



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE

ANÁLISIS DEL RESULTADO VISUAL EN PACIENTES CON EDEMA MACULAR SECUNDARIO A
OCCLUSIÓN VENOSA RETINIANA TRATADOS CON RANIBIZUMAB DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE".

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA
PRESENTA: DR. ORLANDO DELGADO CASTAÑEDA
DIRECTOR DE TESIS: DRA. LEONOR HERNANDEZ SALAZAR

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2017



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 Y DEDICATORIAS

A mis padres por su apoyo incondicional en cada una de las metas que he trazado, no tengo más palabras que gracias infinitas Olivia.

A quien siempre tuvo palabras de guía y regaño, no solamente para la residencia, Gerardo, gracias por esta amistad.

A quien inspiró no solamente tratar de ser un mejor Oftalmólogo con el día a día, sino ser además mejor persona y quien contagió su pasión por la retina, Dra. Leonor.

A mis compañeros de residencia que se convirtieron en un pilar fundamental en todo el proceso para llegar a ser Oftalmólogos, Ana y Alberto.

A la persona que tuvo la enorme consideración de permitir esta formación en su servicio, Dr. Orozco.

A todos los involucrados en estos 3 años.

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Dr. Luis Porfirio Orozco Gómez
Profesor titular del curso, Jefe del Servicio de Oftalmología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Dra. Leonor Hernández Salazar
Médico Oftalmólogo adscrito al servicio de retina y asesor de tesis
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Dr. Orlando Delgado Castañeda
Médico Residente del tercer año de la especialidad de Oftalmología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
JUSTIFICACIÓN	26
OBJETIVOS	27
MATERIAL Y MÉTODOS	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36

INTRODUCCIÓN

La oclusión venosa retiniana (OVR) constituye la segunda causa más común de enfermedad retiniana vascular, encontrándose por debajo de la retinopatía diabética. Tiene una prevalencia estimada de 0.5% en individuos mayores de 40 años, con incidencia variable en rango de 0.3-1.6% en diferentes grupos étnicos, con una incidencia acumulada a 15 años de 2.3%.^{1,2} A pesar de haberse descrito la entidad desde 1855, existen controversias en clasificación, patogénesis y manejo.¹ Se estima en base a 15 estudios poblacionales que hay alrededor de 520 nuevos casos por cada millón de personas, de los cuales 442 son ORVR y 80 OVCR, sin embargo solamente alrededor de 200-260 requerirán tratamiento, ya que el resto mantiene buena agudeza visual (AV).³ No se han realizado estudios epidemiológicos, que se encuentren reportados en revistas indexadas, sobre OVR en población mexicana.

La OVR se caracteriza por dilatación y engrosamiento de las venas retinianas, asociado a hemorragias intrarretinianas, edema intrarretiniano, pseudoexudados, exudados y edema macular (EM). Puede ser dividida en oclusión de vena central (OVCR) y oclusión de rama venosa (ORVR); además, se subdivide en tipo isquémico y no isquémico, siendo el primer tipo con mayor afectación visual (generalmente AV de cuenta dedos o menor), pobre perfusión capilar que eventualmente conduce a neovascularización intraocular.¹ La prevalencia de OVCR es de 0.80 por cada 1000 y de ORVR 4.42 por cada

1000, encontrando variaciones en la prevalencia de acuerdo a grupos étnicos para OVR siendo en los chinos de 1.1%, hispanos 1.2%, blancos 0.8% probablemente por mayor prevalencia de factores de riesgo en cada grupo.^{1,3}

Existen diferentes factores de riesgo para la OVCR y ORVR. En general, la hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, enfermedad renal son factores de riesgo independientes, en el caso de la hipertensión arterial incrementando el riesgo hasta un 66%.^{1,2,4,5} Como factor de riesgo ocular se ha descrito la neuropatía óptica glaucomatosa probablemente por cambios inducidos en la anatomía de la lámina cribosa.⁵ La diabetes mellitus se asocia con OVCR y no con ORVR.^{3,6} Se ha encontrado mayor prevalencia de ORVR en pacientes con hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, enfermedad venosa, úlcera péptica y otras entidades gastrointestinales en pacientes mayores. A diferencia, la OVR en pacientes jóvenes se encuentra en aquellos con estados procoagulantes como función plaquetaria anormal, antitrombina III reducida, cirofibrinogenemia, hiperhomocisteinemia, mutación en factor V de Leiden, anemia, policitemia, leucemia, mieloma múltiple, enfermedad de la colágena, fármacos (anticonceptivos, diuréticos, simpaticomiméticos), vasculitis retiniana.^{1,2,3,7} La ORVR puede ser causada directamente por infiltración de Sarcoidosis, tuberculosis ocular, neoplasias.⁶

La patogénesis de la OVR se relaciona a la compresión de la pared venosa por una arteria adyacente; en el caso de la OVCR la compresión ocurriría a nivel de la lámina cribosa por la vaina adventicia que comparte con la arteria central. En la ORVR el endurecimiento y engrosamiento de la pared arterial determinaría el estrechamiento

venoso con la subsecuente estasis y consecuente trombosis a nivel de los cruces arteriovenosos.^{3,6} Se ha descrito que existe engrosamiento focal de la membrana basal de la vena e hiperplasia de matriz extracelular en los cruces arteriovenosos, posiblemente relacionado al incremento del estrés hemodinámico donde la vena cambia de dirección lo que resultaría en daño endotelial; las arterias ateroscleróticas pueden aumentar la secreción de endotelina-1 la cual se difunde a la vena adyacente causando vasoconstricción.⁶ El incremento de la presión venosa y capilar causa daño endotelial, alteración de la permeabilidad con extravasación de líquido seroso y hemorragias; así mismo el incremento de líquido intersticial y de proteínas, aumenta la presión en dicho compartimiento causando isquemia tisular.⁸

En estudios de rata se observó que existe gliosis en células de Müller, encargadas del transporte de líquido, que interfiere en la reabsorción del mismo, causado por una disfunción de canales de potasio reduciendo la absorción vía canales de aquaporina-4.^{6,9}

Lo anterior causa secreción de mediadores como interleucina-6 y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) que promueve edema del tejido retiniano y neovascularización con las implicaciones de la misma como son hemorragias vítreas, desprendimiento de retina traccional, neovascularización de iris y glaucoma neovascular.^{6,10} El EM es un importante aspecto clínico de la OVR, ya que constituye la causa primaria de pérdida de AV, sin embargo existen otros factores tales como hemorragias retinianas, atrofia del epitelio pigmentario de la retina (EPR) o cicatrización, que contribuyen a la pérdida visual.³

El VEGF es una glicoproteína generalmente producida en respuesta a hipoxia; la molécula se aisló en 1989 por Ferrara et al, aunque desde 1948 se hipotetizaba un “Factor X” que conducía el sistema vascular retiniano normal como la neovascularización patológica en desórdenes proliferativos.¹ El VEGF-A comúnmente llamado VEGF, es el prototipo de la familia de moléculas que incluye al factor de crecimiento placentario, VEGF-B, VEGF-D, VEGF-E, cada uno de ellos con función específicas en el desarrollo del sistema vascular y de la angiogénesis linfática. Su secreción se ve estimulada por tensiones bajas de oxígeno, así como otros factores como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), interleucina-1-alfa, interleucina-6. Una vez secretado por el epitelio pigmentario de la retina, células endoteliales, células de Müller entre otras, se une a dos receptores: receptor-VEGF 1 (VEGFR1) y el receptor-VEGF 2 (VEGFR2), los cuales son de tipo tirosin-quinasa con 7 dominios de tipo inmunoglobulina que difieren en afinidad y poder. A través de estos receptores el VEGF induce proliferación de células endoteliales, aumento de permeabilidad vascular, quimiotaxis para monocitos derivados de médula ósea, aumento de citosinas proinflamatorias y adhesión leucocitaria, extravasación de vasos sanguíneos por aumento de metaloproteinasas.^{3,11}

Niveles elevados de VEGF se han encontrado en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética así como de OVR, que es secretado por células de la retina y la coroides en condiciones de isquemia, el cual es responsable del desarrollo del EM y en etapas tardías de neovascularización. Se ha correlacionado el nivel de citocinas

inflamatorias con la extensión de la isquemia, por lo que puede constituir un factor pronóstico para el resultado en manejo con terapia anti-VEGF.^{2,9,10}

El síntoma principal de la OVR es típicamente pérdida de agudeza visual súbita no dolorosa, a la exploración se debe valorar segmento anterior en busca de signos de neovascularización, en el fondo de ojo se encuentra edema retiniano, edema de disco óptico, hemorragias retinianas, pseudoexudados y estasis venosa en el cuadro agudo; si la exploración se realiza en una OVR antigua se encuentra envainamiento, desarrollo de colaterales venosas, exudados duros.^{1,6} Respecto a las variedades isquémicas, se presentan clínicamente con AV generalmente menor a 20/200, defecto pupilar aferente relativo, presencia de múltiples hemorragias oscuras profundas, presencia de más de 10 pseudoexudados, dilatación y tortuosidad venosa marcada.^{2,4,12,13}

La historia natural de la OVR se ha descrito en algunos estudios prospectivos de casos y controles así como de cohorte, donde el resultado visual depende de la agudeza visual inicial; 65% de pacientes con buena AV inicial (20/40 o mejor), mantuvieron la misma a lo largo del estudio, en cambio pacientes con pobre AV inicial (20/200 o menos) tenían una probabilidad de 80% de AV final menor a 20/200, siendo para los grupos intermedios variable el resultado visual final.^{1,13} El desarrollo de isquemia se observó más rápido en los primeros 4 meses, siendo los predictores más fuertes AV pobre basal y el área de no perfusión observada en la fluorangiografía retiniana (FAR) para desarrollo de neovascularización.¹³ Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan EM transitorio con resolución espontánea.¹

La FAR confirma el diagnóstico por un incremento en el tránsito vascular considerándose retrasado si es mayor a 5 segundos de la población normal, además proporciona información de la red capilar incluyendo hiperpermeabilidad (hiperfluorescencias, en el caso de EM con disposición en forma petaloide) o áreas de no perfusión (hipofluorescencias, si se localizan en área macular se correlaciona con pobre pronóstico visual a pesar de tratamiento) constituyendo un factor pronóstico para el desarrollo de neovascularización.¹ La clasificación en variedad isquémica se considera en la OVCR con 10 diámetros de disco de no perfusión y de 5 diámetros de disco para ORVR; constituye alrededor del 20% de los casos, observando conversión de variedad no isquémica a isquémica 27% en diferentes estudios en un lapso de 2 a 3 meses posterior al cuadro de oclusión, alcanzando hasta el 34% de los casos en un periodo de 3 años.^{13,14,15}

La tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) muestra los típicos cambios maculares del EM, que se define como una acumulación de líquido tanto intracelular como extracelular, con presencia de espacios quísticos intrarretinianos que pueden ser múltiples y confluentes.^{1,9} Constituye también un factor pronóstico visual, al permitir evaluar no solo la presencia de EM, sino también la integridad de la capa de fotorreceptores en la unión del segmento interno-externo de los mismos. Se ha realizado comparación entre el OCT de dominio de tiempo (Stratus) con el de dominio espectral (Cirrus) observándose pobre correlación en la medida del grosor macular.¹

El involucro del ojo contralateral se ha reportado en porcentaje de 1.4-5% a 3 años aproximadamente después del primer evento.¹³

Ambas entidades, ORVR y OVCR, originan un detrimento en la calidad de vida relacionada a la visión, donde a pesar de los factores de riesgo presentes en estos pacientes, no se ha correlacionado como factor de riesgo para mortalidad.²

Los agentes intravítreos anti-VEGF representan la opción terapéutica más nueva, segura y efectiva para el manejo de OVR, siendo durante la última década el desarrollo de diferentes moléculas como el pegaptanib (Macugen, Pfizer), Bevacizumab (Avastin, Roche), Ranibizumab (Lucentis, Novartis) y Aflibercept (Wetlia, Bayer), que han demostrado inhibición de los efectos del VEGF en diferentes enfermedades vasculares retinianas, incluyendo la OVR, con efectos secundarios sistémicos y locales limitados, determinando mejoría en AV, reducción del EM y retraso en el desarrollo de los eventos neovasculares; comparado con la historia natural de los pacientes afectados por OVR.^{1,13,14}

El pegaptanib sódico es un aptámero RNA selectivamente dirigido contra el VEGF-165, la principal isoforma responsable de neovascularización ocular, aprobado por la FDA solo para el tratamiento del EM secundario a degeneración macular asociada a la edad (DMAE) variedad húmeda, siendo probado su uso a dosis de 0.3 mg en pocos pacientes para OVR, en los cuales se observó ganancia visual de 7 letras durante un periodo de 6 meses aplicado cada 6 semanas.³

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal completo, que inhibe todas las isoformas del VEGF. Tiene aprobación por la FDA para manejo de cáncer de colon metastásico, cáncer pulmonar no células pequeñas, cáncer renal metastásico, cáncer de

mama metastásico HER 2 negativo y glioblastoma; siendo no autorizado para su uso intraocular. Se comparó el uso de bevacizumab intravítreo contra placebo en un estudio doble ciego, aleatorizado, prospectivo realizado por Epstein et al. en pacientes afectados por EM secundario a OVCR, incluyendo 60 ojos, donde a las 24 semanas los ojos tratados con bevacizumab el 60% ganaban 15 letras de AV a partir de la basal, comparada contra el 20% en ojos tratados con placebo; el grosor central de la retina disminuía por OCT un promedio de 426 micras en el brazo de bevacizumab contra 102 micras en el brazo placebo.^{1,2,3} Dicho estudio se extendió por 6 meses más donde todos los pacientes recibieron bevacizumab cada 6 semanas, observando la ganancia de más de 15 letras estable en el grupo de bevacizumab y en el grupo placebo ganaron el 33% más de 15 letras de AV, así mismo el grupo placebo tuvo reducción en el grosor macular de 404 micras a partir del basal. No se reportaron efectos adversos.^{1,2,3} También ha sido evaluado su uso en ORVR en un estudio de 2 años de seguimiento que incluyó 105 ojos tratados con bevacizumab observando mejoría en AV de 0.64 LogMAR a 0.33 LogMAR, así como en otras series de casos.^{1,2,3}

El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une e inhibe todas las isoformas del VEGF, desarrollado a partir de un anticuerpo murino producido a través del uso de *Escherichia coli* y expresión de plásmidos, lo que determina mayor afinidad para el VEGF. Es aprobado por la FDA para su uso en DMAE variedad húmeda, EM diabético y EM secundario a OVR. Su eficacia y

seguridad en OVR se ha evaluado en diferentes ensayos clínicos incluyendo CRUISE, BRAVO, RETAIN Y ROCC.^{1,11,14}

El estudio CRUISE (Central Retinal Vein Occlusion Study) fue multicéntrico, aleatorizado, controlado donde se reclutaron 392 pacientes con EM secundario a OVCR dentro de los primeros 12 meses del diagnóstico, AV entre 20/40 y 20/320, grosor central retiniano mayor a 250 micras medido por TD-OCT; se excluyeron pacientes con OVR previa, defecto pupilar aferente relativo. Se dividieron los pacientes en 3 brazos, ranibizumab 0.3 mg, ranibizumab 0.5 mg y placebo, consistiendo en un periodo inicial de 6 meses donde recibían inyección mensual y otro periodo de 6 meses de observación donde todos los pacientes podían recibir *pro re nata* (PRN) ranibizumab si cumplían criterios anatómicos y funcionales (grosor macular 250 mayor a 250 micras y AV menor a 20/40). A los 6 meses el cambio en AV fue de +12.7, +14.9 y +0.8 letras respectivamente en los 3 grupos, con reducción de grosor macular promedio de 434, 452 y 168 micras; el porcentaje de ganancia de más de 15 letras a los 6 meses fue de 46.2, 47.7 y 16.9% respectivamente. A los 12 meses se observó que la ganancia se mantenía en los grupos de ranibizumab y que un tratamiento pronto conducía a mayor mejoría funcional.^{2,3,14,16} Se observó una discreta caída de AV después de que los pacientes cambiaran a esquema PRN en lugar de mensual, por lo que se llevó a cabo el estudio SHORE que mostró que tras lograr criterios de estabilización en AV y por OCT, ambos esquemas alcanzaban resultados similares.^{14,16} El estudio RETAIN consistió en el seguimiento de pacientes incluidos en el estudio CRUISE siendo un brazo, multicéntrico, no controlado, donde en un promedio de

49.7 meses, el 44% tenía resolución del EM (no líquido intraretiniano en al menos 6 meses después de la última inyección) con el 71% habiendo recibido su última inyección dentro de los 2 años de la primera, ganancia visual de 15 letras o más en el 53.1%, con AV final igual o mejor a 20/40 en el 43.8%. Además estratificó a los pacientes en buenos respondedores aquellos que tenían resolución del edema por 6 meses al menos antes del final del estudio y en los que no se resolvía en dicho periodo, se consideraban pobres respondedores, requiriendo mayor número de inyecciones este último grupo; los pacientes del grupo respondedores tempranos tenían excelentes resultados visuales a comparación de los otros grupos.^{14,17} Basado en dichos análisis, se llegó a concluir que al tercer mes de tratamiento se debería tomar la decisión de continuar o no dicho tratamiento, ofreciendo alguna alternativa.¹⁴

El estudio BRAVO (BRAnch retinal Vein Occlusion: evaluation of efficacy and safety trial) fue multicéntrico, aleatorizado, controlado, de manera similar al CRUISE, se dividieron 397 pacientes con EM secundario a ORVR con AV entre 20/40 y 20/400 en los 3 brazos los primeros 6 meses, así como un segundo periodo de 6 meses donde todos los pacientes podían recibir ranibizumab PRN si cumplían criterios funcionales o anatómicos. Los objetivos primarios de eficacia y seguridad fueron los mismos del estudio CRUISE. El cambio en AV fue de +16.6, +18.3 y +7.3 letras para los 3 grupos respectivamente asociado a reducción en grosor macular de 337, 345 y 158 micras respectivamente. El porcentaje de pacientes que ganaron 15 letras ó más a los 6 meses fue de 55.2, 61.1, y 28.8% respectivamente, con AV igual o mejor de 20/40 en el 67.9, 64.9 y 41.7%

respectivamente encontrando así mejoría significativa en los pacientes tratados con ranibizumab en comparación de los tratados con placebo.^{3,18}

El estudio RETAIN de igual manera siguió a los pacientes incluidos en el estudio BRAVO, donde en un seguimiento promedio de 49 meses, 50% de los pacientes cumplían criterio de resolución de EM, donde el 76% había recibido su última inyección dentro de los primeros 2 años de la primera aplicación; además se encontró AV final de 20/40 ó mejor en el 80% de los pacientes, con grosor macular por debajo de 250 micras en el 88.5%.³

Otro estudio evaluó la eficacia de ranibizumab en pacientes con OVCR, el estudio ROCC (randomized study comparing ranibizumab to sham in patients with macular edema secondary to central Retinal vein OCclusion), siendo pequeño con 32 pacientes, aleatorizado, multicéntrico, controlado a 6 meses, donde los pacientes fueron asignados a 0.5 mg ranibizumab o placebo, aplicándose 3 dosis mensuales y posteriormente PRN; a los 6 meses se observó cambio en AV de +12 y -1 letras respectivamente, asociado a reducción en grosor macular de 304 y 151 micras respectivamente.³

En todos los estudios descritos, no se observaron diferencias en cuanto a eventos adversos sistémicos u oculares en los diferentes grupos de tratamiento. Además el uso de ranibizumab, demostró mejorar la calidad de vida relacionada con la visión, específicamente en actividades que requieren visión cercana.^{3,19} Es así que con la evidencia disponible, se realizaron recomendaciones sobre el uso de ranibizumab. En

cuando a la elegibilidad para tratar pacientes con ranibizumab que presenten EM secundario a OVR, se deberá identificar pacientes con rubeosis, ya que el papel del ranibizumab en su prevención y manejo no es claro; en general no se recomienda para pacientes con pérdida visual isquémica irreversible, aunque algunos pacientes pueden presentar algún grado de beneficio; se recomienda su inicio temprano en la evolución de la enfermedad tanto como inmediato o tras observación de 1-3 meses; deberá iniciarse con aplicaciones mensuales hasta que la AV sea estable por 3 meses y en caso de no obtener ganancia visual tras tres meses iniciales, la continuación de su uso no se recomienda. Se reiniciará tratamiento si ya se había suspendido por estabilidad, cuando exista pérdida de AV asociada a EM o en casos donde la AV no cambia pero existe incremento del EM.¹⁵

El aflibercept es una proteína de fusión donde el VEGFR1 y el VEGFR2 se unen a la región constante de la inmunoglobulina-G1, uniéndose así a todas las isoformas del VEGF-A, con una afinidad superior a la de ranibizumab o de bevacizumab. Su uso se ha evaluado en diferentes estudios como el COPERNICUS, GALILEO, VIBRANT.^{1,2,8,11}

El estudio COPERNICUS es multicéntrico, fase III, aleatorizado, doble ciego, prospectivo a dos años que evaluó la eficacia y seguridad de aflibercept intravítreo comparado con placebo, se incluyeron 189 ojos afectados por EM secundario a OVCR que fueron aleatorizados en una razón 3:2 a recibir 2 mg aflibercept o placebo cada 4 semanas por 6 meses; todos los pacientes fueron tratados por el resto de los 18 meses con aflibercept PRN. A las 24 semanas la ganancia de 15 letras ó más fue de 56.1 y 12.3%

respectivamente con un promedio de ganancia de letras de 17.3 para aflibercept y una pérdida promedio de 4 letras para placebo; el grosor macular disminuyó 457.2 contra 144.8 micras respectivamente. A la semana 52, 55.3% de los ojos del brazo original de aflibercept ganó 15 ó más letras comparado con el 30.1% de los ojos del brazo original de placebo, con una ganancia promedio de 16.2 y de 3.8 letras promedio respectivamente.^{2,3,14} Un análisis de subgrupo de ojos con variedad isquémica y no isquémica mostró mejoría en AV significativamente en ambos grupos tratados, así como no neovascularización independientemente del estado de perfusión inicial.^{2,3,14}

El estudio GALILEO fue un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego a 18 meses, realizado en Europa, se incluyeron 177 pacientes con EM secundario a OVCR y se aleatorizaron en razón 3:2 a recibir aflibercept 2 mg o placebo cada 4 semanas por 6 meses; posteriormente los pacientes del brazo de aflibercept continuaban recibiendo aflibercept PRN y los de placebo continuaron con placebo por 6 meses. A los 6 meses, la ganancia de 15 letras ó más fue de 60.2 y 22.1% respectivamente, con ganancia promedio de 18 y 3 letras respectivamente; asociado a reducción promedio de 448.6 y 169.3 micras respectivamente. Se observó además que el cambio en AV era mayor en pacientes con duración menor a 2 meses de la enfermedad. A los 12 meses el porcentaje de pacientes con ganancia de 15 letras ó más fue de 60.2 y 32.4 % respectivamente con una disminución de grosor macular de 423 y 219 micras respectivamente. Después de las 52 semanas, el grupo placebo pudo recibir aflibercept PRN, al final del estudio la ganancia de 15 letras ó más fue de 57.3 y 29.4% respectivamente, con disminución de grosor macular

de 389.4 y 306.4 micras respectivamente.^{2,3,14} Estos resultados sugieren que los pacientes se beneficiarían desde un punto de vista funcional de aflibercept intravítreo cuando es administrado tempranamente.^{2,3,14}

El estudio VIBRANT fue doble ciego, fase III, aleatorizado controlado en 183 pacientes con EM secundario a ORVR, aleatorizando a los pacientes a recibir aflibercept 2 mg cada 4 semanas o tratamiento con láser, hasta la semana 24; a la semana 24, 53% del brazo de aflibercept ganaron 15 letras comparado con 27% de los ojos tratados con láser con una ganancia promedio de 17 y 6.9 letras respectivamente.^{2,3,14}

De igual manera, aflibercept no parece aumentar la incidencia de efectos adversos oculares o sistémicos comparado con placebo en los ensayos clínicos.^{3,11}

Contrario a lo creído inicialmente, la terapia anti-VEGF no parece empeorar la isquemia retiniana, sino reduce su aparición comparado con placebo en los diferentes estudios al tratar de manera oportuna el bloqueo del VEGF interrumpiendo su ciclo al empeorar éste la isquemia retiniana e inducir neovascularización, tal como se observó en el estudio BRIGHTER donde 45% de los pacientes con ORVR tenían isquemia, así como el estudio CRYSTAL en pacientes con OVCR isquémica.^{2,3,20}

La respuesta terapéutica a los diferentes fármacos es variable y deberá definirse para el manejo de los pacientes, logrando mayor ganancia visual en pacientes con peor AV al inicio del tratamiento, así como en los que tienen menor tiempo de evolución previo al tratamiento de la OVR.²⁰ Se puede utilizar la definición de respondedores buenos o

tempranos que categoriza a los pacientes con grosor macular menor a 250 micras después de 3 inyecciones mensuales y aquellos con grosor mayor a 250 micras como respondedores parciales o tardíos.¹⁴ Además para subclasificar, se sugiere que aquellos con reducción menor a 1% de grosor macular son no respondedores y los que responden con al menos 10% de reducción, categorizarlos como respondedores parciales.¹⁴ Esto con la finalidad de evaluar la posibilidad de alternar tratamiento posterior a 3 dosis de carga mensuales de anti-VEGF, ya que las recomendaciones previas establecían 6 aplicaciones mensuales independientemente del efecto observado.^{14,20,21,22}

Se ha evaluado el cambio de fármacos anti-VEGF en pacientes con EM diabético o secundario a DMAE variedad húmeda, no así en estudios a gran escala en pacientes con OVR; se han reportado series de casos en los que se realiza cambio de bevacizumab a ranibizumab observando mejoría visual y anatómica; de igual manera, se ha evaluado en series de casos y cohortes pequeñas el cambio de ranibizumab a aflibercept, logrando mejoría importante. Por lo que se ha sugerido el cambio a aflibercept en pacientes no respondedores, especialmente si se trata de variedades isquémicas.¹⁴

Con el fin de optimizar la relación riesgo:beneficio y la de costo-efectividad, se han estudiado diferentes regímenes de tratamiento con los anti-VEGF para establecer dosis flexibles. Los esquemas incluyen la aplicación de anti-VEGF PRN, generalmente en base a presencia de líquido recurrente macular observado por OCT, y la aplicación con el esquema tratar y extender, que utiliza intervalos de tratamiento fijos hasta lograr la remisión clínica del EM, con intervalos crecientes de tratamiento.^{22,23} Se han realizado

estudios especialmente para el manejo de DMAE variedad húmeda, existiendo pocos realizados para OVR; sin embargo en base a experiencia clínica, se pueden extrapolar los resultados y aplicarlos al manejo de OVR, ello con el fin de reducir la carga tanto de seguimiento al paciente, como de aplicaciones de anti-VEGF comparado con el esquema PRN. El esquema basado en tratar y extender busca obtener máxima respuesta tras aplicaciones mensuales, con posterior espaciado de aplicaciones por 2 semanas hasta un máximo de 12 semanas, siempre y cuando se cumplan criterios de estabilidad; en caso de deterioro, dependerá de la severidad si se acorta la aplicación de 1-2 semanas o incluso reiniciar aplicaciones mensuales hasta lograr nuevamente estabilidad y siempre en base a las características del paciente y la agresividad de la enfermedad. Es así que se observan ventajas del esquema tratar y extender sobre el manejo PRN, al ser un tratamiento proactivo, con menor recurrencia al lograr ausencia de líquido, adherencia, costos, estabilidad; ofrece desventajas como el tratar retina sin líquido y no ganar AV, pocos estudios que lo respaldan, no criterios específicos para detener el tratamiento en OVR.²³

El uso de esteroides intraoculares para el manejo de EM se basa en que éstos reducen la permeabilidad patológica aumentada, lo cual es responsable del desarrollo del EM, además se ha demostrado que inhiben la expresión del VEGF y puede ser considerado como anti-VEGF no específico; por otro lado suprimen citocinas, quemoquinas, factores de crecimiento asociados al EM.^{1,8}

La triamcinolona intravítrea se ha utilizado en la práctica clínica, el estudio SCORE (Standard versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion), aleatorizado, controlado,

evaluó el efecto de la triamcinolona en 271 pacientes a 12 meses con EM secundario a OVCR, se compararon dos dosis 1 y 4 mg contra grupo control, encontrando un porcentaje de pacientes que ganaron 15 letras ó más a los 12 meses de 26.5, 25.6, 6.8% respectivamente con disminución de grosor macular siendo estadísticamente significativo a los 4 meses con 77, 196 y 125 micras respectivamente. Se observó poca correlación entre la ganancia de AV y grosor macular por OCT pudiendo originarse por el efecto neuroprotector y antiinflamatorio del esteroide. Los efectos adversos se reportaron con mayor frecuencia en los grupos de triamcinolona; la elevación de la presión intraocular que requirió tratamiento se observó en el 20, 40 y 8% respectivamente; el desarrollo de catarata se observó de igual manera mayormente en grupos tratados, 26, 33 y 18% respectivamente.^{1,2,14}

El implante intravítreo de dexametasona, compuesto de un copolímero biodegradable que libera gradualmente el principio activo por meses después de su inserción en cavidad vítrea. El estudio GENEVA evaluó la eficacia y seguridad del implante de dexametasona comparada con placebo en ojos con EM secundario a OVR, se reclutaron 1267 pacientes con OVCR u ORVR, el 34% tenía OVCR, que recibieron aleatoriamente 1:1:1 0.7 mg, 0.35 mg dexametasona y placebo. La duración del EM fue similar en los 3 grupos, observando a los 6 meses la ganancia de al menos 15 letras fue de 41, 40 y 23% respectivamente, con duración limitada del implante entre 90-180 días de acuerdo a respuesta clínica, observando su máxima respuesta a los 60-90 días acompañada de un incremento en la presión intraocular (PIO); los efectos adversos fueron

baja tasa de formación de catarata y de PIO elevada persistente.^{1,2,8,14} Se extendió el estudio por 12 meses, observando mejoría en AV sostenida con inyecciones repetidas del implante (2 en 12 meses), con desarrollo de cataratas en alrededor de 29.8% de los pacientes y elevaciones transitorias de presión intraocular con inyecciones repetidas del implante.^{1,2,8,14}

Otro estudio evaluó la eficacia del implante de dexametasona, el estudio SOLO incluyó a 102 pacientes con EM secundario a OVCR u ORVR simulando la práctica clínica real, donde la reinyección de los implantes era más frecuente en la mayoría de los casos, siendo la reinyección en el 40.7% de los casos de ORVR a las 17.5 semanas y 15% de los casos de OVCR a las 17.68 semanas.¹

La diferencia en ganancia visual así como la mayor frecuencia de efectos adversos con el uso de esteroides, sugiere que los anti-VEGF deben ser la primera línea de manejo. Sin embargo los esteroides pueden ser utilizados como segunda línea en casos resistentes o adyuvantes con bevacizumab o ranibizumab en el inicio del manejo.^{14,24,25}

La terapia con láser se divide en dos estrategias: en rejilla y panfotocoagulación. El de tipo rejilla se utiliza para ayudar a reducir el EM y la panfotocoagulación se dirige a reducir la producción de VEGF al destruir la retina periférica isquémica. El mayor estudio en determinar la eficacia del láser en rejilla fue el CVOS que consistió en 155 ojos con EM secundario a OVCR divididos en dos grupos: uno tratado con láser y otro observacional, la

conclusión del estudio fue que no existían diferencias entre los ojos tratados y los no tratados en términos de AV.¹

En cuanto a la panfotocoagulación, el estudio RELATE mostró que no existía beneficio adicional al tratar pacientes con ranibizumab más láser que en aquellos tratados solamente con ranibizumab, en términos de mejor AV corregida, resolución del edema o en número de inyecciones de ranibizumab, sin embargo se recomienda su uso para tratar áreas isquémicas.^{14,15}

Las modalidades de manejo para OVR han evolucionado de manejo con láser a medicamentos intravítreos, no solamente anti-VEGF, sino también esteroides intraoculares, sin embargo existe falta de evidencia que indique cual es la opción con mayor eficacia entre las diferentes modalidades de manejo.^{1,3,26} Además pueden ser terapias combinadas como la panfotocoagulación retiniana creando sinergia con los anti-VEGF actuando por diferentes mecanismos; o cambio de terapia en pacientes que tienen poca respuesta, efectos adversos o taquifilaxis a una droga, todo ello siempre en base a las características de cada paciente.^{1,3}

Debido a las diferentes alternativas, se han realizado meta-análisis como el presentado por Regnier et al. para manejo de EM por ORVR en el que se confirma que la monoterapia con anti-VEGF es más eficaz que la terapia con láser, tal como se demostró en estudios como el VIBRANT, BRIGHTER, RABAMES y el hecho por Tan et al.^{26,27,28,29} Así mismo, no se demostró mayor eficacia en terapia combinada con ranibizumab y láser.²⁷ Se

confirmó la superioridad en ganancia de letras con monoterapia con ranibizumab sobre la monoterapia con implante de dexametasona como lo demostró el COMRADE-B, sin embargo se ha utilizado la re-inyección del implante cada 6 meses, por lo que su uso con menor intervalo de tiempo pudiese disminuir la superioridad de ranibizumab. Y un hallazgo interesante fue que la terapia con láser comparada con placebo mostraba el mismo resultado en AV, replanteando el papel del láser en el tratamiento de ORVR.²⁷

De igual manera Ford et al. realizaron un meta-análisis para evaluar las diferentes modalidades de tratamiento para EM secundario a OVCR, siendo el primer estudio en comparar indirectamente los diferentes fármacos disponibles donde no se encontró diferencia entre ranibizumab, bevacizumab, aflibercept y triamcinolona en mejoría de AV, recomendando el uso de anti-VEGF por no presentar mayores efectos adversos que los grupos control.³⁰

El manejo de las condiciones sistémicas en la OVR es de vital importancia y va encaminada a control de la hipertensión arterial, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular; los parámetros de laboratorio no son útiles en la toma de decisiones terapéuticas. El uso de hemodilución se basó en observaciones de casos con alteraciones en viscosidad, hematocrito entre otros, sin embargo los protocolos no se realizaron de manera estandarizada y no es posible obtener conclusiones sobre su beneficio.^{1,31} Además, se han utilizado estrategias alternativas para la OVCR como el uso de activador de plasminógeno tisular recombinante intravítreo o canalización directa de las venas retinianas, sin embargo la evidencia no fue suficiente para recomendar su uso.¹

La neurotomía óptica radiada que consistía en un corte radial relajante en el anillo escleral de la papila posterior a vitrectomía vía pars plana, que se creía liberaba la presión en el sitio de compresión de la vena retiniana, su uso no se recomienda por resultado quirúrgico adverso.²⁵ La anastomosis corioretiniana, consiste en crear una comunicación entre la vena retiniana periférica a la oclusión con la circulación coroidea, llevándose a cabo con punción transretiniana quirúrgica o con láser argón, sin embargo los resultados visuales eran poco favorables aún con éxito en la técnica.^{1,25} La vitrectomía pars plana con limitorrexia se fundamenta en que el EM puede persistir por la presencia de la hialoides posterior unida, los resultados han sido variables.^{1,25} Finalmente la disección de la adventicia arterio-venosa descomprime la vena mejorando su flujo, la cual se realiza con vitrectomía pars plana, limitorrexia en el sitio del cruce arteriovenoso y una incisión en la vaina sobre el cruce arteriovenoso a tratar; los resultados no dilucidan su uso justificado.^{1,31}

Históricamente han existido diferentes alternativas para el manejo de OVR, basadas en las diferentes vías relacionadas con la patogénesis de la enfermedad, por lo que se discutieron todas ellas. Sin embargo, en nuestro país, únicamente está aprobado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) el uso de ranibizumab intravítreo para el manejo del EM secundario a OVR.

JUSTIFICACIÓN

En México se desconoce la prevalencia e incidencia de la OVR, únicamente existe un estudio realizado por Méndez-Martínez en el Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, sobre las características epidemiológicas de la enfermedad, en 74 ojos, encontrando por método directo una tasa de incidencia ajustada por edad de 2.76 por cada 100,000 usuarios del Instituto y por género de 3.21 y 2.37 por cada 100,000 para hombres y mujeres respectivamente.

En el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, al ser un hospital de referencia de todo el país y en base a su marco de actuación con una población atendida estimada de alrededor de 350,000 derechohabientes, la incidencia de la enfermedad en el Instituto probablemente sea mayor. La discapacidad visual causada por la OVR genera impacto socioeconómico al causar incapacidad laboral, altos costos de tratamiento, así como duración prolongada del mismo.

Los diferentes esquemas de tratamiento aplicados para OVR en la población mexicana se basan en estudios realizados con poblaciones de diferente raza en su mayoría, que presentan comorbilidades distintas a las frecuentes observadas en nuestra población. Por lo que el conocer resultados visuales en pacientes mexicanos con el uso de ranibizumab, puede ser la base para establecer algoritmos de manejo específicos aplicables a población mexicana. Además, al conocer el resultado visual, permitiría dar

pauta para la inclusión de otros fármacos, autorizados por la COFEPRIS y consecuentemente incluidos en cuadros de medicamentos institucionales, para aquellos pacientes en los que la monoterapia con ranibizumab no otorga mejoría visual o anatómica de primera instancia, o como adyuvantes para un resultado eficaz y eficiente, y con ello tener un impacto en los costos beneficios para la institución.

OBJETIVOS

Analizar la AV posterior a un año de tratamiento con ranibizumab intravítreo en pacientes con EM secundario a OVR del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre, así como identificar el número de meses transcurridos desde el inicio del cuadro de la enfermedad hasta el inicio de la aplicación del tratamiento con ranibizumab, conocer la AV mejor corregida previa al inicio de tratamiento con ranibizumab, describir el grosor macular por OCT previo al inicio de tratamiento con ranibizumab, conocer el porcentaje de pacientes que no responden a ranibizumab tras tres aplicaciones mensuales definido por AV y grosor macular, estimar el promedio del número de aplicaciones de ranibizumab en un año de tratamiento, conocer la AV mejor corregida posterior a un año de tratamiento con ranibizumab, describir el grosor macular por OCT posterior a un año de tratamiento con ranibizumab, identificar el porcentaje de pacientes que logran ausencia de EM por OCT al año de tratamiento, describir los efectos adversos

relacionados a la aplicación de ranibizumab en un año de tratamiento, tales como hiposfagma, endoftalmitis, desprendimiento de retina, aumento de PIO, efectos sistémicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional, obteniendo un muestreo consecutivo de expedientes completos de pacientes de Enero 2010 a Enero 2015, incluyendo aquellos con edad igual o mayor a 18 años, género indistinto, con diagnóstico de EM secundario a OVR realizado por estudio de Tomografía de Coherencia Óptica (OCT, Stratus, Zeiss) con criterio mayor a 250 micras, tratados con ranibizumab como monoterapia, que acudieron a evaluaciones periódicas hasta completar un año.

Excluyendo aquellos que no contenían los siguientes datos: edad, AV, grosor macular obtenido por OCT en cada visita; con diagnóstico de EM de distinta etiología previo al inicio de tratamiento, con diagnóstico de EM desarrollado durante el año de seguimiento secundario a otra patología, que no acudieron a citas de revisión, que iniciaron tratamiento con ranibizumab y no cumplieron un año de seguimiento.

Se realizó análisis con estadística descriptiva para: número de meses previos a inicio de tratamiento, AV en logMAR, grosor macular, número de inyecciones en el año de tratamiento, número de pacientes que lograron ausencia de EM, número de efectos adversos relacionados con la aplicación del tratamiento. Se aplicó prueba de t pareada (SPSS v24) para establecer un cambio significativo (considerando una $p < 0.05$) en la AV antes y posterior a un año de tratamiento.

RESULTADOS

Se revisaron 21 expedientes de pacientes con diagnóstico de EM secundario a OVR en el periodo establecido, encontrando que cumplieron los criterios de inclusión 3, excluyendo el resto de acuerdo a criterios en dicho rubro.

Se presenta la tabla de la población estudiada, con las características incluidas en los objetivos del estudio:

Tabla 1	Edad	Género	Diagnóstico	Meses previos a inicio de tratamiento	AV* inicial	AV* después de 3 dosis mensuales	AV* final a un año	Grosor macular* inicial	Grosor macular** después de 3 dosis mensuales	Grosor macular* final a un año	Número de inyecciones en un año	Efectos adversos
Paciente 1	55	Femenino	ORVR Temporal inferior OI, no isquémica	4.5	1.00	0.70	0.90	391	176	179	4	Hiposfagma (1)
Paciente 2	67	Femenino	ORVR Temporal superior OD, no isquémica	4	1.30	0.70	0.30	473	278	182	7	Hiposfagma (1)
Paciente 3	64	Masculino	OVHR Inferior OI, no isquémica	5	1.30	0.90	1.10	494	230	229	11	Hiposfagma (1)
Promedio, porcentaje	62	67% F, 33% M	67% ORVR, 33% OVHR	4.5	1.20	0.76	0.76	452.66	228	196.66	7.3	14% del total de aplicaciones

Abreviaturas Tabla 1: AV: agudeza visual; ORVR: Oclusión de rama venosa retiniana; OVHR: oclusión venosa hemi-retiniana; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo. *AV en escala logMAR. **Grosor macular medido en micras.

Se aplicó la prueba de t pareada para la AV inicial promedio y la AV final promedio en escala logMAR a un año de tratamiento, (diferencia de medias 0.433, intervalo de confianza 95% -0.79-1.65, con un valor de t de 1.52), encontrando una p de 0.26, siendo ésta no estadísticamente significativa.

Se observó respuesta favorable a ranibizumab determinada por AV o por grosor macular, después de 3 aplicaciones mensuales, en el 100% de los pacientes.

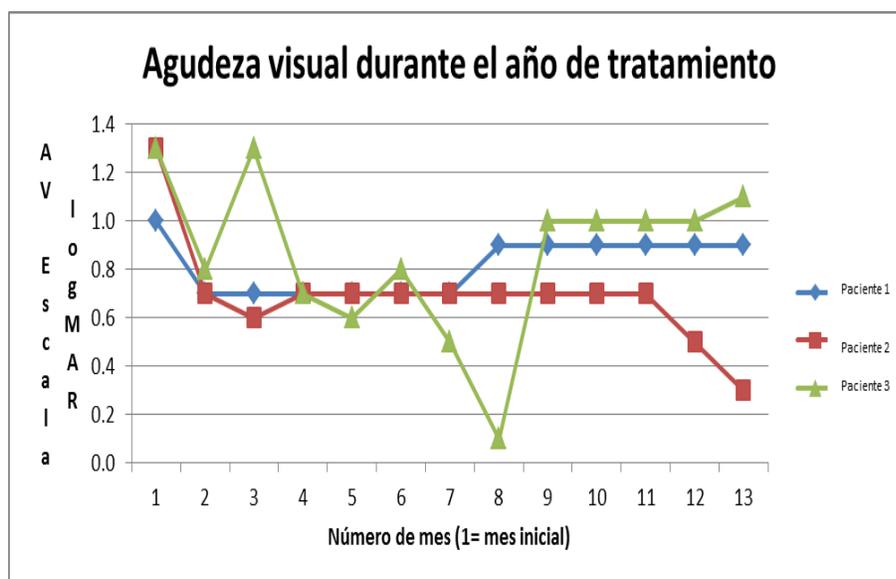


Gráfico 1

Hubo una reducción promedio de 256 micras de grosor macular al final del año de tratamiento, encontrando respuesta anatómica favorable (ausencia de EM de acuerdo a criterio establecido) en el 100% de los pacientes.

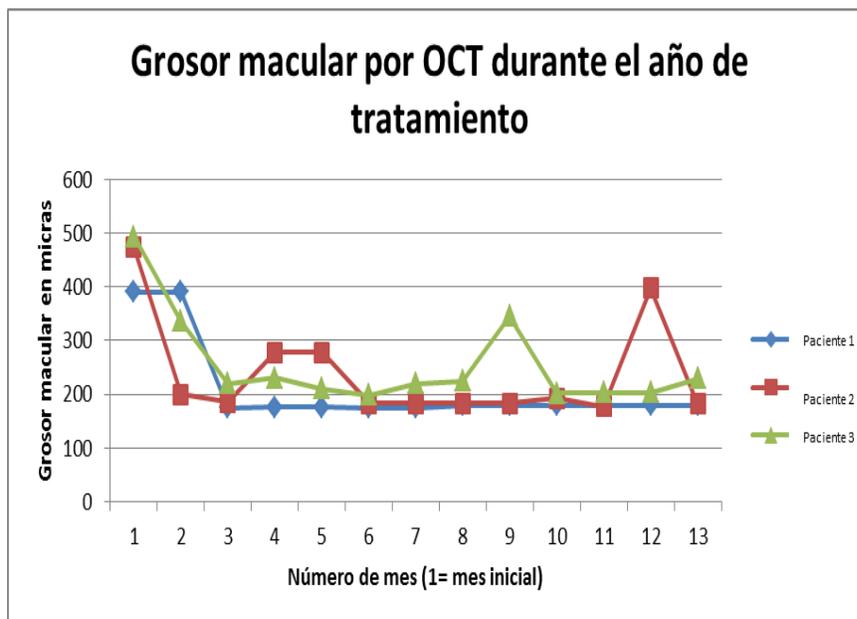


Gráfico 2

Se observa poca relación entre el resultado visual y el resultado anatómico por OCT, encontrando ausencia de EM en los 3 pacientes al final de año de tratamiento; sin embargo, únicamente en un paciente (33%) se logró AV final buena de 20/40 en equivalencia de Snellen (0.3 logMAR).

DISCUSIÓN

En la población analizada, todos los pacientes presentaron OVR con variedad no isquémica, a pesar de no haber sido un criterio de exclusión en caso de que fuese isquémica, como lo realizaron en estudio BRAVO; se observó con AV inicial igual o mejor a 20/400 en escala Snellen (1.3 logMAR), que corresponde con aquella utilizada en los criterios de inclusión en el estudio BRAVO; sin embargo, el esquema utilizado de tratamiento difiere, ya que en dicho estudio el tratamiento inicial consistía en 6 aplicaciones mensuales iniciales y posteriormente de acuerdo a esquema PRN; en la población incluida, el tratamiento inicial consistió en 3 aplicaciones mensuales y posteriormente de acuerdo a esquema PRN.^{3,18}

El resultado visual a un año de tratamiento fue favorable en el 33% de la población con AV final de 20/40 Snellen (0.3 logMAR), contrastada con el 64.9% de pacientes que lograron dicha AV final en el estudio BRAVO en el brazo de ranibizumab 0.5 mg, que es la misma dosis utilizada en este estudio, lo cual puede explicarse por el número de pacientes incluidos en el presente trabajo.¹⁸ El resultado visual no parece ser influenciado por el esquema utilizado de aplicación de anti-angiogénico, siendo el manejo inicial 3 aplicaciones mensuales y posteriormente PRN, como lo demuestra el estudio SHORE.¹⁴

Uno de los pacientes presentó diagnóstico de OVHR, el cual se incluyó dentro del grupo de ORVR; sin embargo, en la mayoría de los estudios, separan dicha entidad para análisis de resultados de grupo, por presentar pobre pronóstico visual a pesar de tratamiento, tal como lo mostró dicho paciente con AV final de 20/250 Snellen (1.1 logMAR), siendo además el paciente que requirió mayor número de inyecciones durante el año de tratamiento llegando a 11 aplicaciones.²

La disminución en el grosor macular promedio al final del año de tratamiento de 256 micras observada, comparado con disminución de 345 micras en el estudio BRAVO en el brazo de 0.5 mg, puede explicarse por el número de pacientes, así como por haber incluido un paciente con OVHR. Se utilizó el mismo tipo de OCT (dominio de tiempo) para la medición del grosor macular, que pudiera haber explicado alguna diferencia.¹⁸ El grosor macular posterior a las 3 dosis mensuales iniciales de ranibizumab disminuyó en promedio 222.66 micras, observando poca reducción respecto al grosor macular al final del año de tratamiento.

El porcentaje de efectos adversos con la aplicación del tratamiento es bajo en nuestra población, acorde con lo observado en los diferentes estudios de aplicación de medicamentos intravítreos y en específico con el uso de ranibizumab, presentando únicamente hiposfagma en 3 aplicaciones del total de inyecciones, no reportándose ningún efecto adverso grave.^{3,6,15}

CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo se ven limitados por el número de pacientes incluidos en el mismo, aun así, encontrando una mejoría visual en los pacientes tratados con ranibizumab durante el primer año sin importar el tipo de OVR que presentaron, logrando menor ganancia visual en el subtipo OVHR.

Es de suma importancia destacar que existen otras opciones terapéuticas intravítreas como lo es aflibercept o el implante de dexametasona de liberación prolongada para el manejo de EM secundario a OVR, en aquellos pacientes que no logran mejoría visual o anatómica deseada, con las cuales habrá de ser comparado la efectividad del ranibizumab, estableciendo la mejor relación costo-beneficio para la población mexicana y de la Institución, así como para subpoblaciones específicas y diversas comorbilidades que influyen en el algoritmo de manejo.

Así mismo, podrá servir para establecer la mejor ruta de manejo obteniendo ganancia visual en el tiempo más corto posible, teniendo la posibilidad de reintegrar a sus actividades a la población afectada por esta enfermedad discapacitante.

Finalmente, es de importancia destacar que en la Institución se aplica el mejor manejo con el recurso disponible, logrando resultados comparables con la literatura internacional reportada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho M, Liu DT, Lam DS, Jonas JB. Retinal vein occlusions, from basics to the latest treatment. *Retina* 2016;36(3):432-48.
2. Berger AR et al. Optimal treatment of retinal vein occlusion: Canadian Expert Consensus. *Ophthalmologica* 2015;234(1):6-25.
3. Campa C, Alivernini G, Bolletta E, Parodi MB, Perri P. Anti-VEGF Therapy for Retinal Vein Occlusions. *Curr Drug Targets* 2016;17(3):328-36.
4. Wong TY, Scott IU. Clinical practice: Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med* 2010;363(22):2135-44.
5. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol* 2014;2014:724780.
6. 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.
7. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye* 2011;25(8):981-8.
8. Glanville J, Patterson J, McCool R, Ferreira A, Gairy K, Pearce I. Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *BMC Ophthalmol* 2014;14:7.

9. Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. *Mediators Inflamm* 2014;2014:432685.
10. Shchuko AG, Zlobin IV, Iureva TN, Ostanin AA, Chernykh ER, Mikhalevich IM. Intraocular cytokines in retinal vein occlusion and its relation to the efficiency of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(12):905-11.
11. Tah V et al. Anti-VEGF therapy and the retina: an update. *J Ophthalmol* 2015;2015:627674.
12. Kiire CA, Chong NV. Managing retinal vein occlusion. *BMJ* 2012;344:e499.
13. McIntosh RL et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1113-1123.
14. Ashraf M, Souka AA, Singh RP. Central retinal vein occlusion: modifying current treatment protocols. *Eye* 2016;30(4):505-14.
15. Gerding H, Monés J, Tadayoni R, Boscia F, Pearce I, Priglinger S. Ranibizumab in retinal vein occlusion: treatment recommendations by an expert panel. *Br J Ophthalmol* 2015;99(3):297-304.
16. Campochiaro PA et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118(10):2041-9.
17. Campochiaro PA et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology* 2014;121(1):209-19.

18. Brown DM et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118(8):1594-602.
19. Varma R et al. Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion: results from the BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* 2012;119(10):2108-18.
20. Larsen M et al. Individualized ranibizumab regimen driven by stabilization criteria for central retinal vein occlusion: twelve-month results of the CRYSTAL study. *Ophthalmology* 2016;123(5):1101-11.
21. Channa R, Smith M, Campochiaro PA. Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions. *Clin Ophthalmol* 2011;5:705-13.
22. Campochiaro PA. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology* 2014;121(12):2432-42.
23. Freund KB et al. Treat-and-extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: a literature review and consensus recommendations. *Retina* 2015;35(8):1489-506.
24. Ford JA et al. Treatments for macular oedema following central retinal vein occlusion: systematic review. *BMJ Open* 2014;4(2):e004120.
25. Yeh S et al. Therapies for macular edema associated with central retinal vein occlusion: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2015;122(4):769-78.

26. Tan MH et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2014;157(1):237-247.
27. Regnier SA, Larsen M, Bezlyak V, Allen F. Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5(6):e007527.
28. Pielen A et al. Ranibizumab for branch retinal vein occlusion associated macular edema study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol* 2015;93(1):e29-37.
29. Song WT, Xia XB. Ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment. *BMC Ophthalmol* 2015;15:31.
30. Ford JA, Shyangdan D, Uthman OA, Lois N, Waugh N. Drug treatment of macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4(7):e005292.
31. McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY. Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2007;114(5):835-54.