecto PRP, lo cual sucede, por lo general, durante algunas semanas, y equivale a la regresión de nuevos vasos (10, 38).

El tratamiento oportuno puede disminuir el estímulo angiogénico y prevenir o inducir la regresión de los vasos cuando NVI y NVA ya están presentes, preservando la anatomía del ángulo. Diferentes investigaciones demuestran que sin PRP el 40 % de las OVCR isquémicas progresarían a GNV, presentando una disminución del riesgo de desarrollar NVI y NVA, sin llegar a eliminarlo por completo, además de permitir un retroceso en el 90 % de los casos a un año de la neovascularización existente (8, 11, 38).

ANTI-VEGF

En la práctica clínica actual, el uso de la inyección adyuvante de inhibidores de VEGF es cada vez más común, pues induce una rápida involución de la neovascularización de la cámara anterior en comparación con el PRP, lo que permite una resolución más temprana de la neovascularización del segmento anterior al tiempo que proporciona más tiempo para permitir el efecto del PRP u otro tratamiento dirigido a la patología proangiogénica subyacente (6, 11).

Las vías de administración de los inhibidores de VEGF han incluido vías intravítreas, intracamerales, subconjuntivales e incluso tópicas, con éxito variable. Su aplicación requiere de precaución debido a que el incremento inmediato de PIO después de la inyección puede ser mayor, más prolongado y perjudicial, lo que representa un proceso neovascular más avanzado que necesita un enfoque terapéutico más agresivo en pacientes con GNV. Con frecuencia se



requiere una paracentesis antes o después de la inyección y puede complicarse con un hifema relacionado con los vasos friables delgados en el segmento anterior (6, 11).

Varios estudios han demostrado que las inyecciones intravítreas anti-VEGF son efectivas en el tratamiento de la NVI y sirven como una importante modalidad de tratamiento adyuvante en pacientes con GNV. Con la administración continua de inyecciones anti-VEGF, el riesgo de desarrollar GNV es bajo. La evidencia más reciente sugiere que la terapia anti-VEGF, a pesar de tener un beneficio clínico significativo, puede retrasar la aparición de GNV en pacientes con OVCR, esta puede tener un efecto inicial reductor de la presión en pacientes con GNV establecido (6, 8, 39).

Las inyecciones intravítreas pueden cambiar temporalmente la fisiopatología de la OVCR y posponer la aparición de GNV. El tiempo medio hasta el desarrollo de neovascularización es de quince meses, aproximadamente, después de la visita basal; sin embargo, la neovascularización ocurre inmediatamente después de un tiempo medio de cuatro meses a partir de la suspensión del medicamento. Cuando se interrumpe el tratamiento en pacientes con OVCR isquémica el reloj neovascular comienza a correr y las complicaciones neurovasculares aparecen temporalmente de manera similar a la historia natural en ojos isquémicos no tratados (6, 10, 11, 28, 37).

Sin embargo, no se evidencia que las inyecciones intravítreas iniciales mejoren el resultado visual en los pacientes que luego desarrollan neovascularización. Casselholm de Salles *et al.*, en un estudio publicado en el 2020, encontraron que los pacientes del grupo neovascularización tardío que habían recibido inyecciones intravítreas previas tuvieron el mismo resultado visual deficiente que los pacientes del grupo de neovascularización temprano, de hecho, la disminución de la agudeza visual mejor corregida (AVMC) ocurrió concomitantemente con el desarrollo de la neovascularización, con una AV promedio de 20/400 o inferior. Ni siquiera la combinación de la inyección de bevacizumab anti-VEGF y PRP conduce a una mejora de la AVMC en pacientes con OVCR isquémica, pero permite la resolución de la neovascularización del segmento anterior, previene el aumento de la PIO y por tanto la sintomatología asociada (6, 28, 37, 40).

Posterior a la regresión de neovasos, el ángulo iridocorneal parece abierto en la gonioscopia, pero se pueden ver vasos fantasmas que tienden a formar sinequias con un mayor cierre del ángulo, por tanto, el anti-VEGF no puede funcionar en la membrana fibrovascular que cierra el



ángulo iridocorneal, por lo que se recomienda la cirugía de antiglaucoma, lo que garantiza un mejor control de la PIO y la prevención de la neuropatía óptica glaucomatosa (10).

Los anti-VEGF son muy útiles como mediadores para otros tratamientos, como la aplicación de anti-VEGF junto con medicamentos antiglaucomatosos tópicos y sistémicos para reducir la PIO, mejorando la claridad corneal en caso de edema, para posteriormente realizar PRP. En presencia de cataratas que obstruyen la visión del polo posterior la inyección intravítrea de agentes anti-VEGF es útil para reducir el NVI y el NVA, acompañado de antiglaucomatosos para reducir la PIO, una vez conseguido el inicio de la regresión de la neovascularización del segmento anterior y la disminución de la PIO, se puede realizar una cirugía de cataratas. En presencia de hemorragia vítrea, la inyección intravítrea de agentes anti-VEGF, junto con medicamentos antiglaucomatosos tópicos y sistémicos, debe iniciarse inmediatamente. Una vez estabilizado el paciente se continúa con la vitrectomía pars plana. A su vez, estos medicamentos se pueden usar para reducir los riesgos quirúrgicos, como en el caso del bevacizumab en el cuerpo vítreo antes de la trabeculectomía con MMC, el cual reduce los riesgos de hifema posoperatorio y mejora el resultado de la cirugía (9, 10, 39).

Dentro de los medicamentos anti-VEGF más usados se puede encontrar el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado de longitud completa dirigido contra todas las isoformas biológicamente activas de VEGF-A; la ranibizumab, un fragmento de anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante que se une e inhibe a VEGF-A; conbercept, una proteína de fusión 100 % humanizada que se dirige al VEGF-B, al factor de crecimiento placentario (PlGF) y a varias isoformas de VEGF-A; aflibercept, una proteína de fusión de 115 kDa, un receptor señuelo soluble que se une a VEGF-A, VEGF-B y PlGF, y brolicizumab, un fragmento variable monoclonal humanizado (scFv) que se une e inhibe a VEGF-A (10, 41, 46).

Estudios anteriores han concluido que estos medicamentos retrasan las complicaciones neovasculares en OVCR isquémica sin llegar a tratar el bloqueo subyacente del flujo sanguíneo en la vena central de la retina, o ejercer una acción en la membrana fibrovascular del ángulo camerular. Además, pueden generar algunos inconvenientes oculares y efectos secundarios como la elevación de la PIO, endoftalmitis, desprendimiento de retina o lesión del cristalino (10, 37).



COLIRIOS HIPOTENSORES

La reducción de la PIO es el foco de los enfoques terapéuticos para la mayoría de los pacientes con glaucoma, incluidos aquellos con GNV, sin embargo, los medicamentos para reducir la PIO son moderadamente útiles porque el flujo de salida está obstruido, además, la inflamación y el estímulo proliferativo que lo acompañan conducen a una tasa de éxito muy pobre (8, 13).

Se utilizan algunos fármacos hipotensores oculares que actúan principalmente en la reducción de la producción del humor acuoso, como inhibidores de la anhidrasa carbónica (orales y tópicos), betabloqueadores y agonistas alfa-2, que adicionalmente aumentan el flujo de salida uveoescleral (8, 10, 11, 14, 16, 43).

Los análogos de prostaglandinas y los agentes anticolinérgicos, como la pilocarpina, deben evitarse porque pueden agravar la inflamación; los análogos de prostaglandinas deben usarse solo cuando la PIO no se puede controlar con otros medicamentos, ya que mejoran el flujo de salida uveoescleral. Por su parte, los mióticos deben evitarse porque pueden empeorar el cierre del ángulo sinequial por desplazamiento anterior del diafragma del cristalino y bloquear la salida del humor acuoso de la cámara anterior (8, 10, 11).

CORTICOESTEROIDES E HIPEROSMÓTICOS

Los esteroides tópicos y los ciclopléjicos se usan como mecanismo de apoyo en pacientes con GNV debido a que pueden tratar la inflamación del segmento anterior, especialmente en la fase aguda. Estos primeros reducen la permeabilidad vascular y la angiogénesis, a su vez, los ciclopléjicos, como la atropina o el ciclopentolato ayudan a disminuir el dolor y la incomodidad asociados al ciclo espasmo (9-11).

Otras medidas temporales para reducir la PIO elevada son los agentes hiperosmóticos como el manitol y el glicerol, administrados por vía oral o sistémica (10, 11).

MANEJO QUIRÚRGICO

Más del 50 % de los ojos con GNV necesitan cirugía para el control de la PIO, especialmente cuando el ángulo de la cámara anterior está completa e irreversiblemente cerrado. Los resultados de la cirugía se pueden optimizar con el uso de antiglaucomatosos para reducir y temporizar la PIO, corticosteroides y ciclopléjicos para reducir la inflamación, e inhibidores VEGF y PRP para reducir o eliminar el estímulo angiogénico. Sin embargo, el manejo quirúrgico



del GNV refractario se complica por mayores tasas de fracaso y una anatomía tisular más difícil que en los glaucomas primarios, lo cual representa un desafío clínico importante. La cirugía antiglaucoma incluye trabeculectomía, dispositivos de drenaje de glaucoma (GDD) y procedimientos ciclodestructivos (10, 11, 44).

El *gold standard* del tratamiento quirúrgico en glaucoma es la trabeculectomía, también conocida como cirugía de filtración de glaucoma, sin embargo, en el caso de GNV las tasas de fracaso son altas, y se pueden ver reducidas con el uso intra y posoperatorio de medicamentos que inhiben la vascularización como los antimetabolitos, como la mitomicina C (MMC) o 5-fluorouracilo (5-FU) y los antifibróticos. La trabeculectomía con MMC tiene una eficiencia del 62,6 % al 81,2 % en el primer año después de la cirugía y disminuye gradualmente al 51,3 % a los cinco años (9-11, 44).

Los antimetabolitos también pueden lesionar excesivamente los tejidos subyacentes y tienden a inducir algunas complicaciones, como hipotonía posoperatoria, toxicidad corneal y paredes vasculares muy delgadas, lo que puede permitir un sobredrenaje del humor acuoso y por tanto propiciar una infección ocular (11).

El factor de riesgo más significativo para el fracaso de la trabeculectomía está asociado a la edad, la supervivencia a un año de este procedimiento fue del 35,6 % en pacientes menores de 50 años, en comparación con el 72,2 % en pacientes mayores. Esta respuesta puede ser atribuible a un proceso de curación de heridas o a una enfermedad más grave. Otros factores de riesgo asociados son un mayor número de inyecciones anti-VEGF antes de la trabeculectomía debido a la gravedad de la presentación clínica, la duración desde el diagnóstico de GNV hasta el tratamiento y la presencia de sinequias anteriores periféricas (44).

Dentro de las posibles complicaciones quirúrgicas se incluyen una curación agresiva de la fístula a nivel de epiesclera y conjuntiva, que puede bloquear el drenaje con colágeno, neovasos y fibroblastos, por tanto, la PIO no se reduce como se suponía y la cirugía falla. Algunas complicaciones tardías incluyen flebitis, fuga de ampollas y endoftalmitis (9, 10).

En los casos de trabeculectomía fallida y cuando es imposible obtener un buen resultado posoperatorio se hace relevante la implantación de dispositivos de drenaje para glaucoma (GDD), estos pueden ser implantes valvulados o restrictivos del flujo, como la válvula de glaucoma Ahmed (AGV), e implantes no valvados como Baerveldt, Molteno e implante de



drenaje acuoso Aurolab. En el caso de los pacientes con GNV se prefiere el uso de implantes valvulados debido a su reducción de PIO inmediata, menor riesgo de hipotonía ocular y daño del iris después de la cirugía. Dentro de sus complicaciones se incluyen erosión de la conjuntiva que recubre los GDD hasta un 12,5 % de los ojos, bloqueo del tubo, defectos endoteliales corneales debido al contacto con la punta del tubo en el 3 al 14 % de los ojos (9, 10, 45, 46).

La cirugía mínimamente invasiva del glaucoma (MIGS) permite la reducción de la PIO, con una mayor tasa de éxito y un tiempo de recuperación más rápido, existen tres categorías diferentes según la forma en la que disminuyen la presión intraocular, se encuentran MIGS que drenan el humor acuoso en el espacio subconjuntival, los que drenan el humor acuoso a través de la malla trabecular y aquellos que drenan en el espacio supracoroideo (10, 41, 46).

Los procedimientos ciclodestructivos, como la ciclofotocoagulación transescleral, la crioterapia, la coagulación ultrasónica y la endociclofotocoagulación láser son una opción para la intervención inicial o secundaria en ojos con poco potencial visual, o elevación recurrente y refractaria de la PIO; estos se dirigen al cuerpo ciliar para disminuir la producción de humor acuoso. Se han reportado complicaciones posoperatorias graves que incluyen inflamación prolongada, hemorragia intraocular, hipotonía, pérdida de visión y, en algunos casos, dolor ocular intratable o ptisis bulbi (10, 11, 13, 47).

En los últimos años se ha visto la neurotomía óptica radial (NOR) como un posible tratamiento para la OVCR, esta se basa en la teoría hipotetizada por Opremcak *et al.* de que se produce un “síndrome compartimental” con compresión neurovascular dentro del nervio óptico a nivel de la lámina cribosa, sin embargo, los intentos anteriores de descompresión externa de la porción orbitaria del nervio óptico por fenestración de la vaina del nervio óptico y seccionamiento del anillo escleral posterior no han sido validados como tratamientos efectivos en OVCR (39, 48).

Actualmente, se está desarrollando el estudio STRONG, diseñado para probar si el agente antiangiogénico tópicamente activo aganirsén puede inhibir la biosíntesis de interleucina-1 β e IRS-1 en la angiogénesis patológica al bloquear el ácido ribonucleico mensajero del VEGF para restaurar la expresión normal de VEGF. Se espera que la aplicación tópica de esta emulsión ocular tenga menos efectos secundarios en comparación con la terapia estándar actual. Por lo tanto, podría superar las desventajas y limitaciones de las opciones terapéuticas actuales, particularmente las quirúrgicas, previniendo el GNV en lugar de tratar sus síntomas (49).



Online First

Además, se ha estudiado la familia de las vasohibinas, un grupo de moléculas que regulan la angiogénesis; estas vislumbran un futuro prometedor en el tratamiento de la neovascularización, empero, no se tiene la suficiente investigación científica por el momento (50).

Las complicaciones del proceso de la enfermedad incluyen descompensación corneal debido a la elevación prolongada de la PIO, ectropión úvea debido a la contractura de la membrana fibrovascular sobre la superficie del iris y el ángulo de la cámara anterior, y pérdida de visión por isquemia retiniana o neuropatía óptica glaucomatosa. A nivel quirúrgico las complicaciones pueden ser hifema, con una presentación que oscila entre el 4 y el 85 %, desprendimiento coroideo seroso en el 20 % y hemorragia supracoroidea del 5 % (9, 46).

A pesar de los tratamientos farmacológicos, láser y quirúrgicos, el glaucoma neovascular progresa y conduce al cegamiento total, que se asocia con dolor violento; en estos casos, la inyección de alcohol en el espacio retrobulbar debe considerarse como un método terapéutico, sin embargo, en algunas ocasiones la evisceración o la enucleación son las únicas decisiones razonables. El pronóstico de GNV es reservado, depende de la profilaxis inmediata, del tratamiento de la isquemia retiniana y el control de la PIO (9, 10, 37).

CONCLUSIONES

El GNV es una patología con una presentación clínica severa y una historia natural de la enfermedad contundente, rápida e incluso dolorosa. Este tiene una etiopatología múltiple, dentro de la que se incluye la OVCR, y se asocia a diferentes factores proangiogénicos y proinflamatorios que pueden ser mediados, aunque no de la forma más exitosa, por múltiples tratamientos oculares que van desde los colirios hasta la implantación de válvulas en el segmento anterior, sin embargo, no hay un tratamiento estandarizado, los pacientes requieren de múltiples y diversas intervenciones provistas por profesionales muy juiciosos, creativos y de un seguimiento exhaustivo.



REFERENCIAS

1. Nicholson L, Talks SJ, Amoaku W, Talks K, Sivaprasad S. Retinal vein occlusion (RVO) guideline: Executive summary. *Eye*. 2022;36(5):909-912.
2. Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, Biousse V. Retinal vascular occlusions. *Lancet*. 2020;396(10266):1927-1940.
3. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: A systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health*. 2019;9(1).
4. Rong AJ, Swaminathan SS, Vanner EA, Parrish RK. Predictors of neovascular glaucoma in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2019;204:62-69.
5. Yin X, Li J, Zhang B, Lu P. Association of glaucoma with risk of retinal vein occlusion A meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2019 Nov;97(7):652-659.
6. Casselholm de Salles M, Lindberg C, Epstein D. Neovascular glaucoma in patients with central retinal vein occlusion: A real-life study in the anti-VEGF era. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(1):e7-12.
7. Senthil S, Dada T, Das T, Kaushik S, Puthuran GV, Philip R, Rani PK, Rao H, Singla S, Vijaya L. Neovascular glaucoma: A review. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(3):525-534.
8. Gustavo B. Rodrigues, RYA, Zangalli1 C, Sodre SL, Donini FA, Costa DC, Leite A, et al. Neovascular glaucoma: A review. *Int J Retin Vitre*. 2016;2(1):1-10.
9. Mishra C MJ. Glaucoma neovascular [Internet]. *StatPearls*. 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576393/?report=classic>.
10. Dumbrăveanu L, Cusnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment. *JAMA*. 2021;65(4):315-339.
11. Havens S, Gulati JV. Neovascular glaucoma. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:196-204.
12. AlRubaie K, Albahlal A, Alzahim T, Edward DP, Kozak I, Khandekar RB. Neovascular glaucoma progress and impact of therapeutic intervention in Saudi Arabia. *Cureus*. 2021;13(9):e17696.



13. Yang H, Yu X, Sun X. Neovascular glaucoma: Handling in the future. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018;8:53-55.
14. Robert N. Weinreb, MD, Tin Aung, MD, Medeiros F. The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. *JAMA.* 2014;311(18):1901-1911.
15. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R1):R21-27.
16. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(13):225-234.
17. Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, Messmer EM. Inflammation in glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res.* 2021;83.
18. Lee SS-Y, Mackey DA. Glaucoma-risk factors and current challenges in the diagnosis of a leading cause of visual impairment. *Maturitas.* 2022;163:15-22.
19. Dietze J, Blair K, Havens S. Glaucoma. *StatPearls.* 2022.
20. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J Optom [Internet].* 2017;10(2):71-78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.optom.2016.02.003>.
21. Trivli A, Zervou MI, Goulielmos GN, Spandidos DA, Detorakis ET. Primary open angle glaucoma genetics: The common variants and their clinical associations (Review). *Mol Med Rep.* 2020;22(2):1103-1110.
22. Sun X, Dai Y, Chen Y, Yu DY, Cringle SJ, Chen J et al. Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know. *Prog Retin Eye Res [Internet].* 2017;57:26-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.12.003>.
23. Khazaeni B, Khazaeni L. Acute closed angle glaucoma [Internet]. *StatPearls.* 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430857/>.
24. DeBoer C, Wong B, Ameri H. Ischemic index and distribution of retinal capillary non-perfusion in neovascular glaucoma. *Front Biosci-Landmark.* 2022;27(1):1-6.
25. Barac IR, Pop MD, Gheorghe AI, Taban C. Neovascular secondary glaucoma, etiology and pathogenesis. *Rom J Ophthalmol.* 2015;59(1):24-28.



Online First

26. Tang Y, Cheng Y, Wang S, Wang Y, Liu P, Wu H. Review: The development of risk factors and cytokines in retinal vein occlusion. *Front Med.* 2022;9(June):1-18.
27. Kim YN, Shin JW, Park YJ, Lee JY, Kim JG, Yoon YH et al. Glaucoma as a prognostic factor of central retinal vein occlusion: visual and anatomical outcomes and occurrence of ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(4):e523-530.
28. Lee YH, Kim YC. Central retinal thickness changes and risk of neovascular glaucoma after intravitreal bevacizumab injection in patients with central retinal vein occlusion. *Sci Rep [Internet].* 2022;12(1):1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06121-x>.
29. Ducloyer JB, Bensaber S, Khanna RK, Cochard C, Lebreton O, Le Meur G, Lebranchu P, Arsene S, Weber M. Predictive values of initial semi-quantitative assessment of relative afferent pupillary defect for neovascularization in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2021 Mar;99(2):215-220.
30. Călugăru D, Călugăru M. Etiology, pathogenesis, and diagnosis of neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2022;15(6):1005-1010.
31. Woo SCY, Lip GYH, Lip PL. Associations of retinal artery occlusion and retinal vein occlusion to mortality, stroke, and myocardial infarction: A systematic review. *Eye [Internet].* 2016;30(8):1031-1038. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2016.111>.
32. Chen HF, Chen MC, Lai CC, Yeung L, Wang NK, Chen HSL et al. Neovascular glaucoma after central retinal vein occlusion in pre-existing glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2014;14(1):1-6.
33. Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and pathogenesis of central retinal vein occlusion. *J Clin Med.* 2020;9(11):1-16.
34. Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and the pathogenesis of macular edema in branch retinal vein occlusion. *J Ophthalmol.* 2019.
35. Ehlken C, Grundel B, Michels D, Junker B, Stahl A, Schlunck G et al. Increased expression of angiogenic and inflammatory proteins in the vitreous of patients with ischemic central retinal vein occlusion. *PLoS One.* 2015;10(5):1-15.



36. Călugăru D, Călugăru M. Intraocular pressure modifications in patients with acute central/hemicentral retinal vein occlusions. *Int J Ophthalmol.* 2021;14(6):931-935.
37. Bradshaw SE, Gala S, Nanavaty M, Shah A, Mwamburi M, Kefalas P. Systematic literature review of treatments for management of complications of ischemic central retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2016;16(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12886-016-0282-5>.
38. Li C, Wang R, Liu G, Ge Z, Jin D, Ma Y et al. Efficacy of panretinal laser in ischemic central retinal vein occlusion: A systematic review. *Exp Ther Med.* 2018;(8):901-910.
39. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R et al. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmol.* 2019;242(3):123-162.
40. Nagasato D, Muraoka Y, Osaka R, Iida-Miwa Y, Mitamura Y, Tabuchi H et al. Factors associated with extremely poor visual outcomes in patients with central retinal vein occlusion. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76840-6>.
41. Ghanchi F, Bourne R, Downes SM, Gale R, Rennie C, Tapply I et al. An update on long-acting therapies in chronic sight-threatening eye diseases of the posterior segment: AMD, DMO, RVO, uveitis and glaucoma. *Eye.* 2022;36(6):1154-1167.
42. Formica ML, Awde HG, Palma SD. Biological drug therapy for ocular angiogenesis: Anti-VEGF agents and novel strategies based on nanotechnology. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(2):1-18.
43. He S, Stankowska DL, Ellis DZ, Krishnamoorthy RR, Yorio T. Targets of neuroprotection in glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018;34(1-2):85-106.
44. Senthil S, Chary R, Ali MH, Cherukuri JR, Rani PK, Krishnamurthy R et al. Trabeculectomy for neovascular glaucoma in proliferative diabetic retinopathy, central retinal vein occlusion, and ocular ischemic syndrome: Surgical outcomes and prognostic factors for failure. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2021;69(3341-3348):1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331284%0Ahttp://www.pubmedcentral.ni>



h.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5354527%5Cnhttp://bmcpneurology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-11-49%5Cnhttp://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886

45. Kang YK, Shin JP, Kim DW. Long-term surgical outcomes of ahmed valve implantation in refractory glaucoma according to the type of glaucoma. BMC Ophthalmol [Internet]. 2022;22(1):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02493-w>.
46. Gillmann K, Mansouri K. Minimally invasive glaucoma surgery: Where is the evidence? Asia-Pacific J Ophthalmol. 2020;9(3):203-214.
47. Michelessi M, Bicket AK, Lindsley K. Cyclodestructive procedures for non-refractory glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(4).
48. Chen ZN, Shao Y, Li XR. Radial optic neurotomy in treating central retinal vein occlusion: A Meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2016;9(6):898-903.
49. Lorenz K, Scheller Y, Bell K, Grus F, Ponto KA, Bock F, et al. A prospective, randomised, placebo-controlled, double-masked, three-armed, multicentre phase II/III trial for the Study of a Topical Treatment of Ischaemic Central Retinal Vein Occlusion to Prevent Neovascular Glaucoma - the STRONG study: Study protocol f. Trials. 2017;18(1):1-12.
50. Hu XN, Ni Y, Luan J, Ding YZ. A review on vasohibin and ocular neovascularization. Int J Ophthalmol. 2020;13(6):1004-8

