

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV

5 | Manejo de las oclusiones venosas de la retina

Segunda revisión

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV

5 | Manejo de las oclusiones venosas de la retina

Segunda revisión marzo de 2015

Coordinadores

Francisco Gómez-Ulla*

Catedrático de Oftalmología de la Universidad de Santiago de Compostela
Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla.
Santiago de Compostela
Presidente de la Fundación Retina Plus

Maximino J. Abraldes*

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS)
Universidad de Santiago de Compostela
Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla.
Santiago de Compostela

Patrocinado por:



Fecha de publicación: Marzo de 2010
Fecha primera revisión: Marzo de 2012
Fecha segunda revisión: Marzo de 2015

“Este documento debe ser citado como “Manejo de las Oclusiones Venosas de la Retina”.
Guías de Práctica Clínica de la SERV”.
Disponible en www.serv.es

Copyright © 2010, Sociedad Española de Retina y Vítreo.

D.L.: C131-2015

ISBN: 978-84-606-5721-7

Maquetación e impresión: CF Comunicación

Grupo de trabajo

Ernesto Basauri

Instituto Balear de Oftalmología (IBO)
Hospital Son Llätzer
Palma de Mallorca

Maribel Fernández*

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS)
Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla. Santiago de Compostela

Alfredo García-Layana*

Clínica Universidad de Navarra
Universidad de Navarra
Pamplona

Pablo Gili Manzanaro

Hospital Universitario Fundación Alcorcón,
Madrid
Universidad Europea de Madrid
Madrid

Javier Montero*

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid
Universidad de Valladolid
Oftalmist, Madrid

Jeroni Nadal

Centro de Oftalmología Barraquer
Barcelona

La validación de esta Guía en su versión original ha sido realizada por los siguientes revisores:

Virgilio Morales (México) validación solo en su versión original
Mario Saravia (Argentina) validación solo en su versión original
Francisco Cabrera (España)
Enrique Cervera (España)
Maribel López Gálvez* (España)

***Miembro de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS). OftaRed (Patología Ocular). Subprograma de Enfermedades Retinianas. RD/0034/11**

Índice de contenidos



| | |
|--|----|
| Objetivos de la Guía | 4 |
| Lista de abreviaturas | 6 |
| Declaración de conflicto de interés de los participantes | 7 |
| Manejo de las Oclusiones Venosas de la Retina | |
| 1. Epidemiología y clasificación anatómica | 8 |
| 2. Fisiopatología y factores de riesgo | 8 |
| 3. Manifestaciones clínicas | 11 |
| 4. Pruebas complementarias | 11 |
| 4.1. Angiografía fluoresceínica (AGF) | 11 |
| 4.2. Tomografía de coherencia óptica (OCT) | 12 |
| 5. Tratamiento oftalmológico de las OVR | 15 |
| 5.1. Tratamiento de las OVCR | 15 |
| 5.2. Tratamiento de las ORVR | 21 |
| 5.3. Tratamiento de la hemicentral-OVR | 27 |
| 6. Tratamiento quirúrgico de las OVR | 27 |
| 7. Tratamiento médico de las OVR | 28 |
| Algoritmos de manejo de las Oclusiones Venosas de la Retina | 30 |
| Bibliografía | 37 |



Objetivos de la Guía



El propósito de esta guía es presentar unas directrices generales que sirvan de orientación para la clasificación, diagnóstico y tratamiento de las de Oclusiones Venosas Retinianas.

Esta guía sugiere líneas de actuación para las diferentes variantes clínicas, pero no pretende establecer criterios de obligado cumplimiento, ni eximir al oftalmólogo de su responsabilidad de reflexionar ante un caso concreto y actuar según su buen criterio profesional. Además en modo alguno limita o vincula la libertad del oftalmólogo en su toma de decisiones para el tratamiento de un paciente determinado. Puede así optar por otra pauta distinta, dentro de las técnicas habituales requeridas, si entiende que, según su experiencia, el resultado buscado exige otro tipo de terapia. El que dicha opción no esté contemplada en este documento como pauta de actuación recomendada, no puede considerarse en modo alguno como una mala praxis profesional o una vulneración de la “lex artis ad hoc”.

Para conseguir establecer las directrices se ha realizado una amplia revisión de la literatura y de los protocolos existentes por parte de una comisión nombrada a tal fin por la Sociedad Española de Retina y Vítreo y se han discutido las distintas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad y su indicación más aceptada, de forma que las recomendaciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas se basan en conocimientos científicos y niveles de evidencia.

Los niveles de Evidencia y Grados de Recomendación están basados en la US Agency for Health Research and Quality:

Nivel de evidencia 1.

1a: La evidencia proviene de meta-análisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.

1b: La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado.

Nivel de evidencia 2.

2a: La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.

2b: La evidencia proviene de, al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero su efecto puede evaluarse.

Nivel de evidencia 3.

La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.

Nivel de evidencia 4.


La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

Grado de Recomendación.

- A: Basada en una categoría de evidencia 1.
Extremadamente recomendable.
- B: Basada en una categoría de evidencia 2.
Recomendación favorable.
- C: Basada en una categoría de evidencia 3.
Recomendación favorable pero no concluyente.
- D: Basada en una categoría de evidencia 4.
Consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.




Lista de abreviaturas



| | |
|-------------------|--|
| AD: | Areas de disco |
| AGF: | Angiografía Fluoresceínica |
| AM: | Agujero Macular |
| APS: | Síndrome Antifosfolípido |
| DM: | Diabetes Mellitus |
| DRNS: | Desprendimiento de retina neurosensorial |
| EM: | Edema macular |
| EMA: | Agencia Europea del Medicamento |
| EPR: | Epitelio pigmentario de la retina |
| FDA: | Food and Drug Administration |
| GER: | Grupo de Estudios da Retina. Portugal |
| HemiC-OVR: | Oclusión hemicentral. de vena retiniana |
| MER: | Membrana Epirretiniana |
| MLI: | Membrana limitante interna |
| NOR: | Neurotomía óptica radial |
| NVA: | Neovascularización del ángulo |
| NVI: | Neovascularización iridiana |
| NVP: | Neovascularización papilar |
| NVR: | Neovascularización retiniana |
| ORVR: | Oclusión de rama venosa retiniana |
| OVCR: | Oclusión de vena central de la retina |
| PFC: | Panfotocoagulación retiniana |
| PRN: | Pro re nata (tratamiento a demanda) |
| SERV: | Sociedad Española de Retina y Vítreo |
| TAIV: | Acetónido de triamcinolona intravítrea |
| T&E: | Treat and Extend |

Declaración de conflicto de interés de los participantes



Los autores responsables de esta Guía de Manejo de las Oclusiones Venosas de la Retina, declaran no tener ningún interés comercial, ni económico en ninguno de los productos mencionados en el texto.

Los autores



Manejo de las oclusiones venosas de la retina

1. Epidemiología y clasificación anatómica

1.1 Epidemiología

La oclusión venosa de la retina (OVR) representa la segunda causa más frecuente de pérdida de visión por patología vascular de la retina, después de la retinopatía diabética **(1)**. Un análisis conjunto **(2)** en el que se utilizaron 15 estudios poblacionales de EEUU, Europa, Asia, y Australia demostró que por encima de los 30 años de edad, la prevalencia estandarizada por edad y género es: 0,52% para la OVR en general; 0,44% para la oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) y 0,08% para la oclusión de vena central de la retina (OVCR).

La OVR es un problema vascular retiniano que puede producir una morbilidad ocular significativa. Suele afectar a varones y a mujeres por igual y se produce fundamentalmente en personas mayores de 65 años.

1.2 Clasificación anatómica

Permite diferenciar entidades con una historia natural, pronóstico y tratamiento diferente **(3,4,5)**.

- Oclusión de vena central de la retina (OVCR): oclusión de la vena central de la retina localizada en el nervio óptico.

- Oclusión de rama venosa retiniana (ORVR):

- ORVR mayor o principal: Oclusión de rama primer orden fuera de la papila pero con afectación de ramas maculares.
- ORVR macular o menor: afectación solo de una rama macular
- ORVR periférica o secundaria: oclusión de rama venosa que no afecta a la circulación macular, frecuentemente asintomática.

- Oclusión hemicentral de vena retiniana (HemiC-OVR): Oclusión rama principal superior o inferior de vena central de retina a nivel papilar. Clásicamente incluida entre las oclusiones de rama; sin embargo, el curso clínico, pronóstico y manejo esta más próximo a la OVCR. Cuando la oclusión se produce fuera de la papila, el punto de la oclusión es visible y por la disposición anatómica de división afecta a toda la hemiretina superior o inferior se denomina oclusión hemiretiniana pero a diferencia de la hemicentral en nada se diferencia de las ORVR.

2. Fisiopatología y factores de riesgo

La formación de trombos es el factor fisiopatológico primario y la proliferación



endotelial y la reacción inflamatoria son efectos secundarios **(6)**.

- OVCR: Factores anatómicos como proximidad de arteria y vena central en lámina cribosa, localización, estrechamiento de los vasos a su paso, que puede conducir a la aparición de turbulencias y formación de trombos.
- ORVR: Cruce arteriovenoso por aplastamiento de la vena bajo la arteria (signo de Gunn) en la retinopatía esclerohipertensiva. La arteria y la vena comparten una misma adventicia y sus paredes vasculares se encuentran juntas.

2.1 Factores de riesgo (Tabla 1)

En ocasiones las oclusiones vasculares retinianas ponen de manifiesto un proceso sistémico, con un incremento de la morbilidad y mortalidad.

Factores de riesgo clásicos: hipertensión arterial (HTA) y diabetes **(7,8)**.

- Glaucoma de ángulo abierto: presente en el 40% de los pacientes con OVCR (o lo desarrollarán).
- Factor de riesgo más importante sobre todo en pacientes mayores de 60 años (asociación hasta el 64% de los casos). La HTA no controlada se asocia a recurrencia del cuadro oclusivo o a la afectación del otro ojo.

- Diabetes: probablemente no por la DM en sí sino por el incremento asociado de otros factores de riesgo cardiovascular.
- Hiperlipidemia (principal factor de riesgo en menores de 50 años), también se encuentra presente en la mitad de los pacientes de más edad.
- Hiperviscosidad sanguínea (policitemia, niveles elevados de fibrinógeno, macroglobulinemia de Waldenstrom) **(9, 10)**.
- Trombofilia (mayor predisposición a la formación de trombos), como los anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina y el anticoagulante lúpico), hiperhomocisteinemia (riesgo de enfermedad vascular, concentración dependiente, independiente del resto de factores) y sistema de anticoagulantes naturales (factor V de Leiden, proteína C, proteína S y antitrombina III) **(11)**.

Se recomienda descartar la hiperhomocisteinemia en todos los pacientes con oclusión de la vena central de la retina; niveles superiores a 11 $\mu\text{mol/l}$ aumentan el riesgo de enfermedad aterosclerótica en individuos asintomáticos y se recomiendan niveles en el rango de 9-10 $\mu\text{mol/l}$ **(12,13)** mediante complejos vitamínicos que contengan ácido fólico **(13)**.

El síndrome antifosfolípido (APS) se caracteriza por un aumento de la hipercoagulabilidad con trombosis de repetición (arterial y venosa), morbilidad en el embarazo (abortos fetales recurrentes) y alteraciones hematológicas (trombopenia y/o anemia hemolítica). El anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina son los mejor conocidos. El 29% de pacientes con APS primario presentan alteraciones oculares como tortuosidad vascular, exudados algodonosos y pequeñas oclusiones detectables mediante angiografía fluoresceínica (AGF) **(14)**.

Tabla 1. FACTORES DE RIESGO DE LAS OCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS Y NIVEL CIENTIFICO DE EVIDENCIA

| | |
|-----------------------------|------------|
| Glaucoma de ángulo abierto: | 1 |
| Hipertensión arterial: | 2 |
| Diabetes mellitus: | 2 |
| Hiperviscosidad sanguínea: | 4 |
| Hiperlipidemia: | 3 |
| Trombofilia: | 3-4 |



5 | Manejo de las oclusiones venosas de la retina

Terapia hormonal sustitutiva y anticonceptivos orales: mayor riesgo de oclusión venosa. No debe ser instaurado en mujeres con antecedentes de eventos tromboembólicos retinianos. Se discute si se debe discontinuar tras una trombosis (se suele hacer, aunque se debe valorar de manera individual en cada caso) **(15)**.

Otros procesos infrecuentes: vasculitis retiniana, enfermedad de Behçet, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener.

2.2 Papel del oftalmólogo en el estudio de los factores de riesgo sistémicos

Las oclusiones vasculares retinianas se asocian a mayor riesgo de muerte por

causa vascular cardíaca o cerebral. Es responsabilidad del oftalmólogo estudiar los principales factores de riesgo sistémicos, interpretar los resultados, y remitir al paciente al especialista adecuado (como norma general el inicio del manejo médico de los factores de riesgo se debe realizar dentro de los dos primeros meses tras el diagnóstico) **(16)**.

Los menores de 50 años normalmente presentan factores de riesgo como HTA o hiperlipidemias pero en ocasiones es imposible encontrar una causa subyacente.

En la Tabla 2 se expone un protocolo de solicitud de analíticas en las OVR.

Tabla 2. PROTOCOLO DE ANALITICA EN OCLUSIONES VASCULARES

| |
|---|
| 1. EN TODOS LOS PACIENTES |
| <ul style="list-style-type: none">• Hemograma completo• Velocidad de sedimentación• Tiempo de protrombina• TTPA• Fibrinógeno• Perfil lipídico (colesterol, VDL, HDL, triglicéridos)• Proteinograma• Glucemia• Proteína C reactiva• Urea, electrolitos, creatinina |
| 2. EN AUSENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO ANTERIORES, EN PACIENTES DE MENOS DE 50 AÑOS, O EN CASOS BILATERALES |
| <ul style="list-style-type: none">• Homocisteína en plasma• Perfil Antifosfolípido (Anticoagulante lúpico, Anticuerpo anticardiolipina, anti-β2-glicoproteína)• Antitrombina III• Proteína C funcional• Proteína S funcional• Resistencia proteína C activada (si resulta patológica confirmar con test genéticos)• Factor V de Leiden• Mutación de Protrombina |
| 3. SI EXISTE SOSPECHA DE ENFERMEDAD SISTEMICA ESPECIFICA |
| <ul style="list-style-type: none">• Enzima Convertidor de Angiotensina y placa de torax (sarcoidosis)• AutoAnticuerpos (anti DNA, ANA, ANCA,...) por colagenopatías y vasculitis• HLA (enfermedad de Behçet) |



3. Manifestaciones Clínicas

3.1 OVCR

Síntomas: Pérdida visual brusca y grave, indolora (más acusada en formas isquémicas). Pérdida de campo visual extensa.

Signos: Fase aguda: Tortuosidad y dilatación venosa, hemorragias superficiales, edema macular (EM), edema de papila y exudados algodonosos peripapilares, en los cuatro cuadrantes de la retina. Defecto pupilar aferente (formas isquémicas). *Fase crónica:* Vasos colaterales en la papila y retina, dilatación y tortuosidad venosa persistente, envasamiento venoso, estrechamiento arteriolar y anomalías maculares (EM crónico y alteraciones pigmentarias maculares). Neovascularización (15-34% formas no isquémicas; 50% formas isquémicas) (4).

3.2 ORVR

Síntomas: Pérdida visual brusca, moderada (si se afecta la mácula). El EM es la causa más común de pérdida visual crónica. Escotomas o pérdida campimétrica sectorial/altitudinal (esto último sólo en las formas isquémicas).

Signos: Fase aguda: Dilatación venosa y hemorragias retinianas superficiales en un sector bien delimitado (area de drenaje de la vena). Otros signos: EM, exudados algodonosos, estrechamiento arteriolar.

Fase crónica: Vasos colaterales, microaneurismas, alteraciones maculares crónicas: EM persistente, alteración del epitelio pigmentario de la retina (EPR), fibrosis subretiniana, membranas epirretinianas. Neovascularización papilar (NVP) o retiniana (NVR) (36% casos for-

mas isquémicas), hemorragia vítrea (5,17).

3.3 HemiC-OVR

Síntomas: Pérdida visual súbita con defecto campimétrico típicamente altitudinal (en las formas isquémicas).

Signos: Dilatación venosa y hemorragias retinianas que afectan a la hemiretina superior o inferior, afectando por igual al cuadrante nasal y temporal. Otros signos de oclusión venosa. Desde un punto de vista clínico y fisiopatológico está más próxima a la oclusión de vena central, aunque con mayor riesgo de neovascularización que ésta (18).

4. Pruebas complementarias

4.1 Angiografía fluoresceínica (AGF)

Diferencia las oclusiones venosas isquémicas de las formas no isquémicas.

Determina la extensión de la isquemia y el EM, confirma el diagnóstico en casos dudosos y diferencia las telangiectasias de los neovasos. Puede tener un cierto valor pronóstico en la recuperación de la agudeza visual en la valoración de la mácula y la presencia de isquemia macular severa con agrandamiento de la zona avascular foveal, especialmente en las formas isquémicas de OVCR. Habitualmente la AGF no se realiza en la fase aguda de las OVR por el efecto pantalla de las hemorragias. Se suele esperar de 3 a 6 meses desde la fase aguda.

4.1.1 OVCR

Diferencia formas isquémicas y no isquémicas (isquemia retiniana viene



5 | Manejo de las oclusiones venosas de la retina

definida por la presencia de 10 ó más áreas de disco (AD) de no perfusión retiniana) (17).

Signos en la AGF: : retraso en la circulación arteriovenosa (mayor en formas isquémicas), hipofluorescencia por efecto pantalla, áreas de no perfusión (formas isquémicas), tinción y rezume paredes venosas

- *OVCR no isquémica, parcial, edematosa o hiperpermeable:* 75% de los casos. Mejor pronóstico; la mayor complicación es el EM cistoide. Un tercio pueden evolucionar a formas isquémicas (20).
- *OVCR isquémica o total:* 25% de los casos. Peor pronóstico, desarrollan neovasos en el 35% de los casos (21). La principal complicación es el glaucoma neovascular: el riesgo de neovasos en iris es mayor si el área de isquemia retiniana es superior a 10 AD (22).

4.1.2. ORVR

Permite diferenciar:

- *ORVR no isquémica*
- *ORVR isquémica:* mayor riesgo de neovascularización (36% si área isquémica >5 AD) (23).

Signos AGF: retraso en el relleno venoso, hipofluorescencia por efecto pantalla (hemorragias), hipofluorescencia por no perfusión capilar (isquemia), hiper-

fluorescencia difusa en fases tardías (rezume, edema), aumento de permeabilidad y tinción de las paredes venosas.

4.1.3 HemiC-OVR

Permite diferenciar las formas no isquémicas (78% casos) (24) de las isquémicas.

Signos AGF: iguales a los descritos en ORVR afectando a dos cuadrantes (hemirretina).

4.2 Tomografía de coherencia óptica (OCT)

La Tomografía de Coherencia óptica (OCT), se ha convertido en una exploración rutinaria en el manejo de las OVR. Aporta una información tanto cualitativa como cuantitativa del EM mediante un análisis del grosor retiniano y del estudio de las distintas capas de la retina incluyendo la interfase vítreo-retiniana. Recientemente, la atención se ha centrado más en los cambios de la capa externas de la retina, y en particular, en un nuevo signo: los puntos hiperreflectivos que podría ser útiles para el pronóstico (25-30).

Debe realizarse al inicio, en el momento del diagnóstico, ya que se han establecido correlaciones entre los signos tomográficos y el pronóstico visual (25-26), y en todas las visitas de seguimiento porque permite ver la evolución, la respues-

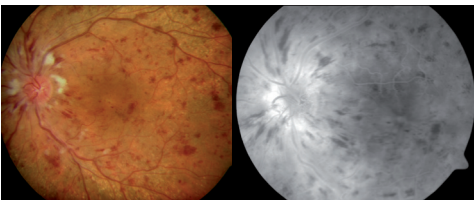


Figura 1: OVCR Edematosa.

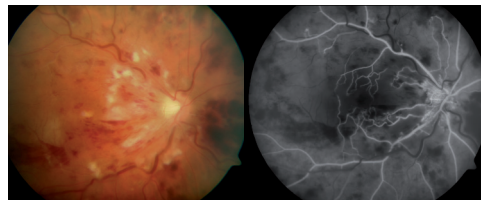


Figura 2: OVCR Isquémica.

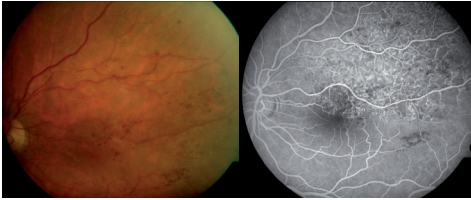


Figura 3: ORVR Edematosa.

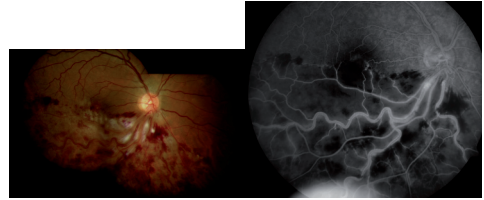


Figura 4: ORVR Isquémica.

ta al tratamiento y posibles complicaciones subsidiarias de cirugía u otras alternativas terapéuticas (27).

Las OCT de Dominio Espectral (SD-OCT) han mejorado la visualización de la morfología de la retina y da más información para explorar las capas externas de la misma (28). El pronóstico visual final es dependiente de la integridad de la membrana limitante externa y de la interfaz segmentos internos/externos (26), conocida como zona elipsoide (28).

Los puntos hiperreflectivos sobre el SD-OCT, principalmente en las capas externas, podrían ser indicativos de la existencia de una reacción inflamatoria y puede ser un marcador de actividad de la enfermedad (25-29) **Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D**. Recientemente se sugiere que se puede tratar de células de la microglia activadas lo que le podría convertir en un marcador útil para tomar decisiones sobre tratamiento o retratamiento (25) **Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D**.

En caso de enfermedad preoclusiva con hemorragias intrarretinianas y tortuosidad de los vasos de la retina, el SD-OCT puede mostrar una apariencia normal. Si la oclusión de la vena es inminente, se pueden ver parches con aumento de la reflectividad a nivel de la capa plexiforme interna con un efecto sombra. Cuando existe un componente isquémico, se hace evidente un adelgazamiento

de la capa de fibras nerviosas. Serían datos de evidencia para demostrar que el tratamiento temprano puede ser beneficioso (26).

Recientemente el uso de la Swept-Source OCT (SS-OCT) “en face” se ha postulado como un método relativamente fiable para delimitar el adelgazamiento de la retina y podría ser usado como indicador de áreas de no perfusión en la obstrucción de rama venosa retiniana. Dado que el SS-OCT es una técnica no invasiva podría ser una alternativa a las angiografías convencionales (31) **Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D**.

4.2.1. Aportaciones de la OCT en el diagnóstico de OVR.

- Caracterización del EM: aporta información cuantitativa (medida del espesor retiniano) y cualitativa (cambios morfológicos asociados a la acumulación de líquido).
- Estudio de la interfase vítreo-macular.
- Estudio de los cambios morfológicos:
 - Engrosamiento retiniano con o sin espacios quísticos (quiste único, múltiple o coalescente): medida del espesor foveal central y volumen retiniano, conservación o pérdida de la depresión foveal. Tiene un valor pronóstico y de análisis de la respuesta anatómica y funcional.



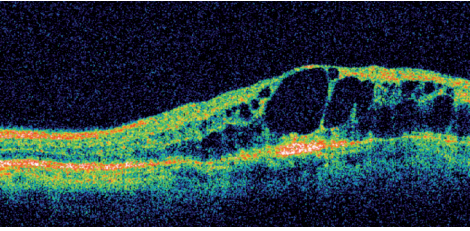


Figura 5: Formación de grandes espacios quísticos.

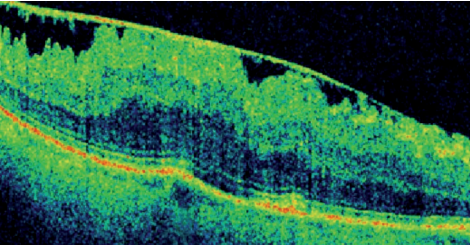


Figura 6: Presencia de membrana epirretiniana en paciente con oclusión de vena central.

- Hiperreflectividad a nivel de las hemorragias intrarretinianas con efecto sombra.
- Alteración de la depresión foveal.
- Desprendimiento de retina neurosensorial (DRNS) con líquido subretiniano (más frecuente en EM causado por oclusiones venosas que en otras patologías por el daño del epitelio pigmentario (EPR) secundario a inflamación e isquemia y el incremento del fluido intrarretiniano) **(32)**. Justifica la mala visión del paciente. Tiene un valor pronóstico visual.
- Integridad de la zona elipsoide: valor pronóstico negativo si hay disrupción.

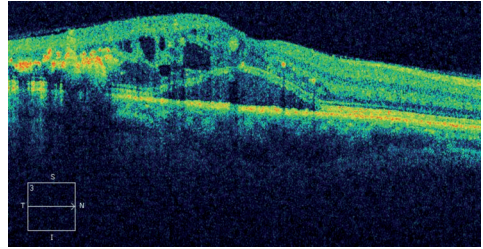
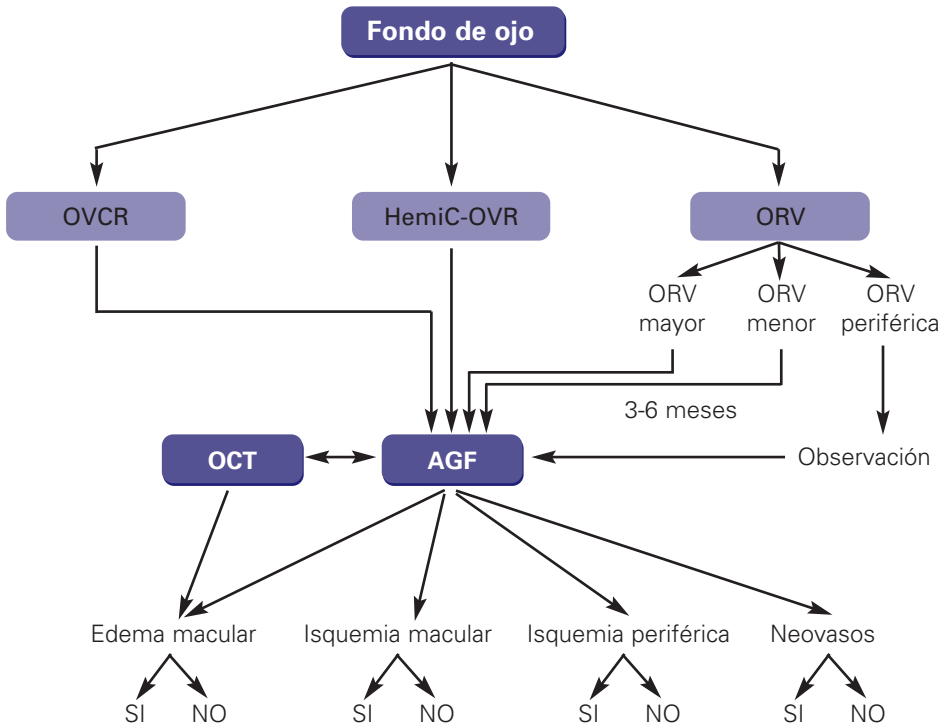


Figura 7: Desprendimiento foveal en paciente con Oclusión Venosa Retiniana.

- Alteraciones en la interfase vítreo-macular: Valor de orientación terapéutica.
- Presencia de Membrana Epirretiniana (MER) o Agujero Macular (AM) **(33)**.

4.2.2. Aportaciones de la OCT en el tratamiento de la OVR

- Seguimiento de los pacientes a través de variaciones en el espesor retiniano (valoración cuantitativa de la respuesta terapéutica).
- Evaluación secuencial de seguimiento: mejoría o empeoramiento del EM (indicación o no de retratamiento, con los cambios en agudeza visual).
- Valoración de las complicaciones asociadas (agujeros lamelares tras la rotura de un quiste, formación de una MER, AM completo, síndrome de tracción vítreo-macular).
- Ayuda a localizar las áreas de mayor engrosamiento para guiar con la AGF el tratamiento con láser.



En este algoritmo se representa la aportación del estudio de fondo de ojo, AGF y OCT.

5. Tratamiento oftalmológico de las Oclusiones Venosas de la Retina

Los objetivos del tratamiento son actuar sobre las complicaciones oftalmológicas que son causa de disminución visual y amenazan con la pérdida parcial o total de la visión y la identificación y actuación sobre factores sistémicos que pueden ser modificables.

5.1 Tratamiento de las OVCR

Se deben tratar siempre las enfermedades sistémicas asociadas cuando las haya como ya se ha comentado anteriormente. No hay evidencia de que el tratamiento precoz sobre el globo ocular modifique el pronóstico visual en los casos de OVCR establecida.

El principal problema es diferenciar entre las formas isquémicas y no isquémicas. **Nivel de evidencia 3**, grado de recomendación C-

5.1.1. OVCR isquémica

-Seguimiento: Controles mensuales para descartar neovascularización iridia-



na (NVI) o neovascularización del ángulo (NVA) **(22)**. Puede ser suficiente con revisar cada 2-3 meses, a menos que existan factores de riesgo particulares. **Nivel de evidencia 1**, *grado de recomendación A*.

PFC cuando aparezca el primer signo de NVI o NVA **(22)**. **Nivel de evidencia 1**, *grado de recomendación A*.

PFC profiláctica cuando no se puedan realizar los controles preceptivos **(34)**. **Nivel de evidencia 3**, *grado de recomendación C*

En el 90% de los casos, la regresión de los NVI/NVA se produce a los 1 ó 2 meses tras la PFC. La persistencia de los neovasos debe controlarse y se puede realizar una PFC suplementaria.

La presencia de NVP o NVR sin NVI/NVA se debe tratar mediante PFC para impedir la neovascularización del segmento anterior.

No está comprobado el efecto protector del acetónido de triamcinolona intravítreo (TAIV) sobre la neovascularización anterior. **Nivel de evidencia 4**, *grado de recomendación D*

5.1.2. OVCR no isquémica

Controles periódicos durante 3 años para detectar una conversión a isquémica por el mayor riesgo de progresión durante ese período de tiempo **(22)**.

Pronóstico razonablemente bueno si no evoluciona a forma isquémica, con una restauración de la AV en cerca del 50% (la principal causa de mala AV es el EM cistoide crónico). El pronóstico depende de la AV inicial.

-Seguimiento:

AV de 20/40 o superior: control cada 1-2 meses durante 6 meses y posteriormente anual si el proceso está estable.

AV inferior a 20/200: control mensual durante los 6 primeros meses y después bimensualmente los siguientes 6 meses (mayor grado de falta de perfusión y riesgo de desarrollar NVI/NVA).

AV entre 20/50 y 20/200: control mensual durante los primeros 6 meses (riesgo intermedio de desarrollar NVI/NVA).

Si en algún momento la AV disminuye por debajo de 20/200, será necesaria una evaluación del estado de perfusión con seguimiento mensual durante otros 6 meses **(22)**.

5.1.3. Tratamiento del glaucoma neovascular

La panfotocoagulación (PFC) retiniana puede ser beneficiosa en el tratamiento del glaucoma neovascular. **Nivel de evidencia 3**, *grado de recomendación C*.

Si el ojo es amaurótico el objetivo es mantenerlo sin dolor, habitualmente con esteroides tópicos y atropina.

Si el ojo tiene visión, se controla la presión intraocular con fármacos antiglaucomatosos o mediante procedimientos cicloablativos. **Nivel de evidencia 4**, *grado de recomendación D*

La utilización de bevacizumab intravítreo o intracamerular produce una regresión de los NVI y NVA **(35)**. Los neovasos del iris regresan más rápidamente cuando se utiliza bevacizumab en combinación con PFC que cuando se utiliza sólo PFC. Bevacizumab puede reducir la necesidad de realizar un tratamiento quirúrgico, y servir como adyuvante en la cirugía filtrante **(36,37)**. **Nivel de evidencia 3**, *grado de recomendación C*.

5.1.4. Tratamiento del EM

Es indudable que la OVCR es una patología en la que hasta hace pocos años



no existía un tratamiento que hubiese demostrado ser superior tanto desde el punto de vista anatómico como funcional, a la evolución natural de la enfermedad.

5.1.4.1 Láser

La fotocoagulación en rejilla no produce ningún beneficio y no es recomendable. En el Central Vein Occlusion Study (38) no se observaron diferencias significativas en la agudeza visual entre los ojos tratados mediante laser en rejilla y los no tratados. **Nivel de evidencia 1**, grado de recomendación A.

5.1.4.2 Corticoides

5.1.4.2.1 Acetónido de triamcinolona (fármaco fuera de indicación)

El tratamiento con TAIV puede conseguir una mejoría transitoria tanto anatómica como funcional del EM asociado a la OVCR -estudios de series de casos (39-42)- necesitándose múltiples inyecciones para mantener el efecto. En muchos pacientes no se consigue una mejoría de la agudeza visual. La dosis óptima no está del todo aclarada, pero la más utilizada es la de 4 mg (43-45). **Nivel de evidencia 4**, grado de recomendación D.

La seguridad, a largo plazo, y la eficacia de la TAIV ha sido investigada en un ensayo clínico multicéntrico denominado SCORE (Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion Study) (46-49), que compara la eficacia y seguridad de 1 mg y 4 mg de dosis de triamcinolona intravítrea sin conservantes frente a la observación en ojos con pérdida de visión asociada a EM secundario a OVCR no isquémica. Los resultados publicados hasta la fecha

concluyen que el uso de triamcinolona intravítrea es superior a la observación y que la dosis de 1 mg tiene un perfil de seguridad superior a la de la 4mg (48). **Nivel de evidencia 1**, grado de recomendación A.

Algunos autores observaron unos efectos similares al comparar las inyecciones de triamcinolona frente a bevacizumab (ambos fármacos fuera de indicación), en especial en casos sin isquemia, si bien los autores destacan los riesgos relacionados con la triamcinolona, como la hipertensión ocular y la aparición de cataratas (50-52) **Nivel de evidencia 4**, grado de recomendación D.

El tratamiento combinado mediante ranibizumab y triamcinolona no resulta superior a la monoterapia con ranibizumab en términos de mejoría visual y anatómica, si bien permite reducir el número de inyecciones necesarias para el mantenimiento de la mejoría como quedó demostrado en un estudio prospectivo randomizado realizado sobre 57 ojos (53). **Nivel de evidencia 4**, grado de recomendación D.

5.1.4.2.2 Implantes de dexametasona intravítreos

La eficacia y seguridad de los implantes de dexametasona intravítreos (Ozurdex®) ha sido evaluada en dos estudios multicéntricos, randomizados, prospectivos, con 350 µg ó 700 µg de dexametasona frente a placebo (54,55). El fármaco fue bien tolerado y se observó una mejoría significativa de la AV y OCT con ambas dosis a los 30, 60 y 90 días que no fue significativa a los 180 días. Los datos en relación al perfil de seguridad del fármaco mostraron una baja proporción de cataratas y de hipertensión ocular tras la inyec-



ción única. Los pacientes que se trataron a partir de los 6 meses mostraron una mejoría de la MAVC inferior a los que recibieron tratamiento activo desde el principio.

Estos resultados sugieren que los implantes intraoculares de liberación lenta de dexametasona pueden ser considerados como un tratamiento de primera elección en los casos de edema macular secundario a OVCR con buena perfusión. Este fármaco ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del edema macular asociado a obstrucción venosa retiniana en junio de 2009 y por la EMA en junio de 2010, comercializándose en España desde abril de 2011. **Nivel de evidencia 1**, grado de recomendación A.

Se ha observado una mejoría anatómica y funcional con buena relación con los cambios en la electroretinografía, que se atenúan a partir del tercer mes (56) y se asocian a la aparición de un efecto rebote del edema macular, con disminución de la agudeza visual que se puede revertir mediante nuevas administraciones del fármaco, por lo que la frecuencia de éstas se debe ajustar a la evolución de cada caso (57). El efecto beneficioso de este tratamiento resulta similar tanto en ojos vitrectomizados como no vitrectomizados (58). **Nivel de evidencia 3**, grado de recomendación C.

5.1.4.2.3 Implantes de flucinolona (fármaco fuera de indicación)

Se ha publicado el efecto de los implantes de flucinolona en casos de edema crónico en una serie de 24 ojos durante un periodo de 36 meses con mejorías no significativas de agudeza visual y significativas del espesor retiniano, acompañado de la aparición frecuente de hipertensión ocular y de cataratas en todos los ojos fágicos tratados (59).

Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D.

5.1.4.3 Antiangiogénicos

Antes de la publicación de los resultados de los ensayos clínicos, en varias series de casos se puso de manifiesto que el tratamiento con fármacos antiangiogénicos (anti-VEGF) intravítreos puede producir disminución del espesor macular, disminución de las hemorragias retinianas y mejoría de la AV (60-63).

5.1.4.3.1 Bevacizumab (fármaco fuera de indicación)

Varias publicaciones sugieren que la administración intravítrea de bevacizumab en los momentos iniciales de una OVCR no isquémica puede revertir el EM, las hemorragias retinianas y mejo-

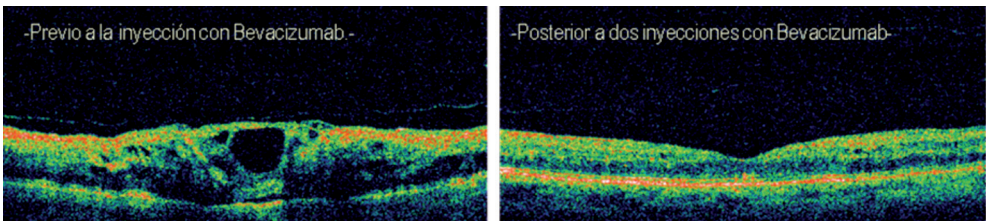


Figura 8: Paciente con edema macular secundario a oclusión de vena central. Agudeza visual con corrección 20/60. Tras dos inyecciones con Bevacizumab (Avastin®), agudeza visual con corrección 20/20 y normalización anatómica de la fovea.



rar la visión **(64)**. Sin embargo, no se puede recomendar este tratamiento basándose en la evidencia actual. **Nivel de evidencia 4**, *grado de recomendación D*.

Epstein et al. realizaron un importante estudio prospectivo randomizado sobre un total de 60 pacientes con un seguimiento de 12 meses, tratados mediante inyecciones de bevacizumab cada 6 semanas frente a inyecciones simuladas en el que demostraban la mejoría clínica en especial entre los ojos que habían recibido tratamiento desde las fases iniciales, con un buen perfil de seguridad. **(65) Nivel de evidencia 3**, *grado de recomendación C*.

Esta diferencia, favorable a aquellos casos que habían sido tratados de forma más precoz ha sido descrita también por otros autores **(66)**.

La mayoría de las series se muestran de acuerdo en la mejoría anatómica y funcional del edema tras la administración de inyecciones de bevacizumab **(67-68)** en especial en aquellos ojos que contaban con una mejor agudeza visual basal **(69)**. Sin embargo, no parece ser eficaz como tratamiento de rescate en casos en los que el tratamiento con triamcinolona ha fracasado previamente **(70)**.

Ryu ha publicado recientemente una serie retrospectiva de 44 ojos con edema macular secundario a OVCR en la que describe la aparición de complicaciones neovasculares y de glaucoma neovascular en un total de 5 de 14 ojos con isquemia, tratados mediante inyecciones de bevacizumab, concluyendo que el tratamiento puede retrasar pero no evitar la aparición de estas complicaciones **(71)**. **Nivel de evidencia 4**, *grado de recomendación D*.

5.1.4.3.2 Ranibizumab

Los resultados del estudio CRUISE **(72)**, que valora la eficacia del ranibizumab en el tratamiento del edema macular secundario a la OVCR, han puesto de manifiesto que el tratamiento mediante inyecciones intraoculares de ranibizumab es eficaz en el control del edema macular secundario a las OVCR. **Nivel de evidencia 1**, *grado de recomendación A*.

La mejoría de la agudeza visual y la reducción del espesor foveal conseguido durante los seis primeros meses de inyecciones mensuales fijas se mantuvo hasta el mes 12 cuando el tratamiento se hizo a demanda. En el grupo de inyecciones intraoculares simuladas hubo una rápida respuesta cuando se inició el tratamiento a demanda después de los seis primeros meses, aunque la mejoría de la agudeza visual fue algo inferior. Se puede concluir que ranibizumab intravítreo, que en su presentación comercial corresponde a ranibizumab 0,5 mg (Lucentis®), puede ser considerado un fármaco de primera elección para el tratamiento del edema macular secundario a OVCR.

El estudio HORIZON **(73)** fue un estudio de extensión. Durante el primer año del HORIZON (tercer año en total, contando desde el inicio de los estudios antes mencionados), los pacientes se visitaban mensualmente y durante el segundo año (cuarto año en total) se visitaban trimestralmente. La administración de ranibizumab 0,5 mg se realizaba en régimen PRN. Los resultados mostraron que el tratamiento PRN trimestral durante los primeros 12 meses del HORIZON (segundo año de tratamiento), determinó una caída gradual de MAVC. El seguimiento y las inyecciones deben individualizarse, de modo que por



término medio los pacientes con OVCR pueden necesitar un seguimiento más frecuente que cada 3 meses.

El Estudio RETAIN **(74)** fue otro estudio de extensión de 2 años de duración en pacientes que completaron los 12 meses del estudio CRUISE, y los 2 años del HORIZON. A los 4 años de seguimiento el 53,1% de los pacientes con OVCR presentaban una ganancia en la MAVC de 15 letras o más. La media de las inyecciones durante los 4 años fue de 19,2 con 4,1 en el primer año del RETAIN y 2,5 en el segundo. El 43,8% de los pacientes presentaron una resolución completa del EM, entendiendo como tal la ausencia de fluido intrarretiniano tras al menos 6 meses de la última inyección de ranibizumab.

Los resultados a largo plazo en pacientes con OVCR tratados con ranibizumab son excelentes, aunque la mitad de los pacientes sigue requiriendo inyecciones ocasionales tras cuatro años de seguimiento.

Los resultados para OVCR son peores que los de ORVR (véase más adelante).

Ranibizumab ha sido aprobado por la FDA y por la EMA para el tratamiento del edema macular asociado a OVCR y ORVR.

Brown publicó un estudio prospectivo en el que observó la mejoría clínica de los pacientes tratados, que no evita el riesgo de complicaciones neovasculares, sino que tan solo las retrasa **(75)**.

5.1.4.3.3 Aflibercept

La eficacia y seguridad del aflibercept en pacientes con edema macular secundario a OVCR ha sido evaluada en dos estudios de fase 3 muy similares en su diseño (COPERNICUS y GALILEO) **(76-**

80). **Nivel de evidencia 1**, grado de recomendación A.

A las 52 semanas, un 55,3% de los pacientes tratados con aflibercept ganaban > 15 letras del ETDRS desde la visita basal con una media de 16,2 letras de ganancia, frente a un 30,1% de los pacientes que habían recibido inyecciones simuladas, en los que se observó una ganancia media de 3,8 letras **(76)**.

A las 100 semanas, un 49,1% de los pacientes tratados con aflibercept ganaban > 15 letras del ETDRS desde la visita basal con una media de 13,0 letras de ganancia, frente a un 23,3% de los pacientes que habían recibido inyecciones simuladas, en los que se observó una ganancia media de 1,5 letras **(77)**.

GALILEO **(76,77)** y COPERNICUS **(78,79,80)** demostraron que aflibercept después de la fase inicial de dosificación mensual, mantiene la eficacia más allá de 52 semanas, incluso con intervalos de tratamiento prolongados. Aflibercept intravítrea fue generalmente bien tolerado. Los acontecimientos adversos oculares más comunes fueron las que típicamente se asocian con inyecciones intravítreas y la enfermedad subyacente.

Aflibercept fue aprobado por la FDA para el tratamiento del edema macular secundario a OVCR en septiembre de 2012 y por la EMA en agosto de 2013.

Tratamientos experimentales (actualmente en desuso)

La anastomosis coriorretiniana inducida por láser **(81)** es un tratamiento experimental cuyos resultados no han mostrado un claro beneficio. Además se han descrito varias complicaciones asociadas a este procedimiento como son la neovascularización coroidea **(82)**, la



tracción y la fibrosis retiniana y subretiniana **(83)** y el hemovítreo **(84)**.

5.2 Tratamiento de las ORVR

Al igual que en las OVCR, se deben tratar siempre las enfermedades sistémicas asociadas.

El EM y la NVR o NVP son las dos principales complicaciones de la ORVR susceptibles de tratamiento.

La neovascularización tiene lugar en el 36% de los ojos con áreas de no perfusión >5 DP y en el 62% de los ojos con >10 DP **(85,86)**.

5.2.1 Tratamiento de la neovascularización

La neovascularización se produce sólo cuando existe un cierre de los capilares de al menos un cuadrante. Suele tener lugar en los seis meses siguientes a la oclusión.

La NVR y la NVP son indicación de realizar fotocoagulación en el área de retina isquémica (fotocoagulación sectorial) **(85,87)**. **Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A.** La fotocoagulación se debe realizar una vez que se haya producido la neovascularización y no de forma profiláctica **(85,87)**.

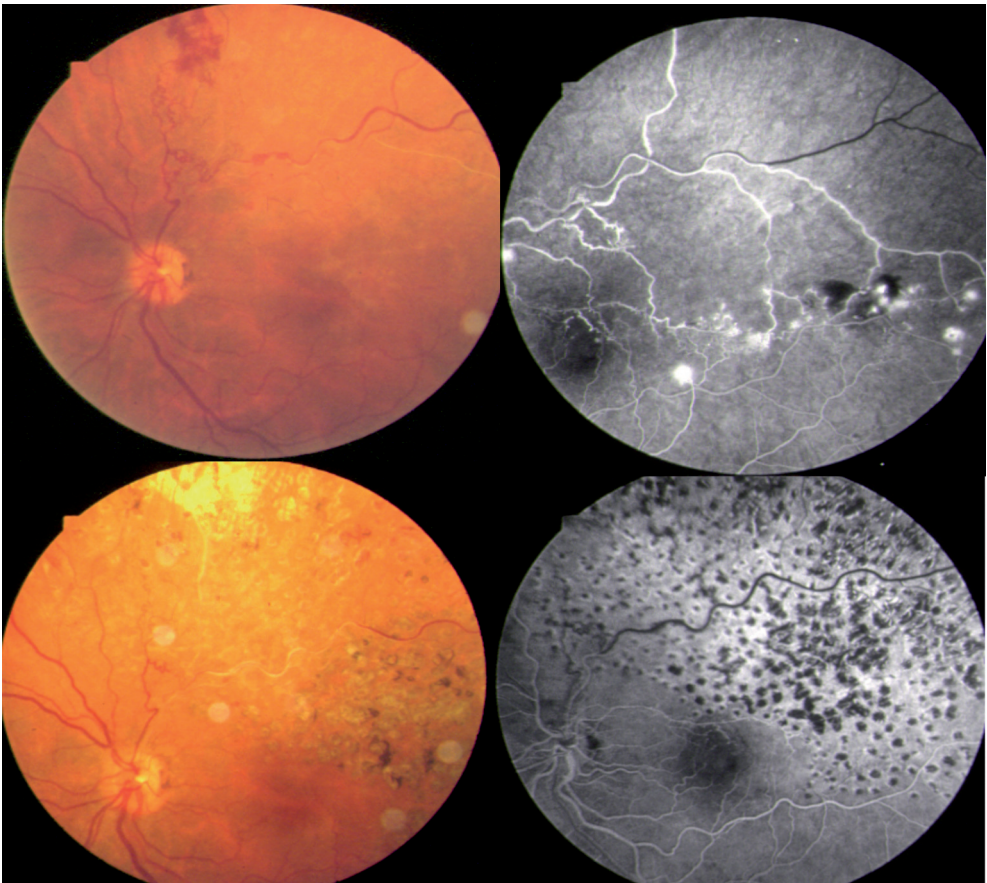


Figura 9: ORVR Isquémica con neovasos (arriba) y regresión tras fotocoagulación sectorial (abajo).



Seguimiento: cada 3-4 meses en los pacientes que presentan isquemia en uno o más cuadrantes.

5.2.2. Tratamiento del edema macular

5.2.2.1. Láser

Fotocoagulación en rejilla en el área de difusión capilar, después de un periodo de 3 a 6 meses del inicio de la enfermedad y cuando ya se haya reabsorbido la mayor parte del componente hemorrágico, es beneficioso **(87-89)**. **Nivel de evidencia 1**, grado de recomendación A

Si la visión se reduce a 20/40 o peor, se esperan de 3 a 6 meses para que el componente hemorrágico se haya aclarado. Se recomienda fotocoagulación macular en rejilla cuando la pérdida de visión es de 20/40 o peor sin mejoría y es debida a un EM con buena perfusión macular **(88)**. Si se debe a una falta de perfusión macular no se recomienda el tratamiento con láser **(88)**.

Revisiones: La primera a los tres meses de la oclusión, y las siguientes a intervalos de 3 a 6 meses, dependiendo de las posibles complicaciones y de si fueron o no tratados.

Pronóstico: Entre un tercio y la mitad de los pacientes con ORVR recuperan la visión a 20/40 o mejor sin tratamiento. Los pacientes con disminución de visión secundaria a EM superior a un año tienen muchas menos probabilidades de recuperar la visión.

El edema macular es una de las causas más importantes de pérdida visual en pacientes con oclusión de rama venosa. En 1984 el Branch Vein Occlusion Study (BVOS) demostró la eficacia de la fotocoagulación con rejilla macular en estos casos. Sin embargo, los antiangiogénicos han mostrado ser superiores al tratamiento con láser convencional (90). Recientemente, se ha propuesto utilizar estrategias de láser subumbral, a pesar de que no hay suficiente evidencia científica, se ha visto que podría ser útil al mantener la integridad de los fotorreceptores, ya que actúa selectivamente en el epitelio pigmentario retiniano produciendo mínimo daño en la retina neurosensorial y la coroides **(91,92)**.

Entre las estrategias que nos permiten conseguir un tratamiento subumbral se encuentran el micropulso con láser diodo y el láser Pascal con Endpoint Management. Aunque estos tratamientos son prometedores, como se ha visto

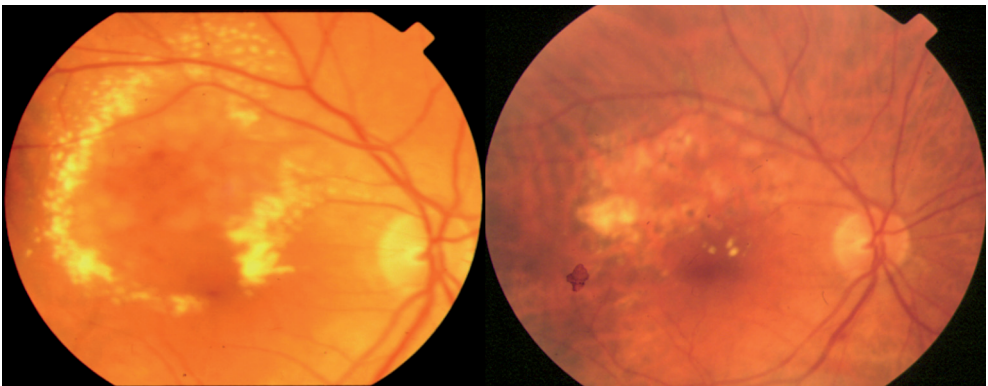


Figura 10: ORVR edematosa antes y después de fotocoagulación en rejilla.



en el edema macular diabético (93) se necesita realizar ensayos clínicos para valorar su eficacia ya que se carece de evidencia científica en el momento actual.

5.2.2.2. Corticoides intravítreos:

5.2.2.2.1 Acetónido de Triamcinolona (fármaco fuera de indicación).

Complicaciones: aumento de la presión intraocular y formación de cataratas. La seguridad, a largo plazo y la eficacia de la TAIV ha sido investigada en el SCORE (47,97), (eficacia y seguridad de 1 mg y 4 mg de dosis de triamcinolona intravítrea libre de conservantes frente al tratamiento estándar -fotocoagulación en rejilla- en ojos con pérdida de visión asociada a EM secundario a ORVR). No hubo diferencias en la AV a los 12 meses pero la tasa de acontecimientos adversos (presión intraocular elevada y catarata) fue superior en el grupo 4 mg. El estudio SCORE 3 demostró en el 2009, que sólo el 29% de los ojos tratados con fotocoagulación ganaban ≥ 15 letras de agudeza visual después de un año de seguimiento y cerca del 50% tenían espesor foveal central \geq de 250 micras.

El tratamiento intravítreo con triamcinolona permite una mejoría anatómica y funcional del edema macular secundario a la ORVR, y ofrece las ventajas de un precio reducido con un buen perfil de seguridad sistémica, y una mayor duración del efecto cuando se combina con fotocoagulación en rejilla (98) si bien presenta un riesgo de aparición de cataratas e hipertensión ocular secundaria próximo al 20% de los casos (99,100). Estos resultados visuales y anatómicos se mantienen durante un periodo de tres meses, con empeoramiento anatómico y funcional a los 6 meses de la

inyección (101). Sin embargo, un estudio prospectivo randomizado publicado por Higashiyama et al. mostraba mejores resultados tras el tratamiento con bevacizumab frente a las inyecciones de triamcinolona (102).

La combinación de triamcinolona con bevacizumab (ambos fármacos) fuera de indicación ofrece unos resultados superiores a los de bevacizumab en monoterapia y muy superiores a los de la monoterapia con triamcinolona a un plazo de 24 meses (103,104). Sin embargo, otros autores no hallan diferencias al cabo de 1 año de tratamiento y la inyección de triamcinolona en monoterapia puede resultar superior en términos de mejoría visual en pacientes sin isquemia (105).

Todos estas publicaciones hacen referencia a pequeñas series de estudio y con fármacos fuera de indicación. **Nivel de evidencia 4**, grado de recomendación D.

Las inyecciones perioculares de acetónido de triamcinolona (106,107) presentan una eficacia mucho menor que cuando el fármaco se administra por vía intraocular (107). **Nivel de evidencia 4**, grado de recomendación D.

5.2.2.2.2 Implantes de dexametasona intravítreos

Los implantes de dexametasona intravítreos (Ozurdex®) han sido evaluados en el estudio GENEVA (54) publicados en el año 2010. Se observó una mejoría significativa de la AV a los 30, 60 y 90 días, que desapareció a los 180 días del tratamiento. Los cambios en el grosor macular con OCT, fueron significativos a los 90 días del estudio y dejaron de serlo a los 180 días.

Un análisis más reciente de los resultados del GENEVA han demostrado que el



tratamiento precoz del edema macular secundario a ORVR es más efectivo que el tratamiento tardío **(26,108)**. El implante intravítreo pierde eficacia a los seis meses pero vuelve a mejorar con una nueva inyección después de este período. Este fármaco (Ozurdex®) ha sido aprobado por las agencias americana (FDA) y europea del medicamento (EMA) para el tratamiento de las OVR.

Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A.

Un estudio piloto prospectivo comparando la eficacia y la necesidad de reinyección a los 4 meses en pacientes con edema macular secundario a ORV tratados mediante inyecciones mensuales de bevacizumab e implantes de dexametasona no mostró diferencias funcionales entre ambos procedimientos **(109)**. El intervalo ideal entre inyecciones de dexametasona tiende a encontrarse próximo a los 4 meses **(110,111)**, si bien se puede alargar mediante la asociación de fotocoagulación en rejilla **(112)**. **Nivel de evidencia 4**, grado de recomendación D.

Los implantes de dexametasona permiten una mejoría funcional y anatómica en ojos previamente tratados con fármacos antiangiogénicos con respuesta incompleta **(113)**. **Nivel de evidencia 4**, grado de recomendación D.

El tratamiento secuencial combinado mediante inyecciones de ranibizumab e implantes de dexametasona resulta superior a la monoterapia con dexametasona **(114)**. **Nivel de evidencia 4**, grado de recomendación D.

El tratamiento combinado con bevacizumab también resulta superior a la monoterapia con bevacizumab **(115,116)** y a la monoterapia con dexametasona **(117)**. **Nivel de evidencia 4**, grado de recomendación D.

5.2.2.3. Inyecciones de fármacos antiangiogénicos:

5.2.2.3.1 Bevacizumab (fármaco fuera de indicación)

Evidencia basada en series de casos **(63,118-135)**. Son necesarias múltiples inyecciones para mantener el efecto. La pauta más común de tratamiento es realizar dos o tres inyecciones durante los 5-6 primeros meses **(63,118)**. Son necesarios estudios controlados y randomizados para evaluar, a más largo plazo, la eficacia y la seguridad de las inyecciones intravítreas de bevacizumab. Actualmente no se pueden hacer recomendaciones para la utilización del bevacizumab. **Nivel de evidencia 4**, grado de recomendación D.

La doble condición de tratamiento fuera de ficha técnica y de su menor precio hace que los trabajos publicados referentes al tratamiento del edema macular con bevacizumab sean muy abundantes. Tsagkatakaki et al. **(118)** y Hikichi et al. **(119)** publicaron unos resultados satisfactorios al cabo de dos años de tratamiento en unas series de 35 y 105 ojos respectivamente, con mejoría anatómica y funcional. Estos resultados beneficiosos se repiten en otras series, como la publicada por Rush et al. en un tratamiento en pauta "treat and extend" quienes remarcan además el menor costo de este tratamiento con un menor número de visitas frente al tratamiento en la pauta convencional con ranibizumab derivado de los estudios en fase 3 con ranibizumab, **(120)** si bien las recurrencias del edema aparecen hasta en un 70% de los casos, haciendo necesaria la repetición del tratamiento **(121,122)**.

Los buenos resultados funcionales observados contrastan con los resultados observados por Feucht et al., quie-



nes observaron un crecimiento de la zona avascular foveal tras en tratamiento antiangiogénico **(123)**.

El tratamiento combinado mediante bevacizumab y fotocoagulación en rejilla no parece aportar beneficios frente a la monoterapia con bevacizumab, [17] **(124-125)** aunque puede reducir la frecuencia de los tratamientos **(126)** **Nivel de evidencia 4**, *grado de recomendación D*.

Ahn et al. compararon el tratamiento con bevacizumab en pauta PRN frente a una dosis de inducción de 3 inyecciones seguida de PRN sin observar diferencias entre ambos grupos **(127)**.

Se ha postulado el tratamiento combinado mediante bevacizumab y bromfenaco en un ensayo de casos-control sobre 48 ojos, que sugiere una reducción en el número de inyecciones en los pacientes tratados mediante terapia combinada, sin diferencias en el resultado visual **(128)** **Nivel de evidencia 4**, *grado de recomendación D*.

Pese a que el tratamiento con ranibizumab permite una mejoría visual más rápida que con bevacizumab **(129)**, ambos tratamientos antiangiogénicos ofrecen unos resultados muy similares, sin que el paso de un tratamiento a otro produzca diferencias en el resultado **(130)**. Algunas series refieren un menor número de inyecciones entre los ojos tratados con bevacizumab **(131)**. **Nivel de evidencia 4**, *grado de recomendación D*.

5.2.2.3.2 Ranibizumab

Los resultados del ensayo BRAVO (135), revelan una ganancia estadísticamente significativa en la visión de los pacientes tras un seguimiento de 12 meses. **Nivel de evidencia 1**, *grado de recomendación A*. Este trabajo pone en

evidencia que la terapia de las ORVR con ranibizumab a dosis fijas durante los seis primeros meses y después a demanda es mejor que la observación durante los seis primeros meses.

El estudio HORIZON (73) incluyó los pacientes que habían participado anteriormente en el estudio BRAVO. Durante el primer año del HORIZON (tercer año en total, contando desde el inicio de los estudios antes mencionados), los pacientes se visitaban mensualmente y durante el segundo año (cuarto año en total) se visitaban trimestralmente. La administración de ranibizumab 0,5 mg se realizaba en régimen PRN y podía asociarse tratamiento con láser a criterio del investigador. Las visitas trimestrales o con mayor frecuencia, podrían ser la causa de la caída gradual de MAVC observada.

El estudio RETAIN (74), fue un estudio de extensión de 2 años de duración en pacientes que completaron los 12 meses del estudio BRAVO y los 2 años del HORIZON. La media de inyecciones durante los 4 años fue de 14,8 con 2,4 en el primer año del RETAIN y 1,8 en el segundo año, que como cabía esperar eran más bajas que en los pacientes con OVCR. Los resultados a largo plazo tanto en pacientes con ORVR como con OVCR tratados con ranibizumab son excelentes, aunque la mitad de los pacientes sigue requiriendo inyecciones ocasionales tras cuatro años de seguimiento. El 80% de los pacientes con ORVR mantienen una MAVC $\geq 0,5$ tras 4 años de seguimiento, y mientras el 50% presentan resolución del edema, la otra mitad continua precisando reinyecciones con una media de 3 por año. Los resultados para OVCR son peores, ya que el 56% de ellos siguen requiriendo reinyecciones frecuentes, y tienen un potencial visual reducido y un pronósti-



5 | Manejo de las oclusiones venosas de la retina

co incierto, ya que solo el 25% de ellos alcanzan una MAVC final $\geq 0,5$ a los 4 años.

Ranibizumab (Lucentis®) está aprobado por la FDA para el tratamiento del edema macular asociado a OVCR y ORVR y en mayo de 2011 fue aprobado para este uso por la EMA.

Se han publicado series que describen los resultados con ranibizumab en el tratamiento de oclusiones de rama y de vena central de la retina (136). La eficacia del tratamiento combinado mediante ranibizumab y rejilla láser en las ORVR es discutida. Se han observado resultados favorables a la monoterapia con ranibizumab, en los que el tratamiento combinado de ranibizumab con rejilla láser no mejoraba el resultado anatóni-

co ni funcional frente a la monoterapia con ranibizumab (137), a diferencia de otros autores para quienes es preferible el tratamiento combinado (138). Los cambios en la microperimetría en pacientes con edema macular secundario a ORVR tratados con ranibizumab, muestran una mejoría funcional que se sumaba a la ganancia visual y a la reducción del edema macular (139).

No se han descrito diferencias entre el resultado final tras el tratamiento mensual pautado y el régimen PRN (140), y los resultados son superiores a los obtenidos cuando se suspende el tratamiento (141). La eficacia y seguridad del tratamiento con ranibizumab resulta satisfactoria, así como los resultados a largo plazo (142-144).

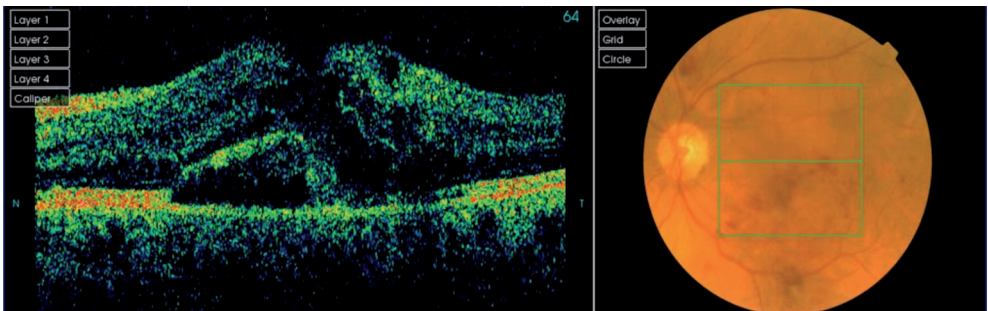


Figura 11: Oclusión de rama con edema macular. Agudeza visual con corrección 20/30.

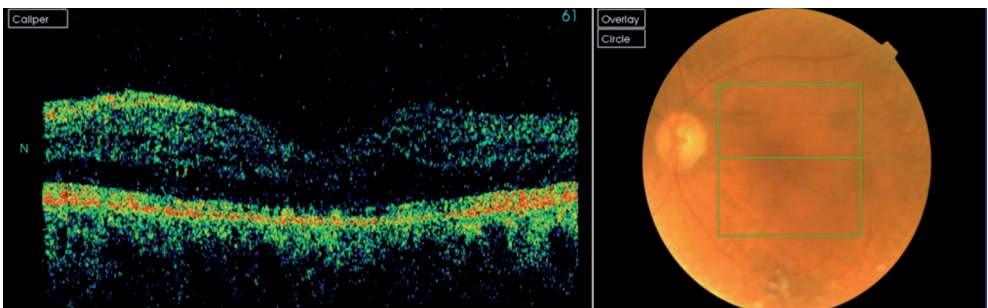


Figura 12: Mismo paciente que el caso anterior. Tras dos inyecciones intravítreas de Ranibizumab (Lucentis®), cuatro meses más tarde presenta agudeza visual con corrección de 20/20.



5.2.2.3.3 Aflibercept

El 6 de octubre de 2014 la FDA aprobó el uso de aflibercept (Eylea®) en la ORVR fundamentada en los resultados del estudio VIBRANT (145), estudio de fase 3, doble ciego, randomizado y controlado. **Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A.**

En este estudio se comparó el tratamiento con 2 mg de aflibercept cada 4 semanas frente a grupo control que recibía tratamiento con láser. Los pacientes tratados con aflibercept consiguieron una ganancia media de 17,0 letras frente a las 6,9 letras del grupo control a la semana 24. Se comprobó que el régimen de inyección cada 8 semanas, después de 24 semanas de tratamiento cada 4 semanas mantiene la ganancia de letras hasta el final del estudio (semana 52).

5.3. Tratamiento de la HemiC-OVR

Similar al descrito para la ORVR con dos salvedades:

- El riesgo de rubeosis es mayor en la oclusión venosa hemicentral de tipo isquémico que en la ORVR pero menor que en la OVCR (146).
- El riesgo de NVP es más alto en la HemiC-OVR que en la OVCR isquémica o en la ORVR (16).

6. Tratamiento quirúrgico de las OVR

6.1 OVCR

6.1.1 Neurotomía Óptica Radial (NOR)

Principio: Se basa en el concepto de "síndrome compartimental neuro-vascular".

Objetivo: descomprimir el compartimento escleral externo (espacio escleral, lámina cribosa, nervio óptico, arteria y vena central de la retina) (147,148).

Procedimiento: vitrectomía pars plana, extracción de la hialoides posterior, realización de una incisión radial única en el lado nasal de la papila hasta el centro de la lámina cribosa., previo estudio AGF para valorar el lugar libre de grandes vasos.

Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C (149).

La mejoría de la agudeza visual después de una NOR se cree que es debida a una más rápida resolución de un EM en OVCR estimulando la formación de vascularización colateral (optico-ciliares) y la consecuente mejoría del flujo sanguíneo (148). No hay evidencia que apoye el mecanismo de incremento del flujo vascular retiniano (150).

Los resultados anatómicos y visuales de la NOR en las distintas series (148-151) parecen ser mejores a largo plazo (152,153) que la historia natural de la enfermedad (19).

La terapia combinada de NOR con triamcinolona intravítrea (149,150,154) no parece presentar diferencias estadísticamente significativa con la NOR aislada.

Complicaciones potenciales: hemorragias intraoperatorias, laceración de la arteria o vena central de la retina, perforación del globo ocular, desprendimiento de retina, defectos del campo visual.

6.1.2. Vitrectomía con o sin pelado de la membrana limitante interna (MLI).

Principio: El mecanismo de acción es desconocido. Se ha planteado una posible hipótesis, que explica esta



mejoría por un aumento de suministro de oxígeno a la retina isquémica **(155)**. Otra teoría defiende que la vitrectomía libera la tracción de la superficie retiniana **(156,157)**. En cuanto al pelado de la membrana limitante interna, la tracción resultante de las fibras vítreas sobre las células de Müller incrementaría el riesgo de EM quístico **(158)**. **Nivel de evidencia 3**, *grado de recomendación C*.

6.2 ORVR.

Adventiciotomía del cruce arteriovenoso.

Principio: Se cree que la ORVR ocurre en el cruce arteriovenoso, donde arteria y vena comparten una adventicia común **(159)**; la HTA y la arteriosclerosis comprimen la vena, lo que da lugar a la aparición de turbulencias, lesión del endotelio vascular y secundariamente la formación de un trombo. **Nivel de evidencia 3**, *grado de recomendación C*.

El mecanismo de acción es descomprimir el cruce arteriovenoso **(160)**.

Procedimiento: vitrectomía pars plana, desprendimiento de la hialoides posterior alrededor del nervio óptico y de la retina posterior, incisión en la retina interna, a aproximadamente 100 a 500 µm del cruce arteriovenoso que se extiende paralela a la arteriola retiniana hasta alcanzar la adventicia común, en cuyo punto se separan los vasos **(161,162)**.

El éxito de la adventiciotomía se puede atribuir en parte a la vitrectomía que se realiza al mismo tiempo **(163,164)**.

Complicaciones potenciales: Cataratas, defectos en la capa de fibras nerviosas, hemorragia, desgarros retinianos, desprendimiento de retina, gliosis postoperatoria. Se trata de un procedimiento

difícil de realizar. La sección de la adventicia requiere cirugía bimanual.

No existe ningún estudio amplio, randomizado y controlado que defienda el uso de la adventiciotomía en el tratamiento del EM secundario a ORVR, aunque es un procedimiento a considerar especialmente en los casos de corta evolución.

6.3 Anticoagulación local

Objetivo: empleo de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios encaminado a la disolución del trombo a nivel de la lamina cribosa y a la prevención de nuevos trombos para restaurar el flujo hemático y mejorar la agudeza visual **(165)**. Se ha empleado RTPA por vía sistémica **(166)**, RTPA intravítrea **(167)** o mediante cateterización de la arteria oftálmica con uroquinasa **(168)**. **Nivel de evidencia 3**, *grado de recomendación C*.

El efecto de la RTPA es mayor en trombos inmaduros pero menos efectivo en trombos maduros de larga evolución como es el caso de la OVCR **(169)**.

Los tratamientos anticoagulantes tales como la aspirina, heparina o trombolíticos intravenosos no han demostrado suficiente eficacia.

7. Tratamiento médico de las OVR

Como ya se ha comentado anteriormente, es responsabilidad del oftalmólogo cuando hace el diagnóstico de OVR, estudiar los principales factores de riesgo sistémico (Tabla 1), solicitar la analítica correspondiente (Tabla 2), interpretar sus resultados y remitir al paciente al especialista para que inicie el tratamiento, si fuese necesario, con



el objetivo de prevenir daños sistémicos asociados, la recurrencia de otra oclusión venosa y particularmente en el segundo ojo.

Los anticoagulantes, la heparina, no han demostrado ser eficaces. Lo mismo ocurre con los agentes fibrinolíticos como la estreptokinasa o el activador del plasminógeno tisular. Los fármacos antiagregantes como la aspirina o las prostaciclina, aunque parecería lógico que tuviesen un efecto beneficioso, éste no ha podido ser demostrado con **niveles de evidencia 3**, lo mismo ocurre con la hemodilución.

Se ha demostrado que las OVR están asociadas con un aumento de causas vasculares de muerte (cardiaca y cerebral) **(170)**. Por ello es importante el uso de fármacos antihipertensivos para controlar la tensión arterial en los pacientes con OVR que presenten una hipertensión arterial como enfermedad de base, así como el uso de estatinas si fuese necesario, y seguir las indicaciones de las Guías Europeas para el control y tratamiento de la Hipertensión Arterial.

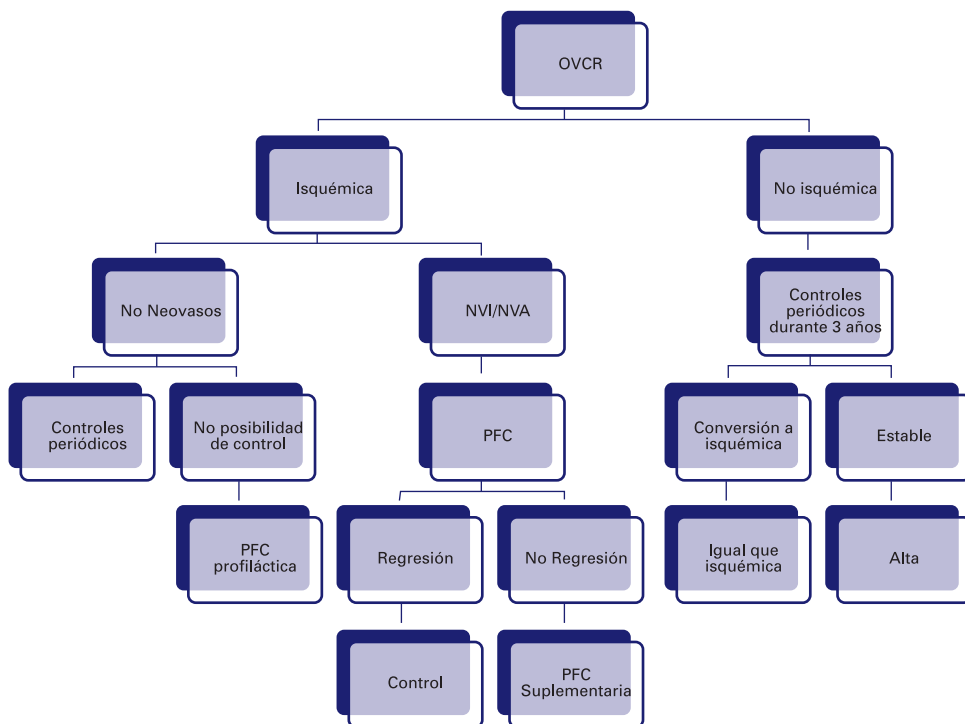
La recurrencia de la OVR en el ojo afectado o su aparición en el adelfo puede darse hasta en el 15% de los pacientes, por lo que el control de los factores de riesgo cardiovascular subyacentes es importantísimo para reducir este porcentaje con un grado de recomendación **C (24)**.

En las personas por debajo de los 50 años, la OVCR suele ser mas benigna en mayor número de casos, aunque todavía hay un 15-20% que desarrollan pérdida importante de visión y complicaciones neovasculares, y aunque se ha indicado que la corticoterapia sistémica podría mejorar el pronóstico de este grupo, no hay evidencia científica para recomendarla. La píldora anticonceptiva es un antecedente frecuente y debe ser contraindicada en estos pacientes. Se deben también identificar enfermedades inflamatorias y enviar al especialista. Y en este grupo de edad con ORVR suele haber hipertensión arterial y/o hiperlipidemia como enfermedad sistémica subyacente mas frecuente, la cual debe ser tratada adecuadamente.



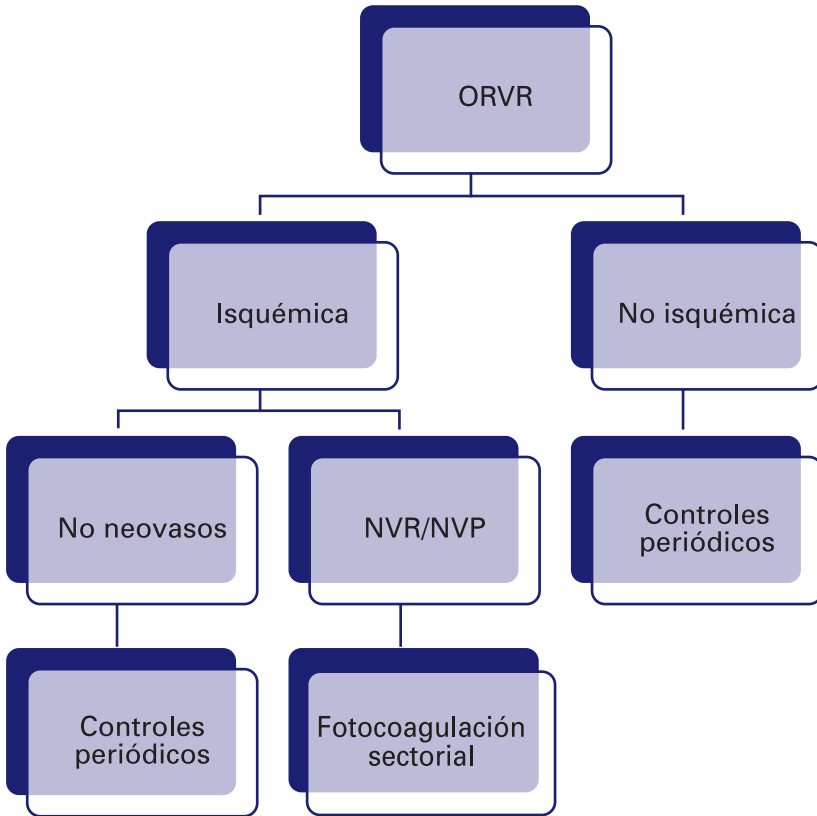
Algoritmos de manejo de las Oclusiones Venosas de la Retina

1. Algoritmo de manejo de la OVCR

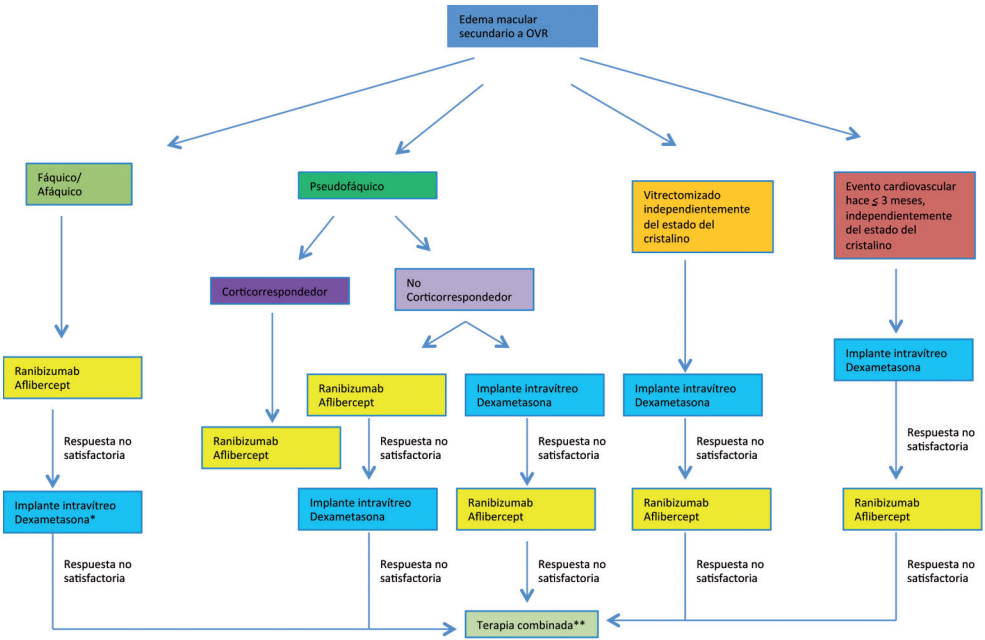




2. Algoritmo de manejo de la ORVR



3. Algoritmo del manejo del EM asociado a una obstrucción venosa retiniana



Notas:

* No en pacientes afáquicos.

** Terapia combinada: En caso de que la respuesta no fuese satisfactoria puede utilizarse una terapia combinada usando las armas terapéuticas anteriormente mencionadas. La fotocoagulación en rejilla quedaría actualmente como una alternativa cuando, en los casos de ORVR, hay edema persistente después de varios tratamientos con los fármacos antes mencionados.



Algoritmo de tratamiento del edema macular secundario a las oclusiones venosas retinianas (OVR)

Las inyecciones intravítreas de ranibizumab (Lucentis®) o de aflibercept (Eylea®) y los implantes intravítreos de dexametasona (Ozurdex®), en monoterapia o en terapia combinada, pueden ser utilizados como arma terapéutica para el tratamiento del edema macular secundario a las oclusiones venosas retinianas (OVR) tanto en los casos de OVCR como de ORVR.

La fotocoagulación en rejilla no está recomendada en los caso de edema macular secundario a OVCR pero podría ser utilizada en los casos de edema macular secundario a ORVR.

En caso de que la respuesta no fuese satisfactoria puede utilizarse una terapia combinada usando las armas terapéuticas anteriormente mencionadas.

Lucentis®, Eylea® y Ozurdex® son los únicos fármacos actualmente aprobados por la agencia europea del medicamento (EMA) para su utilización en esta patología. Bevacizumab (Avastin®) o TAIV son fármacos fuera de indicación.

Basándose en la evidencia científica y en los aspectos médico-legales y teniendo en cuenta los beneficios proporcionados por cada arma terapéutica, así como en sus posibles efectos secundarios se ha construido un algoritmo de tratamiento en el que se tiene en cuenta las características individuales de cada paciente.

En primer lugar, hay que tener en cuenta que los principales efectos secundarios de los implantes intravítreos de dexametasona son la producción de cataratas y el aumento de la presión intraocular y que este fármaco está contraindicado en pacientes corticorrespon-

dedores (aumento de la presión intraocular en respuesta a la administración de un corticoide) y en pacientes afáquicos (riesgo de que el implante migre a la cámara anterior).

En segundo lugar, hay que tener en cuenta que se ha sugerido que en pacientes vitrectomizados el aclaramiento de los fármacos antiangiogénicos es mayor. Aunque recientemente se ha publicado un estudio realizado en animales de experimentación (171) y otro en pacientes con degeneración macular asociada a la edad (172), en los cuales se concluía que las propiedades farmacocinéticas y la efectividad de ranibizumab en ojos vitrectomizados es similar a la que ocurre en ojos no vitrectomizados (Nivel de evidencia 3, grado de recomendación 3).

En tercer lugar, también se ha tenido en cuenta que existe un mayor riesgo de que se produzca un acontecimiento adverso sistémico en pacientes tratados con fármacos antiangiogénicos y que han padecido un evento cardiovascular hace menos de tres meses.

Por todo lo anteriormente expuesto, se ha tenido en cuenta si los pacientes son fáquicos, afáquicos o pseudofáquicos, si presentan una historia de corticorrespuesta, si están vitrectomizados y si han padecido un acontecimiento cardiovascular adverso hace menos de tres meses.

De tal modo que:

- 1- En los pacientes fáquicos o afáquicos los fármacos antiangiogénicos aprobados (ranibizumab y aflibercept) representan la primera línea de tratamiento.
- 2- En los pacientes pseudofáquicos, habrá que tener en cuenta si son o no corticorrespondedores, de modo



que si no son corticorrespondedores la primera línea de tratamiento puede ser, a criterio del facultativo, el implante intravítreo de dexametasona o uno de los fármacos antiangiogénicos aprobados.

- 3- En los pacientes vitrectomizados, independientemente del estado del cristalino, el implante intravítreo de dexametasona será el fármaco de primera elección.
- 4- En los pacientes que hayan padecido un acontecimiento cardiovascular adverso hace menos de 3 meses, independientemente del estado del cristalino, en principio el fármaco que se debe de usar en primer lugar es el implante intravítreo de dexametasona. En este sentido cabe destacar que ranibizumab, al contrario de lo que ocurre con el aflibercept y bevacizumab, no contiene en su estructura molecular el fragmento Fc (solo contiene el fragmento Fab) y por lo tanto no se une a los receptores para Fc (RnFc) y no atraviesa la barrera hematorretiniana **(173)**.

Recientemente se ha publicado además que los niveles de VEGF en plasma tras la administración intravítrea de ranibizumab son similares los pacientes que no han recibido tratamiento **(174-176)**, mientras que se encuentran disminuidos en los pacientes que han recibido aflibercept intravítreo **(174-176)** o bevacizumab **(175-176)**. Estas publicaciones parecen indicar que ranibizumab es el fármaco antiangiogénico más seguro para su utilización en pacientes que hayan padecido un acontecimiento cardiovascular adverso hace menos de 3 meses (Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C).

La fotocoagulación en rejilla quedaría actualmente como una alternativa cuando, en los casos de ORVR, hay edema persistente después de varios tratamientos con los fármacos antes mencionados.

En caso de respuesta insuficiente o no satisfactoria puede emplearse una terapia combinada utilizando los fármacos antiangiogénicos, el implante intravítreo de dexametasona o la fotocoagulación en rejilla (esta solo en los casos de ORVR).

Hasta hace poco, basándose en los criterios del estudio BVOS Study Group (85), en los casos de ORVR se tomaba como referencia una agudeza visual inferior o igual a 20/40 para iniciar el tratamiento. Actualmente la tendencia es hablar de disminución de agudeza visual sintomática para iniciar el tratamiento tanto en OVCR como en ORVR **(26)**.

También, hasta hace poco, en los casos de isquemia macular se desaconsejaba realizar tratamiento alguno para el edema macular. Actualmente se considera que la isquemia macular condiciona el pronóstico pero no el tratamiento y en los casos de isquemia macular se sigue desaconsejando la fotocoagulación en rejilla en los casos de ORVR, pero no se desaconseja el uso de fármacos antiangiogénicos ni de los implantes de dexametasona intravítreos tanto en OVCR como en ORVR.

En todos los ensayos clínicos pivotaes con fármacos antiangiogénicos y con los implantes intravítreos de dexametasona que se han comentado en esta guía **(54,55,72,73,76,77,78,79,80,135)** se ha comprobado que en los grupos de pacientes que habían recibido tratamiento desde el inicio del estudio la mejoría, en lo que se refiere a incremen-



to de la agudeza visual y disminución del espesor foveal central, fue superior a la obtenida en los grupos que inicialmente recibieron tratamiento simulado y que en las fases posteriores de los estudios pasaron a recibir tratamiento. Subanálisis de alguno de estos estudios (108) utilizando análisis de regresión logística han confirmado la importancia de la instauración precoz del tratamiento, demostrando que cuando se va retrasando progresivamente la implementación del tratamiento disminuye la odds ratio para alcanzar al menos 15 letras de mejoría a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento. Es por tanto muy importante iniciar el tratamiento de forma precoz para que las posibilidades de alcanzar un aumento notable de la agudeza visual no se reduzcan de manera significativa (Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A).

Pautas de tratamiento según la ficha técnica de los distintos fármacos

1- Implante intravítreo de dexametasona

Puede considerarse repetir la dosis cuando un paciente presente una respuesta al tratamiento seguida de una pérdida de agudeza visual y el médico estime que dicha repetición puede resultar beneficiosa y no expone al paciente a un riesgo significativo. No debe repetirse el tratamiento en pacientes que alcancen y mantengan una mejoría de su visión. No debe repetirse el tratamiento en pacientes que sufran un deterioro de su visión que no se ralentiza con el implante intravítreo de dexametasona.

Como en la ficha técnica del fármaco dice que existe información muy limitada sobre los intervalos de repetición de dosis inferiores a 6 meses un grupo de

expertos retinólogos de la SERV y el GER (177), valorando las distintas informaciones, así como su propia experiencia, ha elaborado el siguiente protocolo de tratamiento (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).

A los 2 meses se hará la primera revisión, en la que se realizará una OCT y en la que se valorará la MAVC, ya que será una determinación importante para ver la progresión de la enfermedad y con la cual se podrá valorar si el paciente está respondiendo al tratamiento. La medición de la presión intraocular (PIO) es importante en esta visita, ya que las mayores elevaciones de la PIO en los pacientes tratados con Ozurdex® se observaron en el día 60 tras la inyección.

A los 4 meses de la inyección se hará una nueva revisión, en la que se realizará una OCT comparándola con la OCT previa. También se valorará la MAVC en esta visita, comparando el resultado con la AV tomada en la visita anterior. Con estas mediciones nos podremos encontrar con 5 situaciones:

- 1.^a Empeoramiento de la OCT con respecto a la anterior, con presencia de EM y MAVC disminuida con respecto a la previa: en estos casos se aconseja REINYECTAR.
- 2.^a Mejoría de la OCT sin presencia de EM y MAVC disminuida con respecto a la anterior. En estos casos, y ante la ausencia de EM, es recomendable descartar otras causas de pérdida visual, como puede ser la progresión de la catarata, o la presencia de fibrosis o isquemia macular: NO INYECTAR.
- 3.^a OCT mejor o estable con respecto a la anterior, pero con persistencia del EM y MAVC disminuida con respecto a la previa: REINYECTAR.



- 4.^a Empeoramiento de la OCT y MAVC estable con respecto a la anterior: revisión en un mes para nueva valoración en función de la capacidad del centro y de la disponibilidad del paciente. En caso de que esta opción sea difícil de cumplir, es mejor REINYECTAR.
- 5.^a Mejoría de la OCT con respecto a la anterior y MAVC estable con respecto a la previa: revisión 2 meses más tarde. En este caso, a los 6 meses de la fecha del implante volveremos a revisar al paciente, valorando tanto la MAVC como la OCT, y comparándolas igualmente con los resultados de la visita previa. Las decisiones que se tomarán serán igualmente aplicables a las que se aplican a los 4 meses.

2- Ranibizumab

Las pautas de tratamiento con ranibizumab han ido evolucionando a medida que se va teniendo más experiencia con su uso. Se han utilizado pautas con dosis fijas mensuales, fase de carga de tres inyecciones mensuales consecutivas seguidas de PRN (pro re nata- a demanda) y pauta con inyecciones mensuales hasta alcanzar una AV estable en 3 evaluaciones consecutiva (178). La pauta de tratamiento que figura en la

ficha técnica aprobada por la EMA en octubre de 2014 dice que:

Se inicia el tratamiento hasta AV estable y/o no hay signos de actividad. El médico determina la frecuencia de monitorización en base a actividad de la enfermedad (agudeza visual y OCT). Puede realizarse Treat and Extend (T&E). El médico determina el retratamiento en función de la actividad de la enfermedad (agudeza visual y OCT).

3- Aflibercept

Al ser este un fármaco de reciente aprobación para el tratamiento del edema macular secundario a OVR, los datos de los que se dispone son los que reflejan los ensayos clínicos. La pauta de tratamiento en ficha técnica es:

Se inicia el tratamiento mensualmente hasta estabilidad visual y anatómica en 3 visitas consecutivas. Si es necesario se debe administrar de nuevo el tratamiento pudiendo aumentar los intervalos de tratamiento. Una vez que los resultados visuales y anatómicos permanecen estables durante 3 meses, el tratamiento puede continuar incrementando los intervalos de forma gradual (incluyendo T&E). En caso de deterioro, se reanuda el tratamiento. Si se discontinúa el tratamiento se debe continuar monitorizando al paciente.



Bibliografía



1. Shahid H, Hossain P, Amoaku WM. The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? *Br J Ophthalmol.* 2006;90:627-39.
2. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY; International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010;117:313-19.
3. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24:493-519.
4. Scott IU, Blodi BA, Ip MS, Vanveldhuisen PC, Oden NL, Chan CK, González V, Score Study Investigator Group. Score Study report 2: Interobserver agreement between investigator and Redding center classification of retinal vein occlusion type. *Ophthalmology* 2009; 116:756-761.
5. Haymore JG, Mejico LJ. Retinal vascular occlusion syndromes. *International Ophthalmology Clinics* 2009; 49:63-79.
6. Green WR; Chan CC; Hutchins GM; Terry M. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 371-422.
7. Sperduto RD; Hiller R; Chew E; Seigel D; Blair N; Burton TC; Farber MD; Gragoudas ES; Haller J; Seddon JM; Yannuzzi LA. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998; 105: 765-771.
8. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 545-554.
9. Williamson TH; Rumley A; Lowe GD. Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population controlled study *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 203-208.
10. Avashia JH, Fath DF. Bilateral central retinal vein occlusion in Waldenstrom's macroglobulinemia. *J. Am Optom Assoc* 1989; 60:657-658.
11. Ehlers N. Thrombophilia: a feature of importance in retinal vein thrombosis? *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 619-621.
12. Cahill M; Karabatzaki M, Meleady R, Refsum H, Ueland P, Shields D, Mooney D, Graham I.. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:154-157.
13. Vine AK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 640-644.
14. Castañón C; Amigo MC; Banales JL; Nava A; Reyes PA. Ocular vaso-occlusive disease in primary antiphospholipid syndrome. *Ophthalmology.* 1995; 102: 256-62.
15. Kirwan JF, Tsaloumas MD, Vinall H, Prior P, Kritzinger EE, Dodson PM. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye.* 1997;11 (Pt 1):53-6.
16. The Royal College of Ophthalmologists. Retinal Vein Occlusion (RVO) Interim Guidelines. February 2009.
17. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky et al. Ocular neovascularization in retinal vascular occlusion –III. Incidence of ocular neovascularization in retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983; 90:488-506.
18. Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:1600-1609.
19. Magargal LE, Donoso LA, Sanborn GE. Retinal ischemia and risk of neovascularization following central retinal vein obstruction. *Ophthalmology* 1982; 89: 1241-1245.
20. Minturn J, Brown GC. Progression of nonischemic central retinal vein obstruction to the ischemic variant. *Ophthalmology* 1986; 93:1158-1162.



21. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 486-491.
22. The Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion: The Central Retinal Vein Occlusion Study Group N Report. *Ophthalmology* 1995; 102: 1434-44.
23. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularisation and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 34-41.
24. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:429-441.
25. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, Roudot-Thoraval F, Bandello F, Souied E. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2013;229:32-7.
26. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Monés J, de Smet M, Soubrane G, Staurenghi G: Management of retinal vein occlusion consensus document. *Ophthalmologica*. 2011; 226: 4–28.
27. Tomografía de coherencia óptica en las enfermedades vasculares de la retina. Autores: Piñero Bustamante A, Gallego Pinazo R, Díaz Llopis M et al. En: Negrete F.J, Rebolledo G, Díaz Llopis M. Tomografía de coherencia óptica. LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 2011. Industria Gráfica MAE S.L. Ed. Sociedad Española de Oftalmología. Madrid, Pag 247-258. ISBN: 978-84-89085-45-9.
28. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF; International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014;121:1572-8.
29. Ogino K, Murakami T, Tsujikawa A, Miyamoto K, Sakamoto A, Ota M, Yoshimura N. Characteristics of optical coherence tomographic hyperreflective foci in retinal vein occlusion. *Retina*. 2012;32:77-85.
30. Coscas G, Coscas F, Vismara S, Zourhani A, Li Calzi C: Bright hyper-reflective spots and dense zones; in Coscas G (ed): *Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration*. Heidelberg, Springer, 2009, chapt 7, pp 159–167.
31. Imai A, Toriyama Y, Iesato Y, Hirano T, Murata T. En face Swept-Source Optical Coherence Tomography detecting thinning of inner retinal layers as an indicator of capillary non perfusión. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Sep . [Epub ahead of print].
32. Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:200-6.
33. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G, Pignatto S. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol*. 2004;19:13-20.
34. Laatikainen, L. A prospective follow-up study of panretinal photocoagulation in preventing neovascular glaucoma following ischaemic central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983; 220:236-239.
35. Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2006; 26:354-6.
36. Beutel J, Peters S, Lüke M, Aisenbrey S, Szurman P, Spitzer MS, Yoeruek E; the Bevacizumab Study Group, Grisanti S. Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88: 103-9.
37. Cornish KS, Ramamurthi S, Saidkasimova S, Ramaesh K. Intravitreal bevacizumab and augmented trabeculectomy for neovascular glaucoma in young diabetic patients. *Eye* 2009; 23:979-81.
38. The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.

39. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:247-248.
40. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of central retinal vein occlusion in young patients. *Retina.* 2004;24:324-327.
41. Williamson TH, O'Donnell A. Intravitreal triamcinolone for cystoid macular edema in nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:860-866.
42. Ozdek SC, Aydin B, Gürelik G, Bahçeci U, Hasanreisioğlu B. Effects of intravitreal triamcinolone injection on macular edema and visual prognosis in central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol.* 2005;26:27-34.
43. Gregory NZ, Rosenfeld PJ, Puliafito CA et al. One year safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetate for the management of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina.* 2006;26:889-895.
44. Gewaily D, Greenberg PB. Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;1:CD007324.
45. Roth DB, Cukras C, Radhakrishnan R, Feuer WJ, Yarian DL, Green SN, Wheatley HM, Prenner J. Intravitreal triamcinolone acetonide injections in the treatment of retinal vein occlusions. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008; 39:446-54.
46. Wang L, Song H. Effects of repeated injection of intravitreal triamcinolone on macular oedema in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2009 ; 87:285-9.
47. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Jumper JM, Figueroa M; SCORE Study Investigator Group. SCORE Study Report 1: Baseline Associations between Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Patients with Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2009;116:504-12.
48. The Standard Care vs. Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study. [Clinicaltrials.gov Identifier NCT00105027](http://Clinicaltrials.gov/Identifier/NCT00105027).
49. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ, Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101-14.
50. Gokce G, Sobaci G, Durukan AH, Erdurman FC. Intravitreal triamcinolone acetonide compared with bevacizumab for the treatment of patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Postgrad Med.* 2013;125:51-8.
51. Demir M, Dirim B, Acar Z, Sendul Y, Oba E. Comparison of the effects of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62:279-83.
52. Ramezani A, Esfandiari H, Entezari M, Moradian S, Soheilian M, Dehsarvi B, et al. Three intravitreal bevacizumab versus two intravitreal triamcinolone injections in recent onset central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:530-9.
53. Fan C, Wang Y, Ji Q, Zhao B, Xie J. Comparison of Clinical Efficacy of Intravitreal Ranibizumab with and without Triamcinolone Acetonide in Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Curr Eye Res.* 2014 ;39:938-43.
54. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010;117:1134-1146.
55. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology.* 2011;118:2453-60.
56. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Triolo G, Cascavilla ML, Cavallero E, et al. Impact of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) on macular morphology and function. *Retina.* 2014 ;34:330-41.

57. Parodi MB, Iacono P, De Benedetto U, Cascavilla M, Bandello F. Rebound effect after intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28:566-8.
58. Shaikh AH, Petersen MR, Sisk RA, Foster RE, Riemann CD, Miller DM. Comparative Effectiveness of the Dexamethasone Intravitreal Implant in Vitrectomized and Non-vitrectomized Eyes With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2012 4:1-6.
59. Jain N, Stinnett SS, Jaffe GJ. Prospective study of a fluocinolone acetonide implant for chronic macular edema from central retinal vein occlusion: thirty-six-month results. *Ophthalmology.* 2012 ;119:132-7.
60. Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Klein R. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2009;147:298-306.
61. Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, Nasir M, See R, Norton T, Sanchez A, Risard S, Avery RL. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 2008;115:e47-54.
62. Beutel J, Ziemssen F, Lüke M, Partsch M, Bartz-Schmidt KU; The Bevacizumab Study Group, Gelissen F. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: one-year results. *Int Ophthalmol* 2010;30:15-22.
63. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, Polak K, Schmidt-Erfurth UM. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:452-6.
64. Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF. Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144:864-71.
65. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology.* 2012 ;119:2587-91.
66. Pikkell J, Chassid O, Busool Y, Srour W, Sharabi-Nov A, Beiran I. Bevacizumab for CRVO Associated CME: Effect of Timing and Frequency of Injections on Final Visual Outcome. *J Ophthalmol.* 2013;2013:974670. doi: 10.1155/2013/974670.
67. Preti RC, Ramirez LM, Pimentel SL, Nakashima Y, Machado CG, Pelayes DE, et al. Effect of a single intravitreal bevacizumab injection on contrast sensitivity and macular thickness in eyes with macular edema from central retinal vein occlusion: a prospective, nonrandomized, three-month follow-up study. *Ophthalmic Res.* 2014;51:140-5.
68. Gardasevic Topcic I, Sustar M, Breclj J, Hawlina M, Jaki Mekjavic P. Morphological and electrophysiological outcome in prospective intravitreal bevacizumab treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol.* 2014;129:27-38.
69. Axer-Siegel R, Dotan A, Mimouni K, Bor E, Weinberger D, Bourla DH. Intravitreal bevacizumab treatment for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Curr Eye Res.* 2012 37:818-22.
70. Le Moigne O, Duncombe A, Portmann A, Muraine M, Genevois O. [Role of intravitreal bevacizumab for resistant macular edema due to central retinal vein occlusion after failure of intravitreal triamcinolone acetonide]. *J Fr Ophtalmol.* 2012;35:700-4.
71. Ryu CL, Elfersy A, Desai U, Hessburg T, Edwards P, Gao H. The effect of antivascular endothelial growth factor therapy on the development of neovascular glaucoma after central retinal vein occlusion: a retrospective analysis. *J Ophthalmol.* 2014;2014:317694. doi: 10.1155/2014/317694
72. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117:1124-1133.
73. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012;119:802-809.

74. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, Heier JS, Marcus DM, Feiner L, Patel A; RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. 2014;121:209-19.
75. Brown DM, Wyckoff CC, Wong TP, Mariani AF, Croft DE, Schuetzle KL. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: The Rubeosis Anti-VEGF (RAVE) Trial. *Retina* 2014 ; 34: 1728-1735.
76. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Sandbrink R, Zhu X, Haller JA. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:429-437.
77. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vittori R, Berliner AJ, Kazmi H, Ma Y, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R, Haller JA. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2014 ;12:1414-1420.
78. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Korobelnik JF, Simader C, Groetzbach G, Vittori R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Beckmann K, Zeitz O, Sandbrink R. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:278-84.
79. Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, Lorenz K, Honda M, Vittori R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R; GALILEO Study Group. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*. 2014;121:202-8.
80. Ogura Y, Roeder J, Korobelnik JF, Holz FG, Simader C, Schmidt-Erfurth U, Vittori R, Berliner AJ, Hiemeyer F, Stemper B, Zeitz O, Sandbrink R; GALILEO Study Group; GALILEO Study Group. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 18-Month Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Am J Ophthalmol*. 2014;158:1032-1038.
81. McAllister IL, Douglas JP, Constable IJ, Yu DY. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for nonischemic central retinal vein occlusion: evaluation of the complications and their risk factors. *Am J Ophthalmol* 1998;126:219-29.
82. Eccarius SG, Moran MJ, Slingby JG. Choroidal neovascular membrane after laser-induced chorioretinal anastomosis. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:590-1.
83. Luttrull JK. Epiretinal membrane and traction retinal detachment complicating laser-induced chorioretinal venous anastomosis. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:698-9.
84. Browning DJ, Rotberg MH. Vitreous hemorrhage complicating laser-induced chorioretinal anastomosis for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:588-9.
85. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:34-41.
86. Shilling JS, Kohner EM. New vessel formation in retinal branch vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1976;60: 810-5.
87. Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P. Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective clinical trial. *Ophthalmologica*.1993;206:1-14.
88. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1984; 15;98:271-82.
89. Shilling, JS, Jones, CA. Retinal branch vein occlusion: A study of argon laser photocoagulation in the treatment of macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 196-198.
90. Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S, Deshpande GA, Ebihara N, Murakami A. Subthreshold Micropulse Photocoagulation for Persistent Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion including Best-Corrected Visual Acuity Greater Than 20/40. *J Ophthalmol* 2014;251257. doi: 10.1155/2014/251257.
91. Muqit MM, Gray JC, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ, Turner GS, Dick AD, Stanga PE. In vivo laser-tissue interactions and healing responses from 20- vs 100-millisecond pulse Pascal photocoagulation burns. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:448-55.

92. Lavinsky D1, Sramek C, Wang J, Huie P, Dalal R, Mandel Y, Palanker D. Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response. *Retina*. 2014;34:87-97.
93. Lavinsky D, Cardillo A, Melo S, Dare M, Farah E, Belfort R. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Investigative Ophthalmology and visual Science*. 2011;52:4314-4323.
94. Cakir M, Dogan M, Bayraktar Z, Bayraktar S, Acar N, Altan T, Kapran Z, Yilmaz OF. Efficacy of intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion in eyes with or without grid laser photocoagulation. *Retina* 2008; 28:465-72.
95. Bearely S, Cooney MJ, Stinnett S, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone for cystoid macular edema related to branch retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2006;38:317-20.
96. Oh JY, Seo JH, Ahn JK, Heo JW, Chung H. Early versus late intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol* 2007; 21:18-20.
97. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-28.
98. Ozkaya A, Celik U, Alkin Z, Faiz Turan M, Yazici AT, Demirok A. Comparison between Intravitreal Triamcinolone with Grid Laser Photocoagulation versus Bevacizumab with Grid Laser Photocoagulation Combinations for Branch Retinal Vein Occlusion. *ISRN Ophthalmol*. 2013;2013:141279. doi: 10.1155/2013/141279.
99. Demir M, Oba E, Guven D, Acar Z, Cinar S. Results of intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:438-42.
100. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Shimada K. Functional-morphological changes after intravitreal injection of triamcinolone acetonide for macular edema with branch retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28:231-6.
101. Aras Ogreden T, Alkin Z, Ozkaya A, Ibrahim Demirkale H, Perente I, Aras C. Evaluation of contrast sensitivity after single intravitreal triamcinolone injection for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *ISRN Ophthalmol*. 2013;2013:549240. doi: 10.1155/2013/549240.
102. Higashiyama T, Sawada O, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Ohji M. Prospective comparisons of intravitreal injections of triamcinolone acetonide and bevacizumab for macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:318-24.
103. Lee K, Jung H, Sohn J. Comparison of injection of intravitreal drugs with standard care in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol*. 2014;28:19-25.
104. Ali RI, Kapoor KG, Khan AN, Gibran SK. Efficacy of combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone for branch retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62:396-9.
105. Gokce G, Sobaci G, Durukan AH, Erdurman FC. The comparison of intravitreal triamcinolone and bevacizumab in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:355-62.
106. Kawaji T, Takano A, Inomata Y, Sagara N, Iwao K, Inatani M, Fukushima M, Tanihara H. Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone acetonide injection for macular oedema related to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:81-3.
107. Hayashi K, Hayashi H. Intravitreal versus retrobulbar injections of triamcinolone for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005;139:972-82.
108. Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, Kuppermann BD, Wong TY, Mitchell P, Whitcup SM, Kowalski JW. Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. *Ophthalmology*. 2012;119:1190-8.
109. Guignier B, Subilia-Guignier A, Fournier I, Ballonzoli L, Speeg-Schatz C, Gaucher D. Prospective pilot study: efficacy of intravitreal dexamethasone and bevacizumab injections in the treatment of

- macular oedema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2013;230:43-9.
110. Querques G, Cascavilla ML, Cavallero E, Triolo G, Querques L, Lattanzio R, et al. Changes in macular function after ozurdex for retinal vein occlusion. *Optom Vis Sci*. 2014;91:760-8.
 111. Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, Lightman S, Lindfield D, Liolios V, et al. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1040-4.
 112. Pichi F, Specchia C, Vitale L, Lembo A, Morara M, Veronese C, et al. Combination therapy with dexamethasone intravitreal implant and macular grid laser in patients with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:607-15 e1.
 113. Tservakis I, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, Paraskevopoulos T, Georgalas I. Safety and Efficacy of Dexamethasone Intravitreal Implant (Ozurdex) for the Treatment of Persistent Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion in Eyes Previously Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factors. *Curr Drug Saf*. 2014 Aug 5. [Epub ahead of print]
 114. Iu LP, Zhao P, Yeung IY, Fung NS, Lee JW, Wong RL, et al. Sequential therapy with ranibizumab and dexamethasone intravitreal implant is better than dexamethasone monotherapy for macular oedema due to retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2014 Aug 19. pii: bjophthalmol-2014-305661. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305661. [Epub ahead of print]
 115. Maturi RK, Chen V, Raghinaru D, Bleau L, Stewart MW. A 6-month, subject-masked, randomized controlled study to assess efficacy of dexamethasone as an adjunct to bevacizumab compared with bevacizumab alone in the treatment of patients with macular edema due to central or branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1057-64.
 116. Mayer WJ, Remy M, Wolf A, Kook D, Kampik A, Ulbig M, et al. Comparison of intravitreal bevacizumab upload followed by a dexamethasone implant versus dexamethasone implant monotherapy for retinal vein occlusion with macular edema. *Ophthalmologica*. 2012;228:110-6.
 117. Singer MA, Bell DJ, Woods P, Pollard J, Boord T, Herro A, et al. Effect of combination therapy with bevacizumab and dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion. *Retina*. 2012;32:1289-94.
 118. Tsagakataki M, Papathomas T, Lythgoe D, Kamal A. Twenty-Four-Month Results of Intravitreal Bevacizumab in Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Semin Ophthalmol*. 2014;30:1-8.
 119. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, Matsushita R, Takami K, et al. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:195-9.
 120. Rush RB, Simunovic MP, Aragon AV, 2nd, Ysasaga JE. Treat-and-extend intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45:212-6.
 121. Hanada N, Iijima H, Sakurada Y, Imasawa M. Recurrence of macular edema associated with branch retinal vein occlusion after intravitreal bevacizumab. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56:165-74.
 122. Thapa R, Poudyal G. Short term results of intra-vitreous bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Nepal J Ophthalmol*. 2013;5:63-8.
 123. Feucht N, Schonbach EM, Lanzl I, Kotliar K, Lohmann CP, Maier M. Changes in the foveal microstructure after intravitreal bevacizumab application in patients with retinal vascular disease. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:173-8.
 124. Hirashima T, Chihara T, Bun T, Utsumi T, Hirose M, Oh H. Intravitreal Bevacizumab Alone or Combined with Macular Laser Photocoagulation for Recurrent or Persistent Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol*. 2014;2014:173084. doi: 10.1155/2014/173084.
 125. Donati S, Barosi P, Bianchi M, Al Oum M, Azzolini C. Combined intravitreal bevacizumab and grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22:607-14.
 126. Farese E, Cennamo G, Velotti N, Traversi C, Rinaldi M, De Crecchio G. Intravitreal bevacizumab combined with grid



- photocoagulation in recurrent macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Sep-octubre; 24: 761-70.
127. Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, Park KH. Initial dose of three monthly intravitreal injections versus PRN intravitreal injections of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Biomed Res Int*. 2013;2013:209735. doi: 10.1155/2013/209735.
 128. Shimura M, Yasuda K. Topical bromfenac reduces the frequency of intravitreal bevacizumab in patients with branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2014 Sep 2. [Epub ahead of print].
 129. Singer MA, Cohen SR, Groth SL, Porbandarwalla S. Comparing bevacizumab and ranibizumab for initial reduction of central macular thickness in patients with retinal vein occlusions. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1377-83.
 130. Yuan A, Ahmad BU, Xu D, Singh RP, Kaiser PK, Martin DF, et al. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*. 2014;7:86-91.
 131. Kiss S, Liu Y, Brown J, Holekamp NM, Almony A, Campbell J, et al. Clinical utilization of anti-vascular endothelial growth-factor agents and patient monitoring in retinal vein occlusion and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1611-21.
 132. Russo V, Barone A, Conte E, Prascina F, Stella A, Noci ND. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2009; 29:511-5.
 133. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, Nasir MA, Avery RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2007;27:419-25.
 134. Rensch F, Jonas JB, Spandau UH. Early Intravitreal Bevacizumab for Non-Ischaemic Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica* 2008; 223:124-127.
 135. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1102-1112.
 136. Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, Verma N, Banerjee G, Smithies LA, et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:237-47 e1.
 137. Pielon A, Mirshahi A, Feltgen N, Lorenz K, Korb C, Junker B, et al. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2014 Jul 8. doi: 10.1111/aos.12488. [Epub ahead of print].
 138. Azad R, Vivek K, Sharma Y, Chandra P, Sain S, Venkataraman A. Ranibizumab as an adjunct to laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol*. 2012 Jul;60(4):263-6. doi: 10.1111/aos.12488. [Epub ahead of print].
 139. Mylonas G, Sacu S, Dunavoelgyi R, Matt G, Blum R, Buehl W, et al. Response of retinal sensitivity to ranibizumab treatment of macular edema after acute branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2013;33:1220-6.
 140. Campochiaro PA, Wyckoff CC, Singer M, Johnson R, Marcus D, Yau L, et al. Monthly Versus As-Needed Ranibizumab Injections in Patients with Retinal Vein Occlusion: The SHORE Study. *Ophthalmology*. 2014;121:2432-42.
 141. Sophie R, Hafiz G, Scott AW, Zimmer-Galler I, Nguyen QD, Ying H, et al. Long-term outcomes in ranibizumab-treated patients with retinal vein occlusion; the role of progression of retinal nonperfusion. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:693-705.
 142. Kim M, Yu SY, Kim ES, Bae SH, Park JH, Yu HG, et al. Intravitreal ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2012;227:132-8.
 143. Puche N, Glacet A, Mimoun G, Zourdani A, Coscas G, Soubrane G. Intravitreal ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a retrospective study of 34 eyes. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:357-61.

144. Brynskov T, Kemp H, Sorensen TL. Intravitreal Ranibizumab for Retinal Vein Occlusion through 1 Year in Clinical Practice. *Retina*. 2014;34:1637-43.
145. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vittori R, Kazmi H, Berliner AJ, Erickson K, Chu KW, Soo Y, Cheng Y, Haller JA. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: The 24-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2014 Oct 11. pii: S0161-6420(14)00790-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.031. [Epub ahead of print]
146. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF: Ocular neovascularisation with retinal vascular occlusion- III. Incidence of ocular neovascularisation with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983; 90: 488-506.
147. Oprencak EM, Bruce RA, Lomeo MD, et al Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Retina* 2001;21;408-415.
148. Garcia-Arumi J ,Boixadera A ,Martinez-Castillo V ,et al. Chorioretinal anastomosis radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion . *Arch Ophthalmol* 2003;121;1385-91.
149. Oprencak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, Kurtz DE. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion 117 consecutive cases ..*Retina* 2006; 26:297-305.
150. Oprencak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, Kurtz DE, .Borkowski LM. Radial optic neurotomy with adjunctive intraocular triamcinolone for central retinal vein occlusion. *Retina* 2006;26:306-313.
151. Shahid H , Hossain P, Amokau WM .The management of retinal vein occlusion is interventional ophthalmology the way forward? *Br J Ophthalmol*.2006; 90 :627-639.
152. Binder S, Aggemann T ,Brunner S. Long-term effects of radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion consecutive interventional cases series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245: 1447-52.
153. CallizoJ, Kroll P, Mennel S; Schmidt JC, Meyer CH .Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion :long.term retinal perfusion outcome.*Ophthalmologica*.2009;223:313-9.
154. Beer PM ,Bakri SJ, Singh RL, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection .*Ophthalmology* 2003;110:681-686.
155. Stefansson E, Novack RL, Hatchell DL. Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990; 31:284-289.
156. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, et al. Vitrectomy for diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1992;99:753-759.
157. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases o diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1996;122:258-260.
158. Sebag J, Balazs EA. Pathogenesis of cystoid macular edema: an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv Ophthalmol*. 1984 ;28 (suppl): 493-8.
159. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1984;98:271-82.
160. Osterloh MD, Charles S. Surgical decompression of branch retinal vein occlusion. *Arch of Ophthalmol*. 1988;106:1469-71.
161. Oprencak EM, Bruce RA . Surgical decompression of branch retinal vein occlusion via arteriovenous crossing sheathotomy: a prospective review of 15 cases. *Retina*. 1999;19:1-5.
162. Mester U, Dillinger P. Vitrectomy with arteriovenous descompression and internal limiting membrane dissection in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2002;22:740-746.
163. Kazuyuki K, Mariko, F, Boluchika O, et al. Long-term outcomes of vitrectomy with or without arteriovenous sheathotomy in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2007;27:49-54.
164. Figueroa MS, Torres R, Alvarez MT. Comparative study of vitrectomy with and without vein decompression for branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Eur J Ophthalmol*. 2004;14:40-7.
165. Lahey JM, Fong DS, Kearney J. Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30:427-434.



166. Elman M, Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion: results of a pilot study. *Tr Am. Ophth. Soc.* Vol XCIV, 1996; 471-504.
167. Glacet-Bernard A, Kuhn D, Vine AK, et al. Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal issue plasminogen activator: a pilot study. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:609-13.
168. Ghazi NG, Nouredine B, Haddad RS, et al. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina.* 2003;23:780-784.
169. Loren LJ, Frade G, Torrado MC, et al. Thrombus age and tissue plasminogen mediated thrombolysis in rats. *Throm Res.* 1989;56:67-76.
170. Tsaloumas M D, Kirwan, J, Vinall, H., O'Leary M B, Prior P, Kritzinger E E, Dodson P M. Nine year follow up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye* 2000;14: 821-827.
171. Ahn SJ1, Ahn J, Park S, Kim H, Hwang DJ, Park JH, Park JY, Chung JY, Park KH, Woo SJ. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:567-73.
172. Schramm K, Mueller M, Koch FH, Singh P, Kohnen T, Koss MJ. Effects of core vitrectomy in the treatment of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:465-72.
173. Kim H, Robinson SB, Csaky KG. FcRn receptor-mediated pharmacokinetics of therapeutic IgG in the eye. *Mol Vis.* 2009 ;15:2803-12.
174. Zehetner C, Kralinger MT, Modi YS, Waltl I, Ulmer H, Kirchmair R, Bechrakis NE, Kieselbach GF. Systemic levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration: a randomised, prospective trial. *Acta Ophthalmol.* 2014 Dec 8. doi: 10.1111/aos.12604. [Epub ahead of print].
175. Yoshida I, Shiba T, Taniguchi H, Takahashi M, Murano T, Hiruta N, Hori Y, Bujo H, Maeno T. Evaluation of plasma vascular endothelial growth factor levels after intravitreal injection of ranibizumab and aflibercept for exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252:1483-9.
176. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, Couvillion S, Nasir MA, Rabena MD, Le K, Maia M, Visich JE. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:1636-41.
177. Armadá F, García-Layana A, Gómez-Ulla F, López-Gálvez MI, Moreno LF, Ruíz-Moreno JM, Silva R, Figueroa MS. Protocolo de tratamiento con Ozurdex® en las oclusiones vasculares de la retina. YOU & US, S.A. Tres Cantos, Madrid. 2013.
178. Abralde MJ, Zapata MA, Gómez-Ulla F, García-Arumí J. De la evidencia científica a la práctica clínica: pautas de tratamiento del edema macular secundario a oclusión venosa retiniana. *Arch Soc Esp Oftalmol .* 2012; 87 Suppl 1: 54-62.

