



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA
LUZ I.A.P.

DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS OCULARES

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL RANIBIZUMAB EN EL
TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR UVEÍTICO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANO OFTALMOLOGO

PRESENTA:

DRA. RASHEL CHEJA KALB

Coautor:

Dr. Alejandro Benítez García

Asesores:

Dra. Teresa Valdez González

Dr. Ellery Marino López Star





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su apoyo incondicional y por haber creído siempre en mí, ya que sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A Isaac, quien me da la fuerza para poder seguir día con día.

Al departamento de Enfermedades Inflammatorias Oculares del Hospital Fundación Nuestra Señora de la Luz, por darme la confianza, ayuda y apoyo para realizar este trabajo.

A todos mis maestros que me han formado durante un largo camino para poder llegar hasta aquí.

INDICE

Introducción.....	1
Material y Métodos.....	6
Resultados.....	8
Discusión.....	13
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	18

Introducción

La uveítis crónica de localización intermedia y posterior puede producir alteraciones visuales a largo plazo debido a la formación de cataratas, glaucoma secundario, opacidad vítrea, edema de nervio óptico, etc.; sin embargo la causa principal de baja visual en los pacientes se deba a la presencia de edema macular(1). El edema macular consiste en una expansión localizada del espacio intracelular y/o extracelular de la retina en el área macular; la predilección por esta zona se debe probablemente a la pérdida de unión interna de las fibras de la capa de Henle, lo cual permite el acumulo del líquido que fuga de los capilares perifoveales, además se reconoce a la ausencia de células de Müller en la zona foveal como un factor en esta patología. Se ha reportado como causa de alteración visual en pacientes con trastornos uveíticos en un 21% a 52%, y e un 29% como causa de ceguera (6)(9)(14)(15). Existen múltiples teorías para la formación del edema macular, sin embargo la mas aceptada refiere que el reclutamiento de células inflamatorias en el ojo es dependiente de un aumento en la permeabilidad de la barrera hemato-retiniana, la cual se caracteriza por cambios morfológicos en el endotelio vascular y por la expresión de moléculas de adhesión a ligandos específicos de linfocitos activados (1)(15). Para la evaluación del edema macular se cuenta con varios estudios de gabinete como la fluorangiografía, tomografía óptica coherente, electrorretinograma entre otros. En la fluorangiografía es característico encontrar defecto de hiperfluorescencia por acumulo en etapas tardías en el edema macular cistoideo, el cual es por mucho la forma de presentación mas frecuente. La tomografía óptica coherente es un estudio de imagen mediante el cual se puede realizar una medición cuantitativa del grosor retiniano, para así evaluar la respuesta a los diferentes tratamientos; los patrones característicos del edema macular que se pueden

encontrar en los padecimientos uveíticos son los siguientes: edema macular difuso, edema macular cistoideo y desprendimiento de retina seroso (15). EL electroretinograma es un estudio mediante el cual se valora la actividad eléctrica de la retina y con el cual se han estudiado diferentes patologías como lo es la DMRE húmeda, sin embargo no existen reportes de evaluación del edema macular uveítico por este medio. El tratamiento del edema macular uveítico va encaminado al control de la patología de base, sin embargo se han utilizado múltiples tratamientos específicos para el edema macular y en los cuales se incluyen los AINES, acetazolamida, ocreótido, oxígeno hiperbárico, esteroides, la vitrectomía y mas recientemente los antiangiogénicos. Los antiinflamatorios no esteroideos se han utilizado ya que se ha propuesto que las prostaglandinas tienen una participación importante en el edema macular al producir ruptura de los tight junctions de los capilares perifoveales; estos actúan inhibiendo a la enzima ciclooxigenasa, la cual es requerida para la producción de prostaglandinas como producto de degradación del ácido araquidónico; los estudios que se han realizado con estos medicamentos no han mostrado resultados favorables (12). La acetazolamida es un fármaco de la familia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, su mecanismo de acción es inhibir la enzima antes mencionada lo cual produce alteración de la polaridad del sistema iónico del epitelio pigmentario de la retina; lo anteriormente mencionado se traduce en un aumento en el transporte del liquido subretiniano al coroideo reduciendo el edema. Schilling y col. reportaron que bajas dosis de acetazolamida (500mg/día) puede ser útil para el tratamiento del edema macular uveítico crónico. El ocreótido es un análogo de somatostatina y el cual se ha utilizado para el tratamiento de acromegalia, tumor carcinoide y tumor secretor de polipéptido intestinal vasoactivo. Aún y cuando no se conoce el mecanismo de acción exacto del ocreótido en el edema macular, se han descrito varias teorías: activación de los sistemas de transporte de

agua, efecto antiproliferativo, mejoramiento de la función neuroretiniana y supresión de la respuesta inmune. Foster y col. Reportaron una mejoría tanto visual como tomográfica en 7 de 9 ojos tratados con ocreótido, sin embargo no se tienen mayores reportes en los cuales se tenga buenos resultados con este medicamento (8). El oxígeno hiperbárico se ha utilizado en patologías orbitarias como mucormicosis, reconstrucción periorbitaria entre otras, y se ha demostrado que influencia la oxigenación ocular así como el flujo sanguíneo; además se ha observado que influencia diferentes funciones como la sensibilidad al contraste, adaptación a la oscuridad y el campo visual; Suttorp-Schulten reporta un caso en el cual hubo mejoría con este tratamiento a largo plazo, sin embargo no existen otros estudios que apoyen lo encontrado por este autor (6). Recientemente, se ha utilizado la inyección intravítrea de triamcinolona en el tratamiento de edema macular cistoideo secundario a patologías retinianas como alteraciones vasculares, vitreoretinopatía proliferativa y neovascularización coroidea secundaria a degeneración macular relacionada a la edad. La triamcinolona se administra en casos en los que no responden a otros tratamientos (2). Estudios recientes sugieren que la inyección intravítrea de triamcinolona puede ser una opción terapéutica en el tratamiento enfermedades inflamatorias. La triamcinolona es un esteroide hidrosoluble que mantiene la concentración intraocular por tiempo prolongado posterior a la inyección debido a su vida media de 1.6 días; esto permite la mejoría de la agudeza visual y resolución del edema macular más tempranamente (2). Los esteroides tienen distintos mecanismos de acción los cuales incluyen la reducción de citosina proinflamatorias, aumento de la función de la barrera hemato-retiniana con reducción de la expresión del VEGF, la inhibición del daño por leucocitos inducido por el VEGF y mejorando el edema macular. En pacientes con uveítis se observa una mejoría importante tanto en la visión como en el grosor foveal, así como en la visión subjetiva referida por los

mismos pacientes (3). La respuesta máxima de la triamcinolona intravítrea en el edema macular cistoideo en uveítis no infecciosas es a los 3 meses y desaparece a los 6 meses (3). Otro estudio menciona una resolución clínica evidente en todos los pacientes a las 6 semanas con una mejoría de la agudeza visual de al menos dos líneas en la carta de Snellen y en los pacientes en los cuales recurrió el edema mostraron una duración del efecto de 8 semanas (13). Por otro lado, la acción prolongada de la triamcinolona puede causar un aumento en la presión intraocular así como a la formación de catarata (2). A pesar del tratamiento riguroso con esteroides y otros inmunomoduladores, los resultados a largo plazo muestran que el edema macular puede persistir. El papel de la cirugía vítrea en uveítis es incierta, sin embargo han habido reportes esporádicos en el resultado de vitrectomía vía pars plana en los casos que no responden a tratamiento médico los cuales muestran una mejoría de dos o más líneas de visión en 50% de los ojos a quien se les realizó vitrectomía (14). El posible mecanismo de regresión del edema macular posterior a vitrectomía aún se desconoce. Existe cierta evidencia de que la remoción de los mediadores inflamatorios del vítreo puede tener un efecto terapéutico ya que resulta en una disminución de la presentación de antígenos y aumenta la respuesta al tratamiento sistémico (14). Los factores mecánicos también pueden tener un papel en la patogénesis del edema macular cistoideo uveítico. Reportes previos de ojos con uveítis periférica y adhesión de vítreo posterior documentan una mayor incidencia un edema mas refractario comparado con una separación vitreoretiniana completa (14). Las principales indicaciones para vitrectomía en pacientes con uveítis es opacidad vítrea, pucker macular, edema macular traccional o desprendimiento de retina. Se ha notado ocasionalmente resolución del edema macular posterior a la cirugía. En estudios previos, la agudeza visual mejoró en un 56% posterior a la cirugía en cualquier momento y 64% posterior a 1 mes. La mejoría del edema macular se

vio en 11 de 18 pacientes. La mayoría de los pacientes no mostraron mejoría a largo plazo. Varios estudios han mostrado que el edema macular uveítico se resuelve completamente posterior a la aplicación intravítrea de triamcinolona posterior a la cirugía, mientras que otro estudio dice lo contrario (9). Actualmente los antiangiogénicos han abierto una nueva gama de tratamiento para el edema macular, los cuales actúan sobre el factor de crecimiento vascular endotelial. El Ranibizumab (Lucentis®) es un fragmento de un anticuerpo de gran afinidad. Se prefiere un fragmento de anticuerpo ya que es por vía intravítrea; así mismo, por ser aplicado por esta vía debe tener un peso molecular <50 Kd a 70 Kd para penetrar en la membrana limitante interna y alcanzar el espacio subretiniano. Es un anticuerpo de ratón humanizado que se produce vía recombinación de DNA. Lucentis bloquea todas las isoformas del VEGF y se aplicó en la cavidad vítrea cada 4 semanas en su estudio fase 2 para DMRE (18). Debido a que en la literatura no se cuenta con algún reporte de la utilización del ranibizumab para el tratamiento del edema macular uveítico se decide emplear esta terapéutica en busca de una opción más para el tratamiento de esta patología, su seguridad en pacientes pediátricos y su posible aplicación en otras patologías.

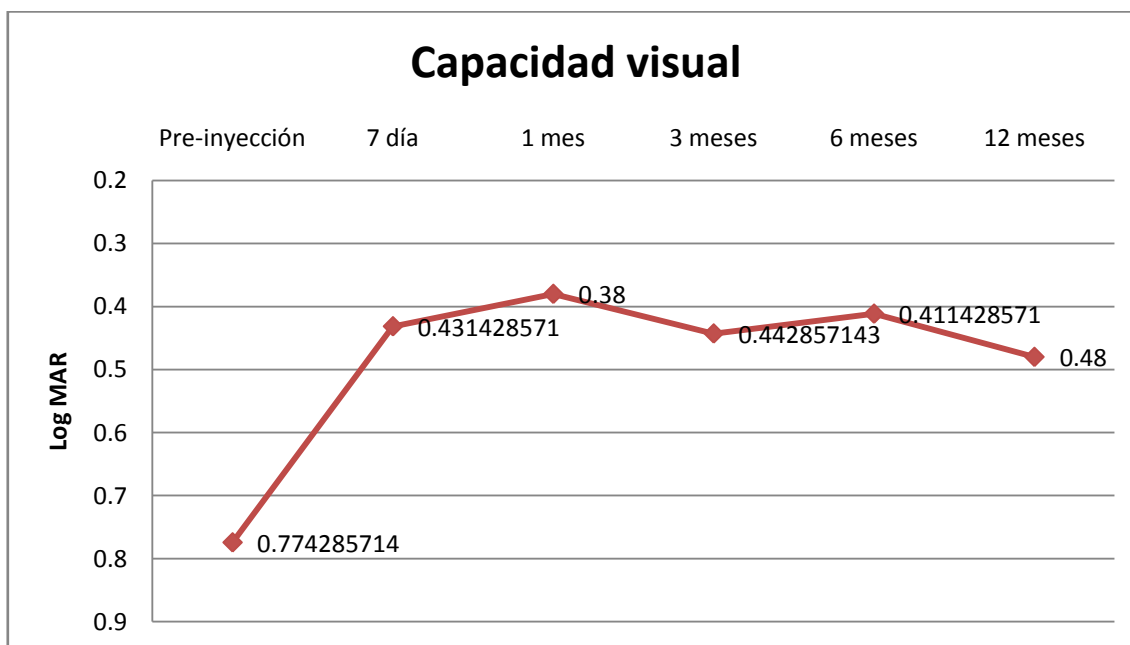
Materiales y Métodos

Estudio prospectivo, longitudinal, no comparativo, experimental, ciego, serie de casos. Se evaluaron a los pacientes con edema macular uveítico del departamento de Enfermedades Inflamatorias Oculares de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz del periodo comprendido del 1 de diciembre del 2007 al 31 octubre del 2008. Se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de Pars Planitis clásica de acuerdo a los criterios de la AAO, menores de 18 años, que presenten una agudeza visual 20/80 o peor, que presenten edema macular uveítico $\geq 250 \mu\text{m}$, que presente mediante fluorangiografía patrón de edema macular (fuga tardía), y que cuenten con el consentimiento informado firmado por el paciente en caso de ser adulto o por alguno de los padres en caso de ser menores de edad. Se excluyeron pacientes con edema macular de otra etiología, glaucoma, opacidad de medios, enfermedades tromboembólicas, administraciones vítreas previas, cirugía ocular previa y pacientes mayores de 18 años. Previa asepsia y antisepsia con yodopovidona al 5% se inyectará 0.5 mg de ranibizumab a 3.5 mm del limbo medido con compás, con jeringa de 1 ml y aguja de 28 gauges. Se aplicó una dosis inicial, y se evaluó la posibilidad de reinyección en caso de ser necesario. Las variables a estudiar fueron: características clínicas mediante agudeza visual, características anatómicas mediante tomografía coherente, y toxicidad ocular mediante electroretinograma; además se tomaran estudios complementarios de sensibilidad al contraste y al color. La agudeza visual se evaluó con cartilla de Snellen a 4 metros registrando los valores correspondientes, en caso de no ser posible la evaluación a esa distancia se tomara a 1 metro, cuenta dedos, movimientos de manos o percepción de luz; además se hará un registro de la refracción de los pacientes. El registro se llevó a cabo previo a la aplicación del medicamento, y posterior a la aplicación

al 1er. día, 7° día, 1, 3, 6 y 12 meses. La tomografía óptica coherente se realizó con previa dilatación pupilar con tropicamida-fenilefrina (T-P®), se colocará al paciente en la máquina Stratus OCT de la casa comercial Zeiss. Las tomas se realizaron previa inyección del medicamento, posteriormente al 7° día, 1, 3, 6 y 12 meses. La fluorangiografía se realizó con el equipo TRC-50EX de la casa comercial Topcon y se analizarán con el programa Angioimagen 1.5. Se inyectarán 5 ml. de fluoresceína sódica al 10% vía intravenosa a nivel del antebrazo; las fotografías se tomaran conforme a los tiempos estipulados de una fluorangiografía convencional con énfasis a los 5 minutos del estudio. Se realizarán previa la inyección para evidenciar la presencia del edema macular. El electroretinograma se realizó previa inyección y posteriormente a los 3, 6 y 12 meses, al igual que las pruebas de sensibilidad al contraste y al color. Los resultados obtenidos mediante fluorangiografía y OCT fueron interpretados por 2 médicos expertos ajenos al proyecto y los cuales no tuvieron conocimiento alguno de los pacientes del estudio; en caso de discrepancia entre los resultados encontrados por estos 2 médicos se recurrió a la opinión de un tercer médico también ajeno a este estudio para dar un resultado concluyente. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS Software de Análisis Estadístico para Windows Microsoft y se realizó prueba de ANOVA y Prueba de T para muestras pareadas. Se consideró significativa $P < 0.05$. Se considerara éxito anatómico un grosor macular $< 250 \mu\text{m}$, y visual $>$ de 3 líneas de visión de mejoría. Se consideró seguridad sistémica no detección del medicamento en muestras sanguíneas y seguridad ocular a la ausencia de hipertensión ocular, hemorragia vítrea, inflamación, etc.

Resultados

Se incluyeron 7 ojos de 5 pacientes, y se excluyeron 3 ojos de 2 pacientes (2 por cirugía ocular previa y 1 por el antecedente de aplicación previa de antiangiogénico). La edad media fue de 10.6 años (rango entre 7 y 14 años). Tiempo evolución: mínimo 1 año y máximo de 2 años con el padecimiento inflamatorio. Los pacientes se encuentran en tratamiento con Azatioprina a dosis inmunosupresora (1-2 mg/kg de peso). El tiempo mínimo de tratamiento sistémico es de 1 año y el máximo 1.5 años. Un paciente presentó inflamación en cámara anterior, vítrea e hipertensión ocular al día siguiente de la inyección y fue manejado con tratamiento tópico presentando remisión completa del cuadro a los 2 meses. En relación a la capacidad visual (expresada en Log MAR) se tuvo como resultado de pre-inyección: 0.77, al 1 mes: 0.38, 3 meses: 0.44, 6 meses: 0.41 y 12 meses: 0.48; arrojando un valor de $P < 0.05$ en todos los casos (gráfica 1).



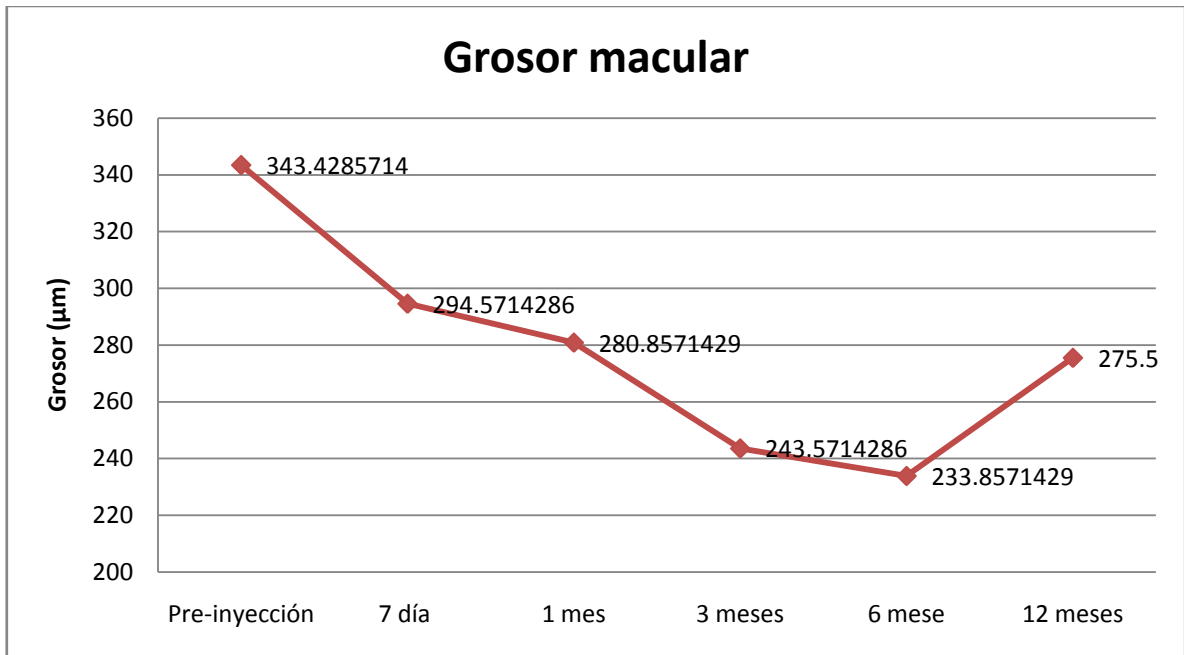
Gráfica 1

En cuanto a éxito visual 3 pacientes mejoraron > 3 líneas de visión, 2 pacientes 1 línea y 1 paciente no mejoró ninguna línea (tabla 1).

	PRE- INYECCIÓN	1 SEMANA	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES	letras ganadas
1	20/300	20/40	20/50	20/50	20/50	20/50	30
2	20/50	20/25	20/50	20/20	20/40	20/40	10
3	20/200	20/50	20/80	20/100	20/100	20/100	5
4	20/70	20/60	20/80	20/140	20/60	20/60	5
5	20/200	20/70	20/40	20/40	20/40	20/40	30
6	20/60	20/50	20/50	20/50	20/50	20/100	0
7	20/60	20/50	20/40	20/40	20/40		10

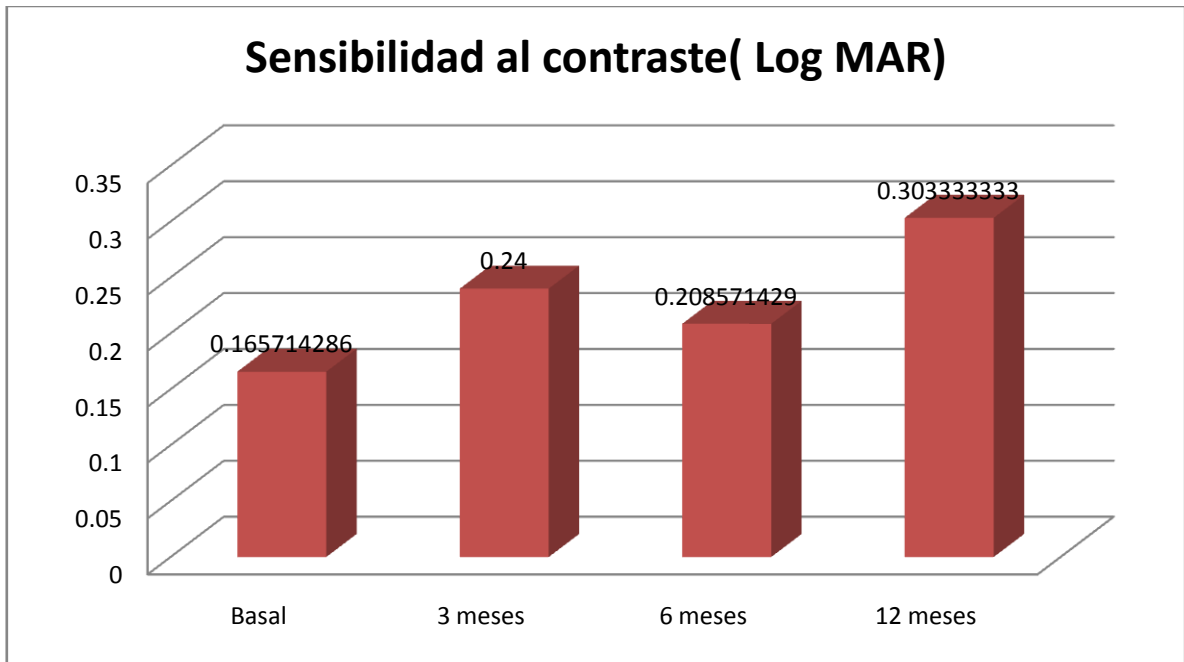
Tabla 1

En lo concerniente al grosor retiniano en la pre-inyección: 343 μm , al 1 mes: 281 μm , 3 meses: 243 μm , 6 meses: 234 y 12 meses: 275; dando como resultado $P > 0.05$ 7 día y 1 mes y $P < 0.05$ a los 3, 6 y 12 meses (gráfica 2).



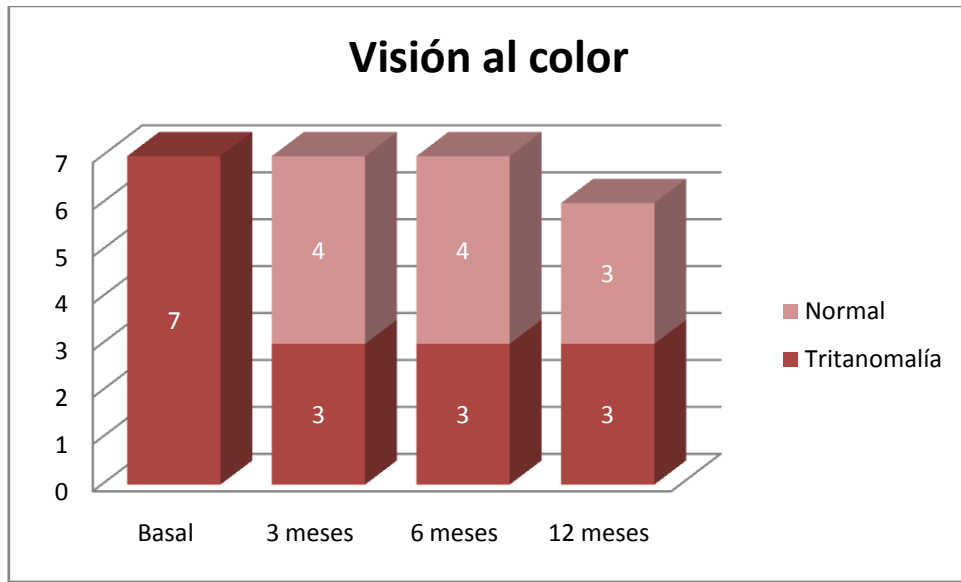
Gráfica 2

La sensibilidad al contraste (expresada en Log MAR) mostró cambios estadísticamente significativo ($P < 0.05$) entre el valor tomado como basal que fue de 0.165714286 y la encontrada a los 3, 6 y 12 meses (gráfica 3).



Gráfica 3

En lo manifestado en los estudios de visión al color el 100% de los pacientes presentaban tritanomalía, y solo el 42% a los 3, 6 Y 12 meses de la aplicación presentó estudios normales. ERG reporta prueba de Flicker/Macular con registro subnormal en todos los casos, sin embargo no muestra diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.05$). (gráfica 4)



Gráfica 4

Discusión

El EM secundario a trastornos inflamatorios es la causa principal de pérdida visual permanente, y en muchas ocasiones es de muy difícil manejo. Las uveítis endógenas producen una constante liberación de mediadores inflamatorios responsables de alterar la barrera hemato-ocular causando o empeorando el edema macular. En pacientes con edema macular uveítico existe una relación significativa entre el grado de inflamación intraocular y la respuesta al tratamiento. Por qué algunos pacientes desarrollan edema macular a pesar del tratamiento de la inflamación es un tema controversial y puede ser debido al daño crónico del epitelio pigmentado de la retina, susceptibilidad de cada paciente y a la presencia de citoquinas. No existen reportes del uso de antiangiogénicos en niños para el tratamiento de edema macular uveítico. En nuestra serie de 5 pacientes (7 ojos) con edema macular uveítico, el ranibizumab intravítreo redujo de manera significativa el edema macular en un periodo de 1 mes; sin embargo, la reducción en el grosor retiniano se observó desde 1 semana posterior a la inyección en la mayoría de los pacientes. Estos resultados son similares a lo reportado por Foster y Mackensen en sus estudios de bevacizumab en edema macular uveítico. (tabla 2)

	HOL (Ranibizumab)	Foster y col. (Bevacizumab)	Mackensen y col. (Bevacizumab) 2.5 mg	Mackensen y col. (Bevacizumab) 1.5 mg
Pre- inyección	343 μm	356 μm	406 μm	474 μm
1 mes	281 μm	339 μm	354 μm	315 μm
3 mes	243 μm	273 μm	No hay datos	348 μm
Valor de P	P>0.05 al 7 día y al mes, y P<0.05 a los 3 meses	P<0.02	P<0.05	P<0.05

Tabla 2

Se observó un aumento significativo en la visión 1 mes posterior a la aplicación de ranibizumab, empeorando nuevamente a los 3 meses; contrario a lo encontrado por Foster y Mackensen en sus estudios correspondientes (tabla 3).

	HOL (Ranibizumab)	Foster y col. (Bevacizumab)	Mackensen y col. (Becavizumab) 2.5 mg	Mackensen y col. (Becavizumab) 1.5 mg
Pre- inyección	0.77	0.56	0.35	0.31
1 mes	0.38	0.63	0.63	0.43
3 mes	0.4	0.67	No hay datos	0.22
Valor de P	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

Tabla 3

No existen estudios reportados con un mayor seguimiento por lo que no fue posible comparar nuestros resultados finales con otros estudios. Sin embargo, la mejoría de la agudeza visual y el grosor macular fue estadísticamente significativa a los 6 y 12 meses posteriores a la inyección.

No hubo correlación entre la duración de la uveítis y la respuesta al tratamiento, de igual forma que en otros estudios; la pregunta es en qué momento de la enfermedad se debe utilizar el medicamento. No se han podido detectar concentraciones de ranibizumab en ojo contralateral ni sistémico, por lo que aparenta ser un tratamiento efectivo de acción rápida y segura. La molécula de ranibizumab es pequeña por lo que penetra rápidamente la retina (1-3 días) y de igual forma se elimina de la circulación sistémica. Como único efecto adverso obtuvimos hipertensión e inflamación intraocular en 1 ojo (16%), la cual ya había sido reportada en otro estudio. Es mucho menos probable que cause catarata o glaucoma y es ópticamente claro por lo que los pacientes no se quejan posteriormente. No observamos

ningún efecto adverso sistémico. Encontramos una reducción en la sensibilidad al contraste y mejoría en la visión al color, mientras que el ERG permaneció igual. No existen reportes en la literatura a cerca de estos estudios en pacientes con EM uveítico, por lo que podría dar pie a futuras líneas de investigación. Existen ciertas preocupaciones acerca de los efectos adversos sistémicos a largo plazo con inyecciones repetidas de inhibidores de VEGF intravítreo. Nuestro estudio tiene limitaciones debido a que es un estudio pequeño. Sin embargo, los resultados nos indican que el ranibizumab intravítreo es un medicamento efectivo, de acción rápida y segura en el tratamiento del edema macular uveítico. El efecto es transitorio y la dosis idónea, el número e intervalo de re-inyecciones deben de estandarizarse, por lo que se requiere un mayor número de pacientes así como un mayor seguimiento.

Conclusiones

Creemos que el edema macular tiene altas posibilidades de regresar con el tiempo en estos pacientes y probablemente se necesitaran más aplicaciones.

La dosis idónea, el número e intervalo de re-inyecciones deben de estandarizarse, por lo que se requiere un mayor número de pacientes.

Bibliografia

1. Andrew, Dick. The treatment of chronic uveitic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*. 78:1-2, 1994.
2. Choudhry, Surbhit DNB FMRF; Ghosh, Sudipta DOMS DNB Intravitreal and posterior subtenon triamcinolone acetonide in idiopathic bilateral uveitic macular oedema. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 35(8):713-718, November 2007.
3. Sorensen, Torben Lykke; Haamann, Per; Villumsen, Jorgen; Larsen, Michael Intravitreal triamcinolone for macular oedema: efficacy in relation to aetiology. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 83(1):67-70, February 2005.
4. Larsson, Jorgen; Hvarfner, Charlotte; Skarin, Angelika Intravitreal triamcinolone in two patients with refractory macular oedema in sarcoid uveitis. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 83(5):618-619, October 2005.
5. Schilling, Harald MD; Heiligenhaus, Arnd MD; Laube, Thomas MD; Bornfeld, Norbert MD; Jurklies, Bernhard MD. Long-term effect of acetazolamide treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina*. 25(2):182-188, February/March 2005.
6. Suttorp-Schulten, M S O; Riemsdag, F C; Rothova, A; Van Deur Key, A J; Long term effect of repeated hyperbaric oxygen therapy on visual acuity in inflammatory cystoid macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*. 81(4):329, April 1997.
7. El Brady, Mohamed H. MD; El Cheng, Lingyun MD; Song, Mikiyoung MD; Torriani, Francesca J. MD; Freeman, William R. MD. Long-term results of treatment of macular complications in eyes with immune recovery uveitis using a graded treatment approach. *Retina*. 24(3):376-382, June 2004.

8. Chrysanthi Kafkula; John Choi; Pitipol Choopong; Stephen Foster. Ocrecotid as a treatment for uveitic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 124: 1353-1355, Sep 2006.
9. Gutfleisch, Matthias; Spital, Georg; Mingels, Anne; Pauleikhoff, Daniel; Lommatzsch, Albrecht; Heiligenhaus, Arnd. Pars plana vitrectomy with intravitreal triamcinolone: effect on uveitic cystoid macular oedema and treatment limitations. *British Journal of Ophthalmology.* 91(3):345-348, March 2007.
10. Dhir, Luna; Prasad, Som D. Psoriatic uveitis-associated cystoid macular oedema treated with intravitreal triamcinolone acetonide. *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 84(3):436, June 2006
11. Farber, Marilyn; Lam, Sheridan; Tessler, Howard; Jennings, Thomas; Cross, Andrew; Rusin, Mark. Reduction of macular oedema by acetazolamide in patients with chronic iridocyclitis: a randomised prospective crossover study. *British Journal of Ophthalmology.* 78:4-7.1994
12. Paris G. Tranos; Sanjeeva S. Wickremasinghe; Nikus T. Stangos; Fotis Topouzis; Ioannis Tsinopoulos; Carlos E. Pavesio. Macular Edema. *Survey of Ophthalmology.* 49(5): 470-490. September-October.
13. Young, Stephanie FRACO; Larkin, Genevieve FRCS; Branley, Michael FRACO; Lightman, Susan PhD, FRCOphth Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clinical & Experimental Ophthalmology.* 29(1):2-6, February 2001.
14. Tranos, P; Scott, R; Zambarajki, H; Ayliffè, W; Pavesio, C; Charteris, D G The effect of pars plana vitrectomy on cystoid macular oedema associated with chronic

- uveitis: a randomised, controlled pilot study. *British Journal of Ophthalmology*. 90(9):1107-1110, September 2006.
15. Sivaprasad, Sobha FRCS; Ikeji, Felicia ABDO; Xing, Wen MSc; Lightman, Sue PhD FRCOphth Tomographic assessment of therapeutic response to uveitic macular oedema. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 35(8):719-723, November 2007.
16. Anub Shuh; Michael Bradley. Use of intravitreal triamcinolone in the management of birdshot retinochoroidopathy associated with cystoid macular oedema: a case study over a three year period. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 33: 433-444, 2005.
17. Ferrara, Napoleone MD; Damico, Lisa PhD; Shams, Naveed PhD; Lowman, Henry PhD; KIM, Robert MD. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age related macular degeneration. *Retina*. 26(8):859-870, October 2006.
18. Adamis, Anthony P. MD; Shima, David T. PhD The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*. 25(2):111-118, February/March 2005.
19. Lin, Richard C. MD, PhD; Roscnfeld, Philip J. MD, PhD Antiangiogenic Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration. *International Ophthalmology Clinics*. 47(1):117-137, Winter 2007.