

USO DE IMPLANTES
INTRAVITREOS DE
DEXAMETASONA EN EL
TRATAMIENTO DEL EDEMA
MACULAR SECUNDARIO A
OCCLUSIONES VENOSAS
RETINIANAS.

TESIS
DOCTORAL

Gonzaga Garay Aramburu
Bilbao 2022



**USO DE IMPLANTES INTRAVITREOS DE
DEXAMETASONA EN EL TRATAMIENTO DEL
EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIONES
VENOSAS RETINIANAS.**

Director: Javier Aritz Urcola Carrera

AGRADECIMIENTOS

A aquellas personas anónimas que han colaborado en nuestros estudios como pacientes, y a sus acompañantes, que sin su colaboración este trabajo no sería posible,

A todo el personal del Servicio de Oftalmología y de los quirófanos A y cirugía menor del Hospital de Txagorritxu y de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Oftalmología de la Organización Sanitaria Integral (OSI) Araba, por su trabajo en la atención del paciente con patología macular,

A la Sección de Retina-Vítreo (Ángela, Arantza y Enrique) del Hospital de Txagorritxu y de la UGC de la OSI Araba, por el tiempo compartido para entender el seguimiento de la patología macular,

A la Unidad de Metodología Estadística de la OSI Araba por su colaboración y tiempo dedicado a hacerme comprender los análisis estadísticos,

Al personal del Servicio de Oftalmología de la OSI Bilbao Basurto,

A Joaquín Durán, por asesorarme y tutorizar el presente trabajo,

A Aritz, por su tiempo dedicado a la dirección y revisión de esta Tesis,

A mis Aitas, José Antonio y María del Carmen, y hermanos, Jokin y Montse, Juan y Bea, Karmen y Josu y Bea por participar en mi forjado como persona,

A mis hijos, Ander, Leire y Mikel y a mi mujer, Ibone, por el tiempo que les he robado para dedicarlo a la Oftalmología, sin su comprensión y paciencia, nada de todo lo sucedido en los últimos años habría sido posible.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor no tiene intereses comerciales en ninguno de los procedimientos o productos que se mencionan en este documento.

Los artículos Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno Á. A 5-Year Follow-Up Study of the Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion Using Dexamethasone Intravitreal Implants. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018 Jul/Aug;34(6):436-441. doi: 10.1089/jop.2017.0148. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29708803 y Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno Á, Urcola A. Short-term effectiveness prognostic factors after dexamethasone intravitreal implant in macular edema due to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Jul 13:11206721211032520. doi: 10.1177/11206721211032520. Epub ahead of print. PMID: 34254547 han recibido una beca por parte de Allergan para la edición y traducción del texto. Ningún miembro o afiliado a Allergan ha participado en el diseño de los estudios, análisis de datos, interpretación de los resultados ni en la edición del manuscrito.

Durante el tiempo de desarrollo de la tesis el autor ha participado en comités de asesoramiento de Alcon, Allergan, Bayer, Johnson & Johnson y Novartis y ha acudido a cursos, congresos y simposios becado por parte de Alcon, Allergan, Bayer, Bausch & Lomb, Johnson & Johnson y Novartis.

INDICE

I.	SINTESIS	Pág.1
	1.Introducción:	Pág.2
	A Presentación.	Pág.2
	B. Justificación.	Pag.2
	2. Marco teórico y metodología:	Pág.8
	A. Marco teórico:	Pág.8
	A.1.Definición.	Pág.8
	A.2.Epidemiología.	Pág.11
	A.3.Etiopatogenia y factores de riesgo.	Pág.13
	A.4. Manifestaciones clínicas:	Pág.24
	a) OVCR.	Pág.26
	b) ORVR.	Pág.31
	c) HemiC-OVR.	Pág.36
	A.5. Diagnóstico:	Pág.37
	a) Campimetría.	Pág.38
	b) Angiografía.	Pág.38
	c) OCT.	Pág.42
	d) Angio-OCT.	Pág.47
	A.6. Pronóstico y evolución natural:	Pág.50
	a) OVCR.	Pág.50
	b) ORVR.	Pág.51
	c) HemiC-OVR.	Pág.53
	A.7. Tratamiento:	Pág.54
	a) OVCR.	Pág.55

b) ORVR.	Pág.82
c) HemiC-OVR.	Pág.93
d) Provisión de servicios e indicadores.	Pág.94
B. Metodología:	Pág.95
B.1 Criterios de inclusión/exclusión.	Pág.96
B.2 Datos extraídos.	Pág.97
B.3 Tratamiento realizado.	Pág.98
B.4 Medición de resultados.	Pág.99
B.5 Análisis estadístico.	Pág.100
3. Hipótesis y Objetivos:	Pág.103
A. Hipótesis.	Pág.103
B. Objetivos.	Pág.103
4. Resumen y discusión de los resultados:	Pág.105
A. Resumen y Discusión:	Pág.105
A.1 Primera publicación.	Pág.105
A.2. Segunda publicación.	Pág.107
A.3. Tercera Publicación.	Pág.109
A.4 Cuarta publicación.	Pág.113
A.5 Quinta publicación.	Pág.114
A.6 Sexta publicación:	Pág.121
a) Características basales.	Pág.122
b) Tratamiento administrado.	Pág.124
c) Análisis eficacia.	Pág.125
d) Efectos adversos.	Pág.131
e) Limitaciones del estudio.	Pág.137
A.7 Séptima publicación:	Pág.137

	a) Características basales.	Pág.138
	b) Tratamiento administrado.	Pág.142
tratados.	c) Análisis resultados de los pacientes	Pág.144
	d) Análisis resultados de las inyecciones.	Pág.151
	e) Limitaciones del estudio.	Pág 163
	B. Propuestas de futuro.	Pág.164
	5. Fuentes.	Pág.178.
II. CONCLUSIONES.		Pág.209
III. ANEXOS.		Pág.211
1. Publicaciones:		Pág.212
	A.1. Carta al editor diciembre 2012 Ophthalmology.	Pág.212
	A.2. Carta al editor agosto 2013 Canadian Journal of Ophthalmology.	Pág.215
	A.3. Fotografía Archives of Ophtahlmology Octubre 2013.	Pág.217
	A.4. Brief report British Journal Ophtahlmology febrero 2014.	Pág.218
	A.5. Carta al editor Julio 2016 Journal of Ophthalmic Pharmacology and therapeutics.	Pág.221
	A.6. Artículo original Julio 2018 Journal of Ophthalmic Pharmacology and therapeutics.	Pág.223
	A.7. Artículo original 2021 European Journal of Ophthalmology.	Pág.230
	2. Capítulos de libros y libros.	Pág.240
	3. Comunicaciones asociadas.	Pág.241.

INDICE ABREVIATURAS

AEMPS Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario.

AV Agudeza Visual.

AVAC. Años de vida ajustados a calidad.

BVOS Estudio de oclusión de rama venosa.

CEI Comité de Ética e Investigación.

CV Campo Visual.

CVOS. Estudio de oclusión de vena central.

DE Desviación estándar.

EJO European Journal of Ophthalmology.

EMA Agencia Europea del Medicamento.

ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

FDA Food And Drug Administration.

FRCV Factor de riesgo cardiovascular.

G. Gauge.

GMC Grosor Macular Central

HemiC-OVR. Oclusión Vascul ar retiniana hemicentral.

HR Hazard Ratio.

Hg. Mercurio.

HTO Hipertensión ocular.

I.C Intervalo de Confianza.

IFN Interferon.

IL Interleukina.

JOPT Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.

MTHFR Metil tetra hidro folato reductasa.

OCT Tomografía de Coherencia Óptica.

Angio-OCT Angiografía mediante Tomografía de Coherencia Óptica.

OCTS.A Tomografía de Coherencia Óptica de Segmento Anterior.

O.R. Odds Ratio.

ORV Oclusión rama venosa.

OSI Organización Sanitaria Integrada

OVR Oclusión Vascular Retiniana.

OVCR Oclusión Vena Central de la Retina.

PIO Presión Intra Ocular.

RIC Rango intercuartílico.

RR Riesgo relativo.

SEO Sociedad Española de Oftalmología.

SERV Sociedad Española de Retina y Vitreo.

SJR SCImago Journal Rank

UGC Unidad de Gestión Clínica.

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular).

VMC Volumen Macular Central.

VPP. Vitrectomía pars plana.

SÍNTESIS

1. Introducción

A. PRESENTACIÓN-RESUMEN

Presentamos una tesis por compendio en la que resumimos las publicaciones realizadas desde diciembre de 2012 hasta junio de 2021 en relación con el uso de los implantes intravítreos de dexametasona para el tratamiento del edema macular secundario a oclusiones venosas de la retina (OVR) en pacientes de la Organización Sanitaria Integrada (OSI) Araba de Vitoria-Gasteiz. Los objetivos generales de la tesis se centran en cuatro aspectos: determinar las características epidemiológicas de los pacientes con edema macular secundario a OVR tratados con inyecciones intravítreas de dexametasona en nuestra Unidad, evaluar la efectividad funcional y anatómica a corto plazo del fármaco, analizando la variación en la agudeza visual (AV) y la variación en el grosor y volumen macular centrales, analizar la seguridad a corto plazo del fármaco y describir la eficacia y seguridad a largo plazo. Los resultados han sido expuestos en siete trabajos publicados en revistas de oftalmología del cuartil 1,2 y 3. Las conclusiones de estos estudios demuestran la efectividad del implante intravítreo de dexametasona a corto y largo plazo, su seguridad a corto y largo plazo pese a que describimos efectos adversos nuevos y se describen nuevos factores de riesgo asociados a la variación de la agudeza visual y grosor y volumen macular centrales.

La estructura del documento sigue las indicaciones publicadas en <https://www.ehu.eus/es/web/doktoregoa/tesis-doctoral/tesis-por-compendio-de-publicaciones>¹.

B. JUSTIFICACION.

Más de 1,1 millones de personas con edad superior a los 55 años están afectados en el año 2017 de oclusión vascular de la retina en la Unión Europea, siendo entre un 15-25% oclusiones de vena central de la retina y entre un 75-80% debido a oclusiones de rama venosa de la retina. Esto corresponde a una prevalencia estimada del 0,7% en cada ojo. Se estima que la prevalencia aumentará un 20% hasta el 2040².

Los gastos de atención de la salud son sustanciales en todos los países examinados de la Unión Europea. Los costes totales directo e indirecto por paciente y año fueron £ 14.692 en el Reino Unido y € 11.434 en Francia. En el Reino Unido, el 42% de los costes fueron derivados del seguimiento de la enfermedad, incluidos los procedimientos de tomografía de coherencia óptica (OCT), el 16% del tratamiento farmacológico, el 15% del tratamiento de eventos adversos y 20% del coste de la ceguera².

El edema macular secundario a las oclusiones vasculares de la retina causa una pérdida en la calidad de vida debido a pérdida visual. Por lo que se recomienda el tratamiento del edema macular usando fármacos anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) o corticoides intravítreos³⁻¹³.

El implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®) fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)¹⁴ para el tratamiento del edema macular secundario a las oclusiones venosas retinianas en el 2009 y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)¹⁵ en julio de 2010 tras demostrar su eficacia en el descenso del edema macular y mejoría de la agudeza visual aportando seguridad^{16,17}. En mayo de 2010 iniciamos el uso de los implantes intravítreos de dexametasona en el Hospital de Txagorritxu para el tratamiento del edema macular debido a oclusiones vasculares retinianas, primero como medicación extranjera y después, de forma ordinaria tras las autorizaciones de la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS)¹⁸ también para los procesos inflamatorios y edema macular diabético. Preocupados por su eficacia y seguridad, nos planteamos como objetivo general confirmarlas en nuestra práctica clínica.

Este objetivo general se complementa a través de diferentes tipos de comunicaciones científicas con los siguientes objetivos específicos:

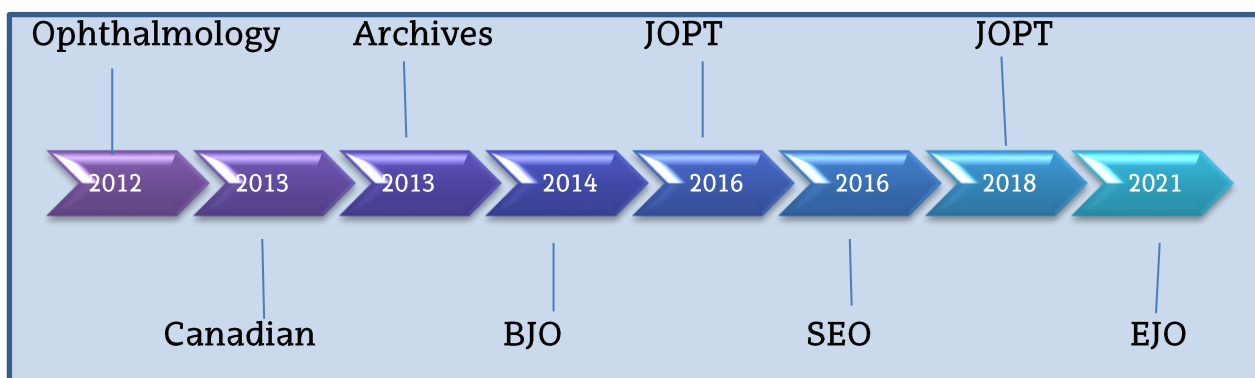
I. Determinar su seguridad a corto plazo, analizando la evolución del cierre de las esclerotomías realizadas tras la inyección con la aguja de 22 Gauges (G) que inicialmente tenía el dispositivo, usando para ello la tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA)¹⁹⁻²⁵.

II. Determinar su eficacia y seguridad a largo plazo tras seguimiento de cinco años²⁴.

III. Determinar su seguridad y eficacia a corto plazo en los pacientes que han recibido al menos una inyección de implante intravítreo de dexametasona en los hospitales de Santiago Apóstol y Txagorritxu de Vitoria-Gasteiz desde mayo de 2010 hasta diciembre de 2019 y describir la población con edema macular secundario a ORV que ha sido tratada con el implante en los dos hospitales en este periodo²⁵.

En estos artículos se recogen la experiencia adquirida en el manejo del edema macular secundario a ORV durante los más de diez años que separan el 17 de mayo de 2010, cuando inyectamos uno de los primeros dispositivos de dexametasona intravítreo en España, hasta el 29 de febrero de 2020, que es cuando termina la recogida de datos del último estudio realizado (Figura1). Durante este periodo de tiempo hemos tratado más de 110 pacientes con más de 410 dispositivos intravítreos de dexametasona, algunos de los cuales no están recogidos en los estudios presentados debido a que no cumplían los criterios de inclusión para su análisis.

Figura 1: evolución temporal de las publicaciones: JOPT, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics; BJO, British Journal of Ophtahlmology; SEO, Sociedad Española de Oftalmología; EJO, European Journal of Ophthalmology



Mostramos nuestra preocupación por los efectos adversos del dispositivo, sobre todo los relacionados con el cierre escleral y la técnica de inyección, mediante una carta al director tras la publicación del GENEVA a 12 meses²⁰: Garay-Aramburu G, Cabrerizo J. Intravitreal injection technique. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2654-5.e1; author reply 2655. doi: 10.1016/j.opthta.2012.08.033. PMID: 23207036..



Figura 2:
Orificio scleral tras la inyección del implante de dexametasona, .Ozurdex®.

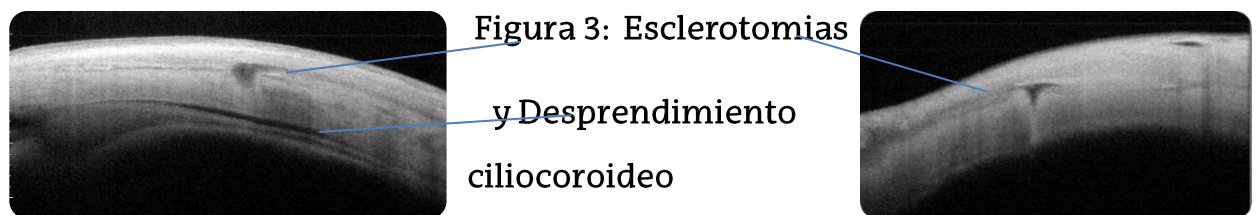
Describimos la fragmentación del implante tanto a nivel clínico en un paciente con oclusión de vena central de la retina (OVCR) como en trabajo en laboratorio²⁰: Cabrerizo J, Garay-Aramburu G. Re: intravitreal dexamethasone implant fragmentation. *Can J Ophthalmol*. 2013 Aug;48(4):343. doi: 10.1016/j.jcjo.2013.05.023. PMID: 23931478.

Continuamos el estudio prospectivo y, publicamos el primer desprendimiento de coroides secundario a hipotonía generada tras la inyección de implante intravítreo de dexametasona²¹: Garay-Aramburu G, Gomez-Moreno A. Choroidal detachment due to hypotony after intravitreal injection of dexamethasone implant. *JAMA Ophthalmol*. 2013 oct.;131(10):1. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2526. PMID: 24114128. Así mismo, analizamos las repercusiones en la presión intraocular (PIO) postoperatoria, el tiempo que tardaba esta esclerotomía en cerrarse, su aspecto anatómico y las alteraciones locales que generaba en 27 ojos de 23 pacientes dado que considerábamos como punto crítico para evitar la hipotonía y la pérdida del contenido vítreo la construcción de la incisión escleral. Publicamos el primer artículo a nivel mundial a este respecto²², en el que demostramos el cierre de la esclerotomía se producía hacia el octavo día, obteníamos porcentajes de hipotonía similares a los publicados recientemente en pacientes con uveítis²⁶ y que a pesar de realizar incisiones biplanares, el 26% tenían forma oblicua: Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno Á, Urcola JA, Diaz-de-Durana-Santa-coloma E, Cabrerizo FJ, Larrauri-Arana A. 22-gauge sclerotomy architecture evaluated by anterior segment optical coherence tomography. *Br J*

Ophthalmol. 2014 Feb;98(2):280-1. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303801. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24276698.

Comunicamos dos casos clínicos en el libro "Abordaje de la OVR en la práctica clínica"²⁷ que no incluiremos en el compendio.

Posteriormente, realizamos nuevo estudio prospectivo, en esta ocasión con una OCT-S.A. de tipo swept source, con mayor longitud de onda que el anterior, en el que pudimos observar los desprendimientos ciliocoroideos y el cierre escleral con mayor claridad y lo presentamos parcialmente mediante unas aclaraciones al artículo publicado por Alagoz y cols²⁸ en forma de una carta al director²³ : Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno A. Response #2 to Immediate Intraocular Pressure Tendency Following Intravitreal Delivery of Dexamethasone Implant; Alagöz et al. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 32:44-49, 2016. J Ocul Pharmacol Ther. 2016 Jul-Aug;32(6):344-5. doi: 10.1089/jop.2016.0029. PMID: 27420301.



Los resultados obtenidos en los estudios con referencias 22 y 23 los presentamos en la Comunicación solicitada del 2016 de Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología Capitulo "Valoración de esclerotomías" en OCT de segmento anterior: glaucoma, cornea y cristalino. Editorial Sociedad Española de Oftalmología. ISBN 978-84-89085-61-9. Páginas 151-156²⁹.

Con la unificación de los dos Servicios de Oftalmología existentes en la ciudad de Vitoria (Hospital de Txagorritxu y Hospital Santiago Apóstol), decidimos estandarizar el proceso de las inyecciones intravítreas implantando la gestión por procesos en la unidad de terapia intravítrea. Esto nos llevó a realizar análisis de la situación, evaluando el número de

inyecciones al mes, los resultados anatómicos y funcionales, los efectos adversos y el gasto directo en fármacos. Además, establecimos un formulario de recogida de datos para facilitar su seguimiento³⁰ que me llevó a participar en la redacción del documento ejecutivo³¹, de consenso clínico³², la definición de los estándares de calidad³³ de las Unidades de Terapia Intravítrea y las recomendaciones y medidas de adaptación de la gestión de las Unidades de Terapia Intravítrea ante la situación de pandemia por la COVID19³⁴, avalados por las sociedades Españolas de Retina y Vitreo, de Calidad Asistencial y de Directivos de Salud.

Con el paso de los meses, pudimos estudiar los resultados anatómicos y funcionales y las complicaciones a largo plazo²⁴: Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno Á. A 5-Year Follow-Up Study of the Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion Using Dexamethasone Intravitreal Implants. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018 Jul/Aug;34(6):436-441. doi: 10.1089/jop.2017.0148. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29708803.

Y, por último, realizamos un estudio observacional retrospectivo en el que analizamos las características basales de los pacientes atendidos en nuestra área, sus resultados anatómicos y funcionales y las complicaciones a corto plazo y determinamos las características basales que influyen en la consecución de estos resultados²⁵: Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno Á, Urcola A. Short-term effectiveness prognostic factors after dexamethasone intravitreal implant in macular edema due to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Jul 13:11206721211032520. doi: 10.1177/11206721211032520. Epub ahead of print. PMID: 34254547.

Presentamos los artículos publicados en esta tesis por compendio, acompañados de las comunicaciones y los capítulos de libro realizados.

2. Marco teórico y metodología

A. MARCO TEÓRICO

A.1 DEFINICIÓN

La primera comunicación sobre la oclusión venosa de la retina (OVR) data de 1855³⁵. Se define como el trastorno vascular retiniano caracterizado por la ingurgitación y la dilatación de las venas retinianas debido al aumento de la presión arterial venosa retiniana, con hemorragias intrarretinianas secundarias (en su mayoría); (principalmente) edema intraretiniano (y parcialmente subretiniano) que también puede incluir la región foveal y que puede conducir a exudados duros de retina como depósitos de lípidos; y un grado variable de isquemia retiniana, incluyendo exudados algodonosos como signos de ella³⁶⁻⁴⁴. Representa la segunda causa más frecuente de afectación de la vasculatura retiniana, después de la retinopatía diabética, y frecuentemente asocia pérdida de agudeza visual (AV). Es una obstrucción del sistema venoso retiniano debido a la formación de un trombo y puede afectar a la vena central, hemi-central o a una rama venosa^{3-5,45}:

- Oclusión de vena central de la retina (OVCR): trombosis de la vena central de la retina cuando pasa a través de la lámina cribosa del nervio óptico. Puede ser isquémica o no isquémica^{3-5,46}. El Central Retinal Vein Occlusion Study (CVOS) definió OVCR isquémica la presencia de ≥ 10 áreas de disco de no perfusión capilar en la angiografía fluoresceínica en una imagen de 7 campos⁴⁷.

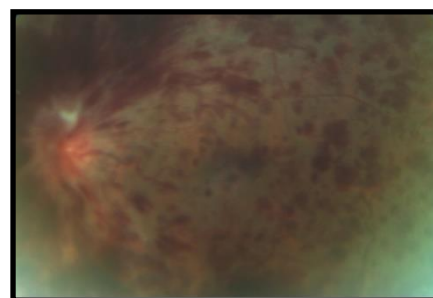


Figura 4: OVCR

- Oclusión de rama venosa retiniana (ORVR): parece que el primer reporte de una ORVR se debe a Leber en 1877⁴⁸. Esta causado por una trombosis venosa en un cruce arteriovenosos donde la arteria y la vena comparten vaina vascular³. Se subdividen en:

- ORVR mayor o principal: Oclusión de rama de primer orden fuera de la papila, pero con afectación de ramas maculares.



Figura 5: ORVR mayor

- ORVR periférica o secundaria: oclusión de rama venosa que no afecta a la circulación macular, frecuentemente asintomática.

Pueden ser isquémicas o no isquémicas ⁴⁶.

- ORVR macular o menor: afectación solo de una rama macular.

- Oclusión hemicentral de vena retiniana (HemiC-OVR.): fue descrita por Hayreh y cols⁴⁹. Durante la vida embrionaria la vena central de la retina tiene un tronco descansando a cada lado de la arteria central y uno de ellos desaparece tras el nacimiento, pero en un 20% de las personas persisten los dos troncos como una anomalía congénita. La oclusión de uno de estos troncos en el nervio óptico desarrolla la oclusión hemicentral de la retina. Si la afectación de la ORVR afecta a la mitad de la retina (denominada oclusión hemisférica) puede confundirse con la oclusión hemicentral^{49,50}. Por lo que, aunque está incluida entre las oclusiones de rama, el curso clínico, pronóstico y manejo está más próximo a la OVCR ^{3,4,46}.

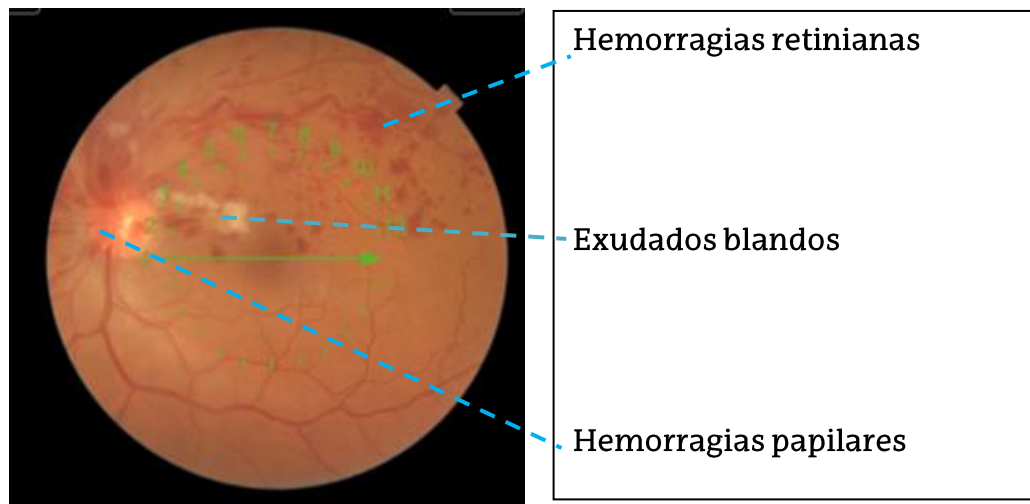


Figura 6: Oclusión HemiC-OVR.

Las dos complicaciones principales de las OVR son el edema macular y la isquemia retiniana que puede producir neovascularización iridiana o retiniana³:

Edema macular: La trombosis de las venas de la retina causa un aumento de la presión capilar retiniana, lo que resulta en un aumento de la permeabilidad capilar y fugas de líquido y sangre en la retina. La isquemia retiniana coexistente puede exacerbar este proceso mediante la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que a su vez promueve la permeabilidad capilar retiniana y la fuga en el espacio extracelular, lo que resulta en un mayor desarrollo del edema macular. Este es la principal causa de pérdida de visión en ORV, seguida de la isquemia macular³.

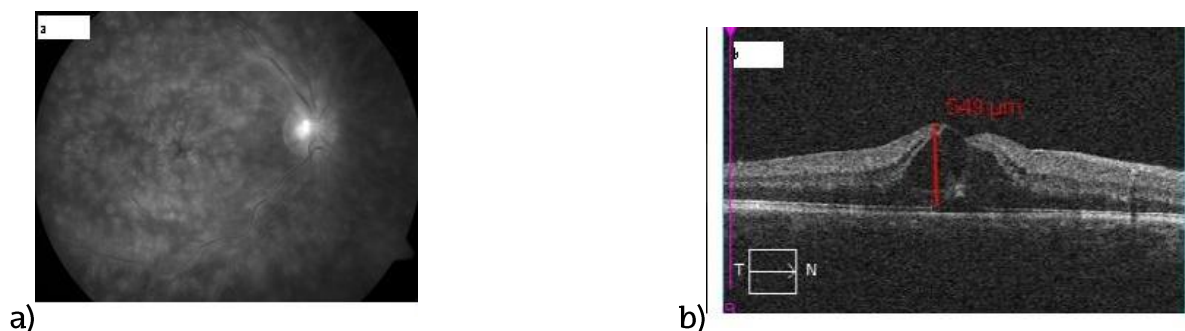


Figura 7 a) edema macular angiográfico;

b) edema macular tomográfico.

Algunos pacientes pueden experimentar el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos promovidos por el incremento de producción de factor de

crecimiento endotelial vascular como consecuencia de la no perfusión de los capilares retinianos. Estos neovasos se generan principalmente en el iris y el ángulo iridocorneal en las OVCR y en la retina en las ORVR. Estas complicaciones pueden desarrollar glaucoma neovascular, hemorragia vítrea, y desprendimiento de retina traccional con afectación visual severa³.

A.2. EPIDEMIOLOGIA.

Song y cols⁵¹ en 2019 publicaron un estudio sobre la epidemiología global de las ORV tras realizar un estudio sistemático y metaanálisis de la prevalencia, incidencia y factores de riesgo. La prevalencia de cualquier OVR, ORVR y OVCR aumenta con la edad avanzada, pero no difiere significativamente entre sexos. Retrospectivamente en 2015, la prevalencia mundial de cualquier OVR, ORVR y OVCR en personas de 30 a 89 años fue del 0,77% (intervalo de confianza (IC) del 95% = 0,55-1,08), 0,64% (IC del 95% = 0,47-0,87) y 0,13% (IC del 95% = 0,08-0,21), equivalente a un total de 28,06 millones, 23,38 millones y 4,67 millones de afectados. Para cualquier OVR, la incidencia acumulada de cinco años agrupada fue del 0,86% (IC del 95% = 0,70-1,07) y la incidencia acumulada de diez años agrupada fue del 1,63% (IC del 95% = 1,38-1,92). Las incidencias acumuladas de 15 años de ORVR y OVCR fueron del 1,8% y del 0,5%, respectivamente según el Beaver Dam Eye Study⁵².

Euretina² estimó que más de 1,1 millones de personas mayores de 55 años están afectadas de OVR en la Unión Europea, siendo entre un 15 y un 25% debido a OVCR y un 75-80% debido a ORVR. Estos datos corresponden con una prevalencia de 0,7%. Además, estiman que el número total de europeos con esta patología crecerá más de un 20% hasta el año 2040.

Afecta a varones y a mujeres por igual y se produce fundamentalmente en personas mayores de 65 años^{3,4,51}, siendo relativamente infrecuentes en menores de 40 años⁵. La incidencia y prevalencia aumenta con la edad. En el estudio de Song y cols⁵¹, la prevalencia de ORVR osciló entre el 0,23% (IC del 95% = 0,17-0,32) en las personas de 30 a 39 años y el 2,64% (IC del 95% = 2,00-3,39) en las de 80 a 89 años, y el de OVCR osciló entre el 0,03% (IC 95% = 0,01-0,06) a 0,75% (IC 95% = 0,41-1,35). Para cualquier OVR, la prevalencia aumentó

del 0,26% (95% CI = 0,18-0,38) en individuos de 30-39 años a 3,39% (IC 95% = 2,42-4,74) en los de 80 a 89 años.

Generalmente es una enfermedad unilateral, pero el 10% de las OVCR son bilaterales en el momento de la presentación y la afectación del ojo adelfo en el periodo de un año es del 5%^{3,4}; en dos años el ojo adelfo puede desarrollar OVCR no isquémica en 6,6% y del 7,7% a los 4 años ⁴⁶. En el caso de la OVCR isquémica, este riesgo es del 5,6% en 2,8 años, para el HemiC-ORV no isquémico del 3,5% en 2,2 años, para el HemiC-ORV isquémico del 7,4% a 0,4 años y para el ORVR macular del 4,0% a 3,3 años⁴⁶. Solo el 5-6% de las ORVR son bilaterales al diagnóstico⁴ y ORVR de rama principal en 3,4% a los dos años y 6,6% a los cuatro años⁴⁶.

El riesgo de recurrencia del mismo tipo de OVR en el mismo ojo: en el caso de la OVCR no isquémica, este riesgo es del 0,9% en 2,5 años y del 2,2% en un plazo de 5 años a partir del inicio del primer episodio. En el caso del HemiC-OVR. no isquémico, es del 3,7% en 6,1 años. No se vio recurrencia en OVCR isquémica, HemiC-ORV isquémico, ORVR macular y en la misma rama en ORVR principal⁴⁶.

En cuanto a las posibilidades de desarrollar otro episodio de cualquier tipo de ORV en el mismo ojo o en el adelfo: para el mismo ojo es del 0,9% en 2 años y del 2,5% en 4 años. En el caso de los ojos adelfos, es del 7,7% en 2 años y del 11,9% en 4 años⁴⁶.

Para Hayreh⁴⁶ las posibilidades de conversión de OVCR no isquémico a OVCR isquémico fue del 9,4% en 6 meses y del 12,6% en un plazo de 18 meses a partir del inicio de OVCR no isquémico. En pacientes mayores de 65 años había una tasa de conversión significativamente mayor en comparación con los pacientes jóvenes (menores de 45 años) y de mediana edad (45-65 años), en mayores de 65 años era del 13,2% a los 6 meses y del 18,6% a los 18 meses, mientras que en los pacientes de mediana edad era del 6,7% y del 8,1%, respectivamente.

Y, por último, encontraron presencia de más de un tipo de OVR en un ojo al mismo tiempo o en diferentes ocasiones: Encontraron que varios tipos de OVR pueden ocurrir como una sola OVR o en asociación con otros tipos en uno o ambos ojos en todas las permutaciones y combinaciones, y que un ojo puede tener más de un episodio de OVR del mismo o un tipo diferente⁴⁶.

A.3 ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

La verdadera patogenia de las ORV se desconoce⁵³. Se cree que la patogénesis de la ORV sigue los principios de la tríada de Virchow para la trombogénesis, que implica daño en los vasos, estasis e hipercoagulabilidad. El daño a la pared de los vasos retinianos por aterosclerosis altera las propiedades reológicas en la vena adyacente, contribuyendo a la estasis, trombosis y, por lo tanto, oclusión (Figura 8). La enfermedad inflamatoria también puede conducir a la OVR por medio de estos mecanismos⁵⁴. En ocasiones puede ser debido a la compresión externa a nivel retrobulbar por enfermedades tiroideas, tumores orbitarios, o hemorragias retrobulbares^{3,55}.

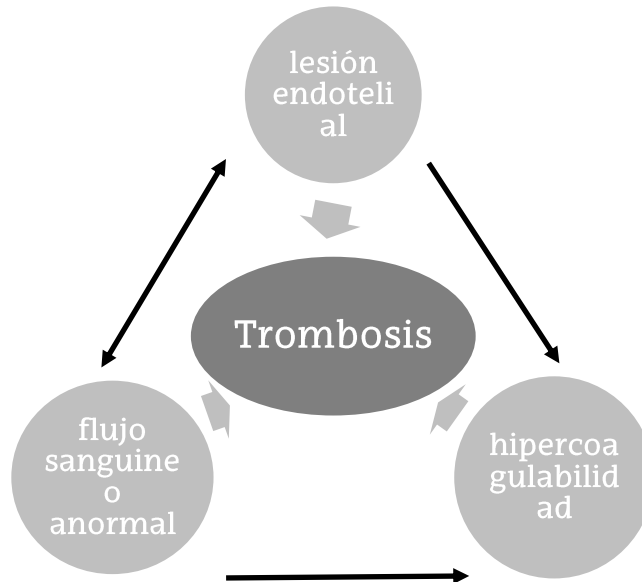


Figura 8: Etiopatogenia de la oclusión.

El daño vascular es acompañado por una cascada de respuesta celular e inflamatoria que dificulta la interacción normal de mecanismos reguladores en el tejido dañado. Ocurre un desequilibrio de citoquinas

inflamatorias y angiogénicas, que puede definir las anomalías anatómicas y funcionales del ojo⁵⁶⁻⁵⁸.

Las citoquinas son un grupo de mediadores implicados en la regulación de las reacciones de defensa a la invasión de patógenos o a la solución de continuidad del tejido. Regulan el desarrollo de reacciones de defensa en tejidos que involucran diferentes tipos de células sanguíneas, células endoteliales, células del tejido conectivo y células gliales⁵⁹. La inmunidad local se desarrolla mediante la formación de una respuesta inflamatoria típica con sus signos habituales: hinchazón y deterioro funcional.

Se han descrito más de 100 tipos diferentes de citoquinas⁵⁹ y se categorizan en diferentes familias en función de su actividad biológica. Las citoquinas son multifuncionales, ya que inducen, regulan y limitan la inflamación, estimulan el crecimiento, proliferación y diferenciación de las células y del metabolismo.

Está establecido el papel de las citoquinas en la inmunopatogénesis de varias enfermedades oculares, incluyendo OVR. Los pacientes con OVR presentan VEGF creciente en sus ojos, y la severidad del edema macular se correlaciona directamente con los niveles de VEGF e interleukina-6 (IL-6)^{58,60}. Se observaron correlaciones similares entre el nivel de VEGF, la neovascularización del iris y la permeabilidad vascular en pacientes con ORV de tipo isquémico⁶¹. La hiperpermeabilidad vascular que causa el edema macular se asocia con la hipersecreción de VEGF^{56,62}, los macrófagos y los monocitos secretan una amplia gama de mediadores proinflamatorios que aumentan la permeabilidad vascular, y la IL-6 puede estimular la hipersecreción de VEGF^{58,63}.

En la patogénesis de las ORVR es probable que esté implicada la compresión de la vena retiniana y el daño en la pared vascular, llevando a la formación del trombo⁶⁴ las ORVR ocurren casi siempre en un sitio donde la arteria cruza sobre una vena^{9,65-67} en donde la adventicia es común.



Figura 9: Cruces arteriovenosos.

El estrechamiento venoso en este cruce arteriovenoso puede inducir un flujo sanguíneo turbulento que da lugar a daño al endotelio y posterior formación de trombos⁶¹ en la vena de la rama afectada^{63,68}.

Es probable que las condiciones inflamatorias o trombofílicas asociadas puedan exacerbar el daño endotelial venoso y crear un ambiente aún más favorable a la formación intravenosa del trombo. En algunos casos el desequilibrio en el balance de trombosis-fibrinólisis puede estar implicado⁶⁹. Una vez que ocurre la obstrucción, la presión vascular creciente detrás de la obstrucción puede llevar a la salida del líquido y de pequeñas moléculas a través de la pared vascular en el tejido retiniano circundante, dando por resultado el edema local. La tracción vítrea puede facilitar el desarrollo del edema macular cistoide. Además, el daño endotelial vascular en la vena afectada puede inducir la inflamación de bajo grado y crónica de la microvasculatura retiniana y una sobrerregulación de mediadores inflamatorios. Estos mediadores incluyen las prostaglandinas, los leukotrienos, ICAM-1, las integrinas, el factor- α de la necrosis de tumor, y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)⁶⁰. Muchos de estas citoquinas debilitan la barrera hemato-retiniana y perpetúan el edema. El VEGF también contribuye al desarrollo de la neovascularización ocular⁵⁵. Estos factores son posibles objetivos para futuras estrategias de tratamiento en las ORVR. Los niveles de VEGF en vítreo y humor acuoso se han

correlacionado con la severidad del edema macular y con el área de isquemia involucrada⁶⁰.

La patogénesis de las OVCR no se conoce por completo⁹, pudiendo contribuir una combinación de factores vasculares, anatómicos e inflamatorios. La arteria retiniana central, que comparte una vaina adventicia común con la vena central adyacente, puede comprimir la vena y contribuir así a la formación de la obstrucción, particularmente en ojos con rigidez arterial creciente debido a la arteriosclerosis y a la hipertensión⁷⁰; pudiéndose formar un trombo en la vena central en o posterior a la lámina cribosa^{70,71}. Factores anatómicos como cruces o compresión en la lámina cribosa pueden generar turbulencias en la zona, estrechamiento del lumen de la vena central y la OVCR⁷⁰. La configuración anatómica de la lámina cribosa en ciertos ojos puede dar lugar a cambios posicionales durante los cambios en la presión intraocular (PIO) que contribuyen a la obstrucción de la salida, apoyando la asociación con el glaucoma⁷²⁻⁷⁴. La inflamación local y sistémica se propone como factor posible en patofisiología de CRVO, aunque el papel exacto siga siendo confuso⁹. La OVCR en adultos jóvenes sin enfermedad sistémica conocida ha sido llamada "papiloflebitis" debido a su presunta etiología inflamatoria⁷⁵, sin embargo, esto no ha sido definitivamente probado. La presión intravascular creciente próxima a la obstrucción venosa retiniana central resultante contribuye a la salida de fluido en la retina, dando por resultado el edema macular. El daño que ocurre durante y después de la obstrucción da lugar a la inflamación crónica, con el lanzamiento creciente de citoquinas y de mediadores inflamatorios tales como prostaglandinas, factor de necrosis tumoral, y VEGF, que debilitan la barrera hemato-retiniana aumentando el edema macular^{56,76}. Los niveles de VEGF se han correlacionado con isquemia retiniana, neovascularización, y la severidad del edema macular^{76,77}; estos hallazgos han dado lugar al uso de los inhibidores de VEGF y los corticoides como una modalidad para el tratamiento de la OVCR

Se han descrito como **factores de riesgo**:

.-El principal factor de riesgo es la **edad**^{3,5}. El estudio sistemático y metaanálisis de Song y cols⁵¹ encontró que la edad avanzada era un factor de riesgo significativo para cualquier OVR con un meta-Odds Ratio (OR) de 1,60 (IC del 95% = 1,38-1,84) por cada década de incremento y que el sexo no influyó en la prevalencia de ninguna OVR.

.-La presencia **previa** de una **OVR** es factor de riesgo para padecerla nuevamente en ojo contralateral^{78,79} como se ha comentado previamente⁴⁰.

.-**Hipertensión arterial**^{3-5,9,74-88} Es el factor de riesgo más importante, sobre todo, en pacientes mayores de 60 años (asociación hasta el 64% de los casos). Si no se controla la hipertensión, se asocia la recurrencia del cuadro oclusivo o a la afectación del otro ojo. Song y cols⁵¹ encontraron que la hipertensión se reveló como el factor de riesgo más fuerte para cualquier OVR (meta-OR: 2,82 [IC del 95% = 2,12-3,75]), seguido del historial de ataques cardíacos (meta-OR:2,23 [95% IC = 1,09-4,55]) e historial de ictus (meta-OR: 2,07 [IC 95% = 1,30-3,29]). Lisa y cols⁸⁸ determinaron la prevalencia de la hipertensión arterial, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la puntuación de riesgo vascular de Framingham, en sujetos con OVR, así como en un grupo de control y observaron que estos cuatro valores eran significativamente mayores en pacientes con OVR que en los controles: hipertensión arterial (71,5% vs. 51,2%), presión sistólica (148±22 vs. 138±18mmHg), diastólica (83±10 vs. 77±10mmHg) y en la puntuación (11±8,3 vs. 8,25±6,3). El diagnóstico de novo se realizó en el 23,8% de los casos.

.-**Diabetes mellitus**^{9,78,79,81,82,84,85,89,90}: probablemente por el incremento asociado de otros factores de riesgo cardiovascular. Wang y cols⁹⁰ realizaron un metaanálisis de artículos publicados antes del 31 de octubre de 2019, para estimar una relación de probabilidades agrupadas para la asociación entre diabetes mellitus y OVR. En este metaanálisis se incluyeron 148.654 casos y 23.768.820 controles. Los resultados del análisis mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la diabetes y el riesgo de OVR (OR=1,68, IC 95%:1,43-1,99), OVCR (OR=1,98, IC del 95%:1,29-3,03), pero no significativa con ORVR (OR=1,22, IC 95%:0,95-1,56).

.-**Hiperlipidemia**^{3-5,9,79-83,89,90} es el principal factor de riesgo en menores de 50 años y, también se encuentra presente en la mitad de los pacientes mayores de 50 años⁹¹. El estudio sistemático y metaanálisis de Song y cols⁵¹ encontró que los niveles de colesterol total y creatinina también tenían un mayor riesgo de cualquier ORV, con meta-OR de 1,32 (IC 95% = 1,08-1,61) por cada aumento de mmol/L y 1,04 (IC 95% = 1,02-1,07) por cada aumento de diez mmol/L respectivamente.

.-**Hiperviscosidad sanguínea** (policitemia, niveles elevados de fibrinógeno, macroglobulinemia de Waldenstrom)^{92,93}.

.-**Trombofilia**^{53,94-96} la predisposición a la formación de trombos puede estar en relación a la presencia de anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina y el anticoagulante lúpico⁹⁵; sistema de anticoagulantes naturales (factor V de Leiden, proteína C, proteína S y antitrombina III); hiperhomocisteinemia: Se recomienda descartar la hiperhomocisteinemia en todos los pacientes con oclusión de la vena central de la retina y se recomiendan niveles en el rango de 9-10 $\mu\text{mol/l}$ ^{96,97}. Viera y cols⁵³ estudiaron una serie retrospectiva de casos consecutivos de 60 pacientes con OVR, se analizaron para descartar factores de riesgo cardiovascular (FRCV), hiperhomocisteinemia, anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos y 5 variantes genéticas: factor V Leiden (G1691A), factor II (PT G20210A), reductasa de 5,1-metiletetra-hidrofolato (MTHFR; 677 C > T y 1298 A > C), inhibidor activador de plasminógeno 1 (4 G/5 G). Más de 1 FRCV estuvo presente en 36 pacientes (60%), que tenían una edad media significativamente mayor al momento del diagnóstico ($66,7 \pm 12,9$ frente a $59,5 \pm 13,7$ con ≤ 1 FRCV, $[t(57) = -2,05, p = 0,045, d = 0,54]$). Los pacientes con formas termolábiles de MTHFR con disminución de la actividad enzimática (T677T o C677T/A1298C) tenían una edad media significativa menor [$57,6 \pm 15,1; t(58) = 3,32; p = 0,002; d = 0,846$] que los pacientes con actividad enzimática MTHFR normal ($68,5 \pm 10,2$). Con respecto a las formas de FRCV y termolábiles de MTHFR, la edad media al momento del diagnóstico podría predecirse significativamente [$F(2,56) = 7,18; p = 0,002$] por la ecuación: $64,8 - 10,3 \times (\text{MTHFR termolábil}) - 5,31 \times (\leq 1\text{F.R.CV})$. La detección de polimorfismos MTHFR puede ser útil en pacientes más jóvenes con OVR

especialmente cuando hay múltiples FRCV ausentes. Un meta-análisis reciente⁹⁸ ha revisado 95 estudios y ha analizado la prevalencia en adultos con ORV y oclusiones de arteria de la retina del factor V de Leiden, mutación G20210A de la protrombina II, polimorfismos MTHFR C677T y inhibidor activador de plasminógeno 4G, antitrombina III, deficiencias de la actividad de las proteínas C y S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípido y ha encontrado una prevalencia similar en pacientes con afectación vascular retiniana y pacientes sanos, manteniendo a estos factores sin importancia primaria en la patogénesis de las ORV

No hay evidencia de alta calidad que soporte el uso de anticoagulación o antiagregación en el manejo de las ORV^{3,99}. El hallazgo de anomalías trombofílicas no modifica las opciones del manejo o de predicción del pronóstico³.

.-**Terapia hormonal sustitutiva y anticonceptivos orales:** tradicionalmente se ha considerado como causa de mayor riesgo de oclusión venosa¹⁰⁰, pero recientemente¹⁰¹ en un estudio con múltiples cohortes en el que se incluyen a casi un millón de mujeres se ha concluido que no incrementa el riesgo de oclusiones retinianas venosas ni arteriales. Por lo que la historia de terapia hormonal femenina no debe tenerse en cuenta en la evaluación de las pacientes con este tipo de patologías.

.-**Glaucoma.** El glaucoma es la asociación ocular más frecuente con la OVCR. La asociación entre el glaucoma y las ORV fue comentada por primera vez por Verhoeff¹⁰², quien postuló que el factor crítico para este cambio era que el incremento de la PIO comprimía y colapsaba la pared de las venas retinianas. Tras él, varios estudios revelaron la mayor prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes con ORV que en la población general^{74,83,102-104}. Y también se ha examinado la relación del glaucoma primario de ángulo cerrado^{103,105,106}. La mayoría de estos estudios sugerían que el glaucoma preexistente predisponía a padecer una ORV debido a los siguientes motivos: primero, la excavación papilar puede causar desplazamiento mecánico de los troncos venosos principales generando un adelgazamiento y debilitamiento

de las paredes venosas, lo que podría facilitar la transmisión del incremento de la PIO a través de la pared venosa hacia el lumen¹⁰⁷. Segundo, la PIO elevada permite la compresión y colapso de la vena induciendo un estasis venoso que puede ocluir la vena¹⁰⁸.

Podría ser que el glaucoma de ángulo cerrado indujera la ORV con el mismo mecanismo que el de ángulo abierto^{104,106,109}. Mohammadi y cols¹⁰⁷ en el 2015 usando una OCT-SA observaron que los pacientes con OVCR presentaban una cámara anterior estrecha en ambos ojos, sugiriendo que el cierre angular primario generaba ORV más que al revés, que las ORV generaban cierre angular. Xu y cols¹⁰⁸ observaron cierre angular primario en el ojo contralateral en 17 pacientes de los 21 que presentaban cierre primario o glaucoma de ángulo cerrado y ORV; y también observaron mayor frecuencia de glaucoma de ángulo cerrado primario en pacientes con OVCR (5,3%) que con ORVR (1,9%). Adujeron causas anatómicas para esta diferencia: pacientes con cierre angular o glaucoma primario de ángulo cerrado y OVCR o HemiC-ORV todos los lugares de oclusión estaban en el nervio óptico, mientras que aquellos con ORVR ninguno estaba en el nervio óptico, ya que se daban en cruces arteriovenosos.

La prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto es mayor en OVCR (6–69%)^{108,110} que en ORVR (6,6–15%)^{74,83,102}. Lindblom¹⁰⁹ observó en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que el 89% de las oclusiones se daban en el margen del nervio óptico, mientras que en pacientes no glaucomatosos el 72% se daban en los cruces arteriovenosos.

Un metaanálisis reciente¹¹⁰ determinó que la odds ratio del glaucoma como “factor de riesgo” para ORV es de 4,01 (IC 95%: 3,28-4,91), para OVCR de 6,21 (IC 95%: 4,64-8,31), para ORVR de: 2,38;(IC 95%: 1,77-3,19) y para ORV de hemirretina de 4,60;(IC 95%: 2,26-9,35). El glaucoma primario de ángulo abierto (OR: 5,03; IC 95%: 3,97-6,37) y el glaucoma crónico de ángulo abierto (OR: 2,36; IC 95%: 1,39-4,02) son factores de riesgo significativos para desarrollo de ORV.

Antman y cols¹¹¹ en un estudio retrospectivo realizaron un análisis multivariante en el que observaron mayor probabilidad de ORV en pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo ($p = 0,005$; OR 2,29 [1,13-4,68]) y en otros tipos de glaucoma ($p = 0,005$; OR 3,03 [1,55-5,94]) en comparación con un grupo sin glaucoma. Encontraron mayor probabilidad de OVCR en los grupos con glaucoma tanto con pseudoexfoliación ($p = 0,013$; OR 3,64 [1,39-9,49]) y sin pseudoexfoliación ($p = 0,013$; OR 3,78 [1,48-9,65]) en comparación con el grupo sin glaucoma.

.-**Otros** procesos infrecuentes: vasculitis retiniana, enfermedad de Behçet, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener⁴.

.-**Infecciones:** toxoplasmosis¹¹², Bartolenosis¹¹³, COVID-19¹¹⁴

.-Recientemente se ha asociado a la **vacuna para la COVID-19**¹¹⁵.

.- Existen diferentes comunicaciones sobre la etiología y factores de riesgo en los pacientes jóvenes, menores de 50 años. La prevalencia estimada en este grupo es de 0,26% en pacientes entre 30 y 39 años y de 0,44% entre 40-49 años⁵². Nalcaci y cols¹¹⁶ observaron múltiples causas en un 27,5% de los pacientes. Siendo las causas más frecuentes la presencia de mutaciones genéticas en un 50% de los pacientes (27,5% mutación en el gen de la MTHFR, 12,5% en el factor V de Leyden y 10% en el de la protrombina) y la diabetes mellitus y la hipertensión arterial en el 40%. Chen y cols¹¹⁶ describieron que los factores de riesgo más significativos de OVCR en pacientes jóvenes fueron el glaucoma primario de ángulo abierto, la vasculitis retiniana y el *pseudotumor cerebrii*. Los estados de hipercoagulabilidad, la trombosis venosa profunda o edema pulmonar también se asociaban con OVCR en pacientes jóvenes. Las condiciones sistémicas inflamatorias no se asociaron con OVCR en su estudio, así como los factores de riesgo tradicionales como son la diabetes y la hipertensión. Las OVCR en este grupo de pacientes se ha pensado que tiene resultados benignos en un mayor número de pacientes, siendo la regresión espontánea a la normalidad más frecuente³ y la necesidad de tratamiento con anti-VEGF menos frecuente en estos pacientes^{118,119}. A pesar de ello, por lo

menos el 20% desarrollan una agudeza visual (AV) pobre con complicaciones neovasculares severas⁷³.

.-En un estudio piloto reciente¹²⁰, la presión de líquido cefalorraquídeo estimada más alta se asoció con una mayor incidencia de OVR originadas en la cabeza del nervio óptico (es decir, OVCR, OVR hemicentrales y ORVR originadas en la cabeza del nervio óptico). Desde un punto de vista etiopatogénico, esta asociación puede explicar la asociación entre la incidencia de OVR e hipertensión arterial ya que la presión arterial está relacionada con la presión del líquido cefalorraquídeo ^{121,122}. La asociación también puede encajar con el hallazgo de que las OVR suelen ser apreciadas por los pacientes por la mañana después de dormir. Durante el sueño, la presión del líquido cerebrospinal aumenta debido a razones hidrostáticas. La asociación también está de acuerdo con el hallazgo de que los diámetros más anchos de las venas retinianas se asocian con una presión de líquido cefalorraquídeo estimada más alta¹²³. Recientemente se ha demostrado que el síndrome de apnea obstructiva del sueño está asociado con las OVR y también es un factor de riesgo independiente de OVR^{124,125}. Los efectos locales y sistémicos del síndrome de apnea obstructiva del sueño podrían contribuir al desarrollo de OVR: hipoxemia nocturna e hipercapnia, esfuerzos respiratorios, aumento intratorácico, presión intracraneal y cerebral del líquido cefalorraquídeo, presión arterial elevada durante la excitación del sueño, estrés oxidativo, y un estado hipercoagulabilidad. La prevalencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño es particularmente alta en pacientes obesos. Los autores concluyeron que este síndrome está en gran parte infradiagnosticado y que puede explicar la aparición de OVR en muchos pacientes, particularmente porque las OVR pueden desarrollarse predominantemente durante el sueño. En la práctica clínica, parece ser importante tener en cuenta la fuerte asociación potencial entre síndrome de apnea obstructiva del sueño y OVR, ya que se ha demostrado que el tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño reduce el riesgo de trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares.

No existe consenso en si la presencia de una ORV incrementa el riesgo de mortalidad³. Bertelsen y cols⁸⁴ encontraron un mayor aumento general de la mortalidad en comparación con los controles para las OVCR (5,9 muertes/100 años de persona en comparación con 4,3 muertes/100 años de persona (Riesgo relativo (RR), 1,45; IC 95%:,1,19 – 1,76). Sin embargo, cuando se ajustaron los datos para la aparición global de trastornos cardiovasculares como hipertensión, enfermedad vascular periférica, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular y diabetes, la tasa de mortalidad fue comparable a la de la población de control (HR 1,19; IC 95%,0,96 – 1,46). Utilizando la misma metodología, este hallazgo de no aumento específico de la mortalidad también se encontró para ORVR. Los participantes con ORVR al inicio no tuvieron un mayor riesgo de mortalidad de 8 años debido a enfermedades cardíacas isquémicas en el estudio Beaver Dam¹²⁶. Otros informes muestran que la OVR no está asociado con la mortalidad cerebrovascular^{82,127}. Sin embargo, Cugati y cols¹²⁸ encontraron que los hombres con OVR estaban asociados con un riesgo no significativo de mortalidad cerebrovascular de 2,3 veces mayor para todas las edades en una cohorte agrupada de estudios basados en dos poblaciones. En otro estudio basado en la población (Beijing Eye Study), las OVR se asociaron significativamente con una mayor tasa de mortalidad global en sujetos menores de 69 años¹²⁹. Basado en la evidencia actual, la evaluación cardiovascular cuidadosa y el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular por parte del médico se aboga en pacientes varones jóvenes con OVR¹³⁰. Recientemente Wu y cols¹³¹ realizaron una revisión y metaanálisis para estudiar la relación entre las OVR y los eventos cardiovasculares y la mortalidad. Sugirieron que los pacientes con ORV tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas. En su análisis la oclusión venosa retiniana se asoció con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular (RR = 1,45; IC 95% 1,31-1,60), infarto de miocardio (RR = 1,26; IC 95% 1,17-1,37), insuficiencia cardíaca (RR = 1,53; IC 95% 1,22-1,92), enfermedad arterial periférica (RR = 1,26; IC 95% 1,09-1,46), y mortalidad por todas las causas (RR = 1,36; IC 95% 1,02-1,81), pero no se asoció con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (RR= 1,78; IC 95% 0,70-4,48).

Anamnesis
Medición de la tensión arterial
Análisis de sangre: Hemograma completo Velocidad de sedimentación globular Pruebas de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, fibrinógeno. Perfil lipídico: colesterol, lipoproteína de muy baja densidad y de alta densidad, triglicéridos. Proteinograma Glucemia proteína C reactiva, Urea, electrolitos, creatinina

Tabla 1. Exploraciones para realizar en todos los pacientes^{3,4}.

Homocisteína plasmática Perfil antifosfolípido: anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina, anti B ₂ glicoproteína. Proteína C Funcional Proteína S funcional Resistencia proteína C activada Factor V de Leiden Mutación de protrombina.
--

Tabla 2. Análisis en pacientes menores de 50 años, casos bilaterales o sin factores de riesgo.

A.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con ORV están en riesgo de pérdida de la visión por varias complicaciones de la interrupción del flujo sanguíneo: edema macular, isquemia macular, neuropatía óptica, hemorragia vítrea o incluso desprendimiento de retina traccional⁶. Sin embargo, los síntomas de ORV pueden ser sutiles, especialmente si la gravedad es leve o la distribución del área afectada no involucra la mácula. Las anomalías del campo visual (CV) están presentes de forma variable pero sintomáticas. El aumento de la presión intravenosa da lugar a tortuosidad vascular, hemorragias retinianas, exudados algodonosos y edema del nervio óptico. La congestión del

intercambio capilar normal puede dar lugar a edema macular, causando así metamorfopsia y amenazando la agudeza visual. La congestión grave puede resultar inusualmente en hemorragia vítrea. Es importante distinguir la hemorragia vítrea del avance de la congestión de la neovascularización ocular con su potencial de consecuencias nefastas. Los ojos con mayor isquemia capilar tienen un mayor riesgo de neovascularización ocular⁵¹, que acarrea un pronóstico visual más desfavorable. El crecimiento anormal de nuevos vasos sanguíneos puede invadir el iris, el ángulo, el nervio óptico y la retina. Si el ángulo está involucrado, la contracción de la neovascularización puede comprometer la salida de humor acuoso, lo que resulta en glaucoma neovascular. Con el tiempo, la formación de colaterales (anastomosis retina-retina y retina-coroides) puede evitar la obstrucción y mejorar los signos clínicos de tal forma que las hemorragias, los exudados algodonosos y el edema del nervio óptico pueden disminuir⁶.

Las manifestaciones clínicas de las OVR vienen determinadas por la extensión de la oclusión⁴ y la afectación macular⁴³.

A lo largo del texto la agudeza visual se expresa en diferentes medidas, por lo que, para su mejor comprensión, se adjunta tabla con equivalencia de ellas:

Snellen Decimal	Fracción de Snellen	ETDRS Equivalente fracción Snellen	logMAR*	letras ETDRS	Aproximación letras ETDRS
0,05	1/200 (Cuenta dedos)		2,3		0
0,01	2/200		2,00		2
0,025		20/800	1,6	5	5
0,03	6/200		1,52		9
0,033		20/640	1,51	10	10
0,04		20/500	1,4	15	15
0,05	20/400	20/400	1,3	20	20
0,0625		20/320	1,2	25	25
0,066	20/300		1,18		26
		20/252	1,1	30	30
0,08	20/250		1,1		30
0,1	20/200	20/200	1,00	35	35
0,125		20/160	0,9	40	40
0,16		20/125	0,8	45	45
0,2	20/100	20/100	0,7	50	50
0,25	20/80	20/80	0,6	55	55
		20/70	0,54		58
0,3		20/63	0,5	60	60
0,33	20/60		0,48		61
0,4	20/50	20/50	0,4	65	65
0,5	20/40	20/40	0,3	70	70
0,625		20/32	0,2	75	75
0,66	20/30		0,18		76
0,8		20/25	0,1	80	80
1	20/20	20/20	0,00	85	85
1,25		20/16	20,1	90	90
1,33	20/15		20,12		91
1,5		20/13	20,19	95	95
2		20/10	20,3	100	100

Tabla 3: Conversión de diferentes medidas de agudeza visual, modificado de Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements. Retina. 2010 Jul-

Aug;30(7):1046-50¹³².

a) OVCR

Los síntomas asociados a las OVCR son la pérdida visual brusca, grave e indolora que es más acusada en las formas isquémicas, con pérdida de campo visual extensa^{4,7,133}.

Se observó¹³³ en el 99% de los pacientes con OVCR isquémica una AV igual o menor de 0,1 dentro de los tres primeros meses del diagnóstico frente al 22% de los no isquémicos.

En la fase aguda se puede observar en el fondo de ojo tortuosidad y dilatación venosa debidas a un aumento del diámetro y la longitud de las venas y vénulas, a menudo hay grados diversos de hemorragias (en forma de llama o superficiales o manchas profundas debido a la isquemia⁴⁶), edema macular, edema de papila y exudados algodonosos peripapilares en los cuatro cuadrantes de la retina. Y podemos observar la presencia de defecto pupilar aferente sobre todo en las formas isquémicas⁴.

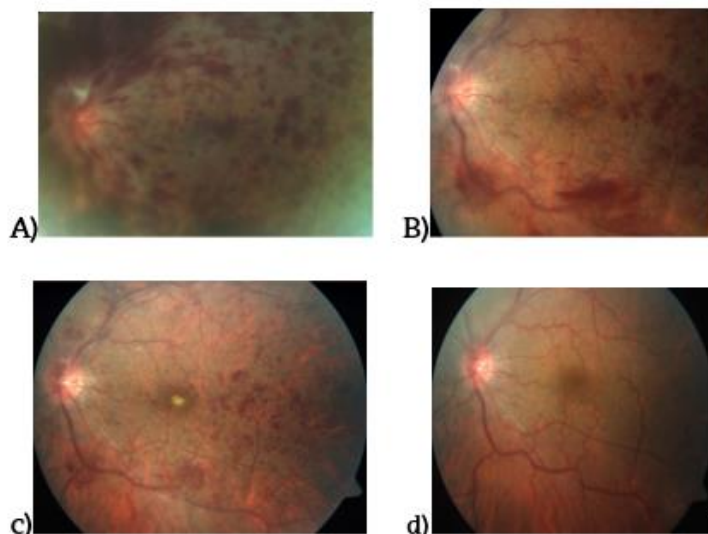


Figura 10: evolución retinográfica de paciente con OVCR A) al inicio; B) al mes; C) 3 meses y D) 21 meses

En la fase crónica podemos observar la presencia de vasos colaterales en la papila y retina, persistencia de dilatación y tortuosidad venosa, envainamiento venoso, estrechamiento arteriolar y anomalías maculares como el edema macular crónico, degeneración del epitelio pigmentado de la retina, microaneurismas maculares y alteraciones pigmentarias maculares.

Hayreh y cols¹³⁴ realizaron un estudio en el que se describían los siguientes cambios funduscópicos en la OVCR:

Hemorragias retinianas: (figura 10) en la visita inicial de los ojos con OVCR no isquémica más del 60% de los ojos tenían hemorragia retiniana, y entre el 7% y el 16% la hemorragia era grave, en contraste, aquellos con oclusión isquémica en los que la hemorragia era grave en el 40%. Las hemorragias retinianas que afectan al nervio óptico tienen un tiempo de resolución más corto y las periféricas el más largo.

Hemorragias sub membrana limitante interna (MLI) y subhialoideas: las hemorragias sub-membrana limitante interna generalmente se desarrollan dentro de los primeros 5 meses del diagnóstico inicial: la probabilidad acumulada de producirse en las isquémica es mayor ($38,3 \pm 5,4\%$) que en las no isquémicas ($16,9 \pm 1,8\%$) y se resuelven antes en las no isquémicas que en las isquémicas. También existe mayor posibilidad de desarrollar hemorragias subhialoideas en las isquémicas, con una probabilidad acumulada de producirse en los tres primeros meses mayor en las isquémicas ($6,1 \pm 2,6\%$) que en las no isquémicas ($2,0 \pm 0,7\%$).

Cambios maculares:

- Edema macular (figura 11): en la visita inicial las isquémicas presentan edema macular más marcado que las no isquémicas ($p < 0,0001$). Presentan edema macular severo el 53% de las isquémicas y el 9% de las no isquémicas, moderado el 34% frente al 24% y leve o ausente el 12% frente al 68%. En las isquémicas el edema se resuelve dentro de los 12 primeros meses en el $20,8 \pm 6\%$ y a los 24 meses en el $38,8 \pm 8,6\%$ con una mediana de tiempo para su resolución de 28,8 meses (rango intercuartílico (RIC) 17,6-50,4 meses). Mientras que las no isquémicas se resuelven dentro de los 12 primeros meses en el $31,5 \pm 2,8\%$ y a los 24 meses en el $50,9 \pm 3,2\%$ con una mediana de tiempo para su resolución de 23,8 meses (RIC 9,5-58,6 meses).

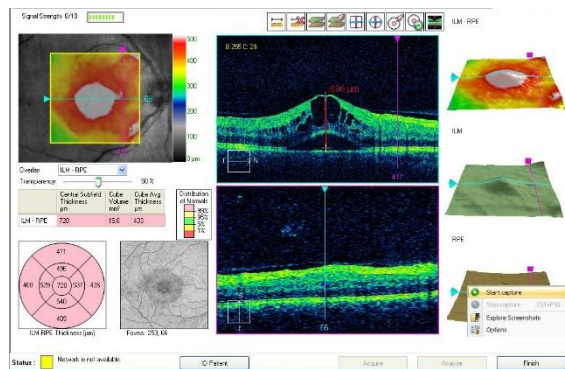


Figura 11: imágenes de edema macular en tomógrafo Cirrus de Zeiss

- Se observa más frecuentemente tanto la formación de membrana epirretiniana a los 36 meses en las isquémicas (38,2%) frente a las no isquémicas (22,7%), como la degeneración del epitelio pigmentado (EPR) de la retina macular (64,2% Vs 41,1%) y de desprendimiento neurosensorial (DNS) a los 9 meses (68,9% Vs 41,5%). La severidad del edema macular en la exploración inicial está asociada de forma significativa con la presencia de degeneración del epitelio pigmentado macular y del desprendimiento neurosensorial en las no isquémicas. Aquellos pacientes que presentan edema macular moderado o severo tienen más probabilidad de presentar la degeneración del epitelio pigmentado de la retina (hazard ratio[HR], 3,78; 95% intervalo de confianza [IC], 2,62–5,45; $p < 0,0001$) y del desprendimiento neurosensorial (HR, 7,99; IC 95%:, 1,70–37,65; $p = 0,002$) en comparación con los que no presentaban edema macular o era leve. En las isquémicas no se observó que fuera estadísticamente significativo. La severidad del edema macular al inicio esta significativamente asociada a la formación de membrana epirretiniana en las no isquémicas. Aquellos con edema macular severo (HR, 10,09; IC 95% 3,63–28,09) y moderado (HR, 8,33; IC 95% 3,22–3,22) presentan más probabilidad de desarrollar membrana epirretiniana que aquellos que no lo tenían (ambas $p < 0,0001$). En las isquémicas no se observó que fuera estadísticamente significativo ($p = 0,841$).
- Se observó agujero macular en el 0,2% de las no isquémicas y el 1,12% de las isquémicas.

- Generalmente los pacientes se quejan de pérdida de AV al levantarse por la mañana y que mejora con el paso del día. Esto es debido a que la pérdida de agudeza visual se debe a la presencia del edema macular y esto sugiere una fluctuación circadiana del edema macular. Esta fluctuación también se puede deber a la posición de decúbito supino durante el sueño que puede aumentar la presión venosa en las venas retinianas y genera un incremento del edema macular.
- Raramente, los ojos con OVCR presentan isquemia macular debida a la afectación inicial del flujo sanguíneo macular. Una oclusión súbita de la vena central puede generar un incremento abrupto de la presión venosa, que, si alcanza a la presión arterial, resulta en un bloqueo hemodinámico que causa la isquemia macular.

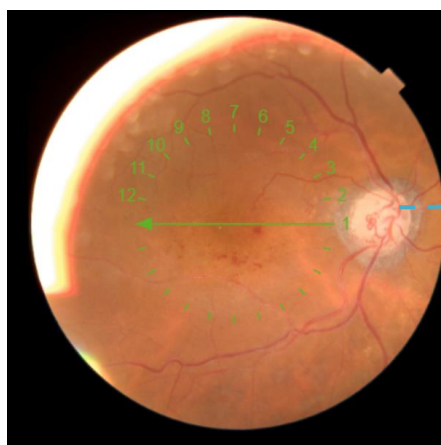
Cambios vasculares retinianos

- Exudados algodonosos: se observaron más en las isquémicas ($p < 0,0001$). En las isquémicas el 25% tienen 8 o más exudados algodonosos en comparación con el 6% en las no isquémicas. Y se desarrollaban antes en las isquémicas ($p = 0,035$). A los 3 meses del diagnóstico se habían desarrollado en el $40,4 \pm 5,3\%$ de las isquémicas y en el $28,8 \pm 2,1\%$ de las no isquémicas; y a los 12 meses en el $50,7 \pm 5,6\%$ de las isquémicas y en el $36,3 \pm 2,3\%$ de las isquémicas.
- Ingurgitación y fibrosis de las venas: la ingurgitación venosa es más marcada en las isquémicas ($p = 0,003$). La resolución se observa dentro de los primeros 24 meses en el 17,3% de las no isquémicas y en el 12,2% de las isquemias. Esto demuestra un bajo número de resolución incluso a los dos años. Esto es debido a que la recanalización de la vena central trombosada no regresa al lumen previo, quedando cierta obstrucción. La fibrosis perivenosa se desarrolla dentro de los dos primeros años en el 37,6% de las isquémicas y en el 18,0% de las no isquémicas ($p < 0,0001$). En algunos ojos se observa una completa fibrosis de pequeñas vénulas, generalmente en la región periférica temporal y se corresponden con obliteraciones capilares.

- Atenuación arteria retiniana: se puede observar con más frecuencia en las isquémicas.
- Presencia de arteria ciliarretiniana en el 3% de los ojos con forma isquémica y en el 7% de las no isquémicas ($p=0,23$).

Cambios en el nervio óptico:

- Hemorragias en el nervio óptico: su presencia no se diferencia entre los dos tipos de OVCR y tampoco en su resolución.
- Edema del nervio óptico: es más marcado en las isquémicas en la visita inicial ($p < 0,0001$). Su resolución es significativamente más larga en las isquémicas ($p < 0,0001$).
- Desarrollo de colaterales en el nervio óptico: aparecen en el 41,0% de las no isquémicas en los 12 primeros meses y en el 46,5% de las isquémicas.



Shunts optociliares

Figura 12 colaterales en el nervio óptico.

- Palidez del nervio óptico se desarrolla antes de los 12 meses en el 38,4% de las isquémicas y en el 2,0% de las no isquémicas ($p < 0,0001$).
- Desarrollo de neovascularización de la retina y nervio óptico: se desarrolla únicamente en las isquémicas. La probabilidad acumulada de neovascularización de iris en 6 meses es del 49%, del ángulo del 37% de glaucoma neovascular de 29%, retiniana de 9% y el nervio óptico 6%¹³⁴.

Depósitos lipídicos

- Se documenta mayor presencia de depósitos lipídicos en las isquémicas ($p=0,055$), y más precoces en las isquémicas.

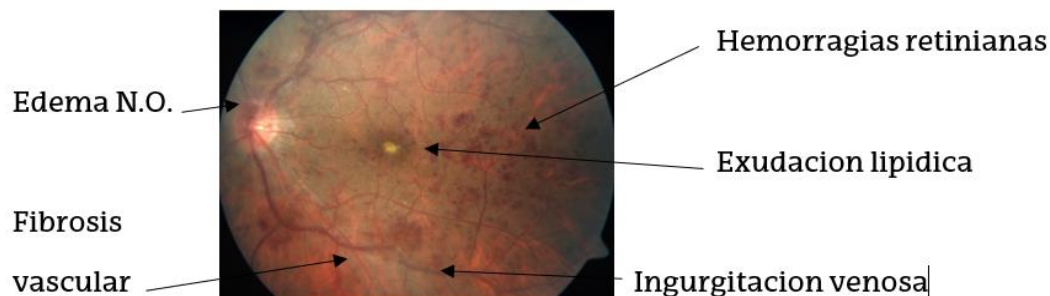


Figura 13: depósito lipídico macular. N.O, nervio óptico.

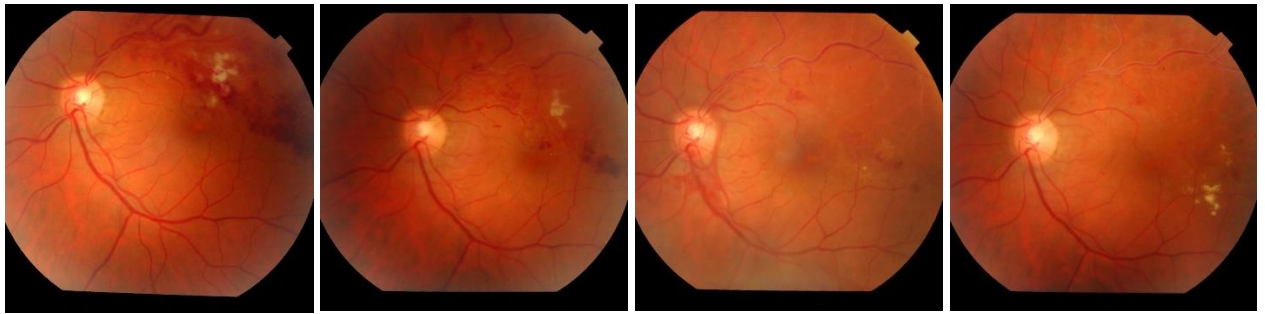
b) ORVR

Los síntomas asociados a las ORVR son la pérdida visual brusca, moderada (si se afecta la mácula) y la pérdida campimétrica sectorial. El edema macular es la causa más común de pérdida visual crónica³ y se desarrolla en más del 60% de los casos.

Se ha encontrado¹³⁵ peor agudeza visual al inicio (20/70 o peor en el 47% de las ORVR con afectación de rama principal Vs 25% en las de rama macular; $p=0,002$), mayor extensión en las de rama principal ($p=0,001$) y mayor afectación en el campo visual (defecto moderado o severo en el 28% en las de rama principal Vs 2% en las de macular; $p<0,001$).

En la fase aguda se puede observar en el fondo de ojo dilatación venosa y hemorragias retinianas superficiales en un sector bien delimitado que se corresponde con el área de drenaje de la vena, edema macular, exudados algodonosos, y estrechamiento arteriolar.

Figura 14: evolución de una ORV temporal superior



a) inicial
meses

b) a los seis meses

c) a los 14 meses

d) a los 18

A diferencia de la clasificación presentada en las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vitreo (SERV)⁴, Hayreh y cols¹³⁶ distinguen dos tipos de ORVR:

.- Oclusiones mayores, debidas a la oclusión de una de las cuatro ramas mayores de las venas retinianas (temporal superior o inferior y nasal superior o inferior). Involucra todo el segmento de la retina drenado por la vena que se extiende hasta la retina periférica.

.- Oclusión macular se debe a la oclusión de una de las venas de la región macular (una parte de la retina entre las arcadas vasculares superior e inferior) solamente

Hayreh y cols¹³⁶ que el sector temporal superior se afectaba en el 65% de los pacientes con ORVR con afectación de rama principal y el temporal inferior en el 31%. En las de rama macular el 81% se afectaba el sector superior y en el 19% en el inferior.

En la fase crónica observamos vasos colaterales, micro aneurismas, alteraciones maculares crónicas: edema macular persistente, alteración del epitelio pigmentario de la retina, fibrosis subretiniana, membranas epirretinianas, neovasos retinianos y papilares (36% casos formas isquémicas), hemorragia vítrea¹³⁶⁻¹³⁸.

En la misma línea que para las OVCR, Hayreh y cols¹³⁸ realizaron un estudio en el que se describían los cambios fundoscópicos en las ORVR y

analizaron 144 pacientes con el tipo principal y 72 con el macular en los que describieron las siguientes características:

Hemorragias retinianas:

- Inicialmente pueden presentarse con engrosamiento vascular y sin hemorragias, pero desarrollar las hemorragias con posterioridad. Al diagnóstico, en un 65% de las ORVR principales y en un 63% de las maculares se observan hemorragias moderadas o severas. La probabilidad acumulada de presentar hemorragias prerretinianas es similar en los dos tipos ($p=0,510$); y se resuelven en el mismo porcentaje en ambas ($p=0,980$).

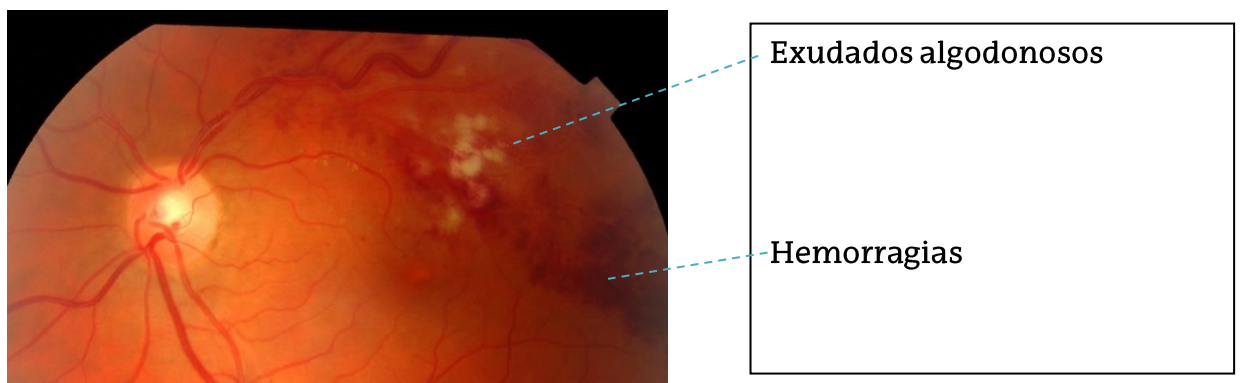


Figura 15: ORV temporal superior en la que se observan los exudados algodonosos y hemorragias retinianas.

- Las hemorragias subhialoideas se observaron solamente en el tipo principal y en los 6 primeros meses tras el diagnóstico, con una probabilidad acumulada de desarrollarse en los 9 meses de $7,7\% \pm 2,3\%$.
- La resolución de las hemorragias en la fovea es más larga en las de rama principal que en la macular ($p=0,029$), pero no hay diferencia en las hemorragias en perifovea y el resto de la macula. Las hemorragias periféricas en las de rama principal son las últimas en resolverse.

Cambios maculares

- Edema macular: al diagnóstico los ojos con ORVR de tipo principal presentan edema macular más marcado que las de afectación macular

($p=0,007$); en cambio, el tiempo de resolución del edema no difiere entre los dos tipos ($p=0,647$) para la resolución del edema macular en 24 meses fue de $50,8\% \pm 5,1\%$ en la de tipo principal y $56,7\% \pm 7,4\%$ en la macular.

- Desprendimiento neurosensorial: se desarrolla en mayor porcentaje en las de rama principal ($p=0,002$). La probabilidad acumulada de desprendimiento neurosensorial fue de $17,7\% \pm 3,2\%$ en las de rama principal a los tres meses y de $3,0\% \pm 2,1\%$ a los 6 meses en la macular.

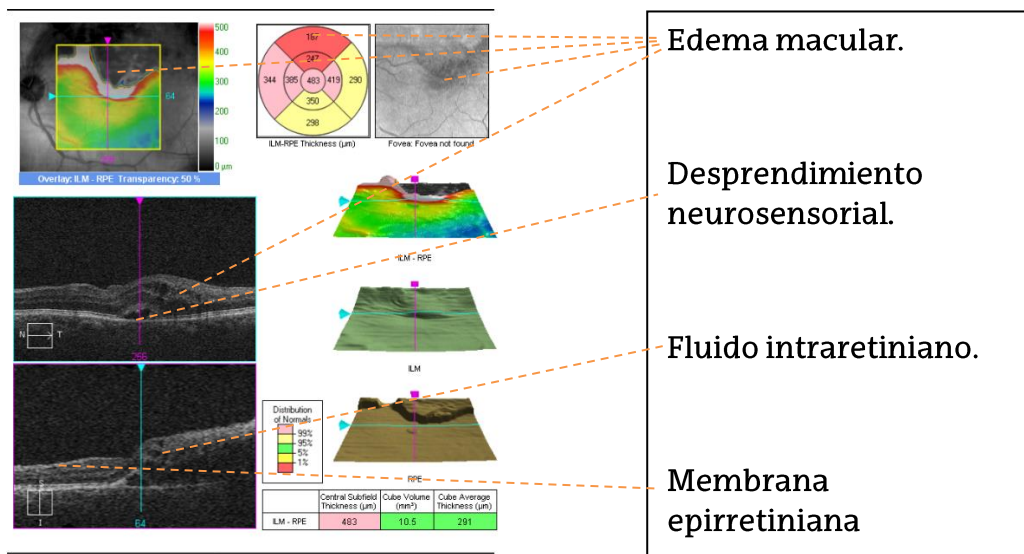


Figura 16. Edema macular en tomografía Cirrus de Zeiss.

- Membrana epirretiniana: se desarrolla en mayor porcentaje en las de rama principal ($p=0,008$). (Figura 16).
- Degeneración EPR: no hay diferencia estadísticamente significativa en su aparición ($p=0,366$).

Cambios vasculares retinianos

- Exudados algodonosos: se observan en el $54,2\% \pm 4,2\%$ de las de rama principal y en el $50,6\% \pm 6,1\%$ de las maculares; dentro de los primeros 12 meses fue de $64,3\% \pm 4,2\%$ y de $61,0\% \pm 6,1\%$ respectivamente. Figura 14 a)
- Fibrosis perivenosa: las de rama principal presentan un porcentaje mayor de fibrosis perivenosa ($p < 0,001$). Figura 14 d

- Atenuación venosa: Se observó un mayor porcentaje de atenuación venosa en las de rama principal ($p=0,058$).

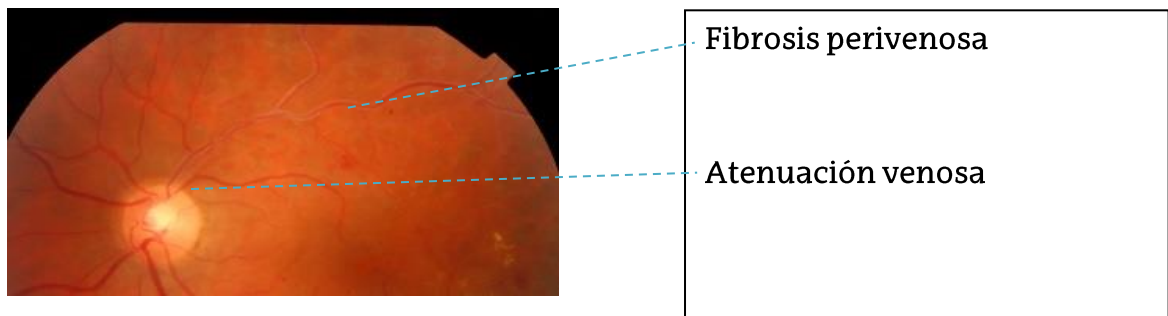


Figura 14.d

- El porcentaje de desarrollo de colaterales difiere entre los dos tipos ($p<0,0001$) – dentro de los 12 primeros meses se desarrollaron en el $30,2\% \pm 4,2\%$ de las de rama principal y solo en el $3,3\% \pm 2,3\%$ de las maculares.

Nervio óptico

- Palidez del nervio óptico: se observa más en las de rama principal ($p<0,0001$).

Depositos lipídicos

- Se observaron más frecuentemente en las de rama principal ($p=0,004$).

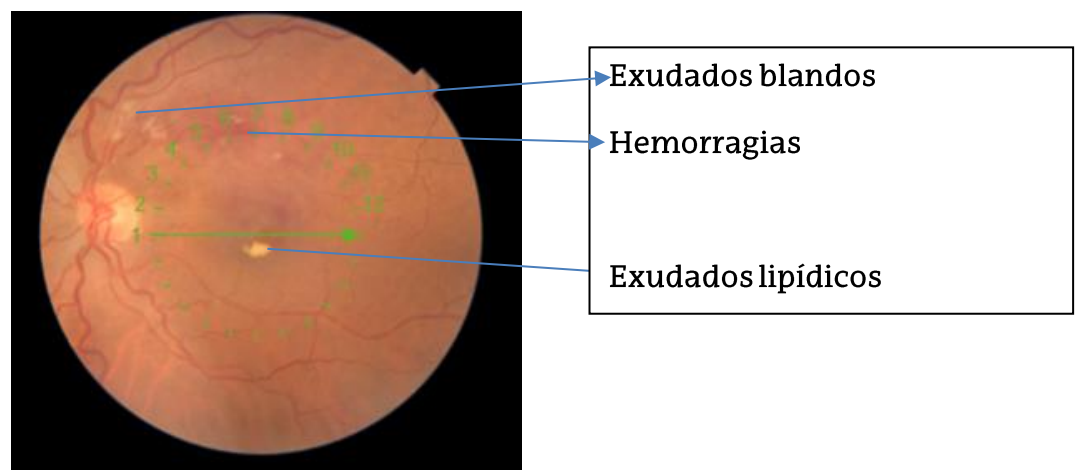


Figura 17. Oclusión de rama venosa con exudados lipídicos.

Neovascularización

- The Branch Vein Occlusion Study (BVOS) Group¹³⁹ registró neovascularización retiniana en el 22% de los pacientes. Hayreh y cols¹³⁸ observaron neovascularización solo en los de rama principal, en el nervio óptico. en el 10,4% \pm 2,9% dentro de los 30 primeros meses y retiniana en el 14,8% \pm 3,5% dentro de los primeros 36 meses.

Cruces arteriovenosos

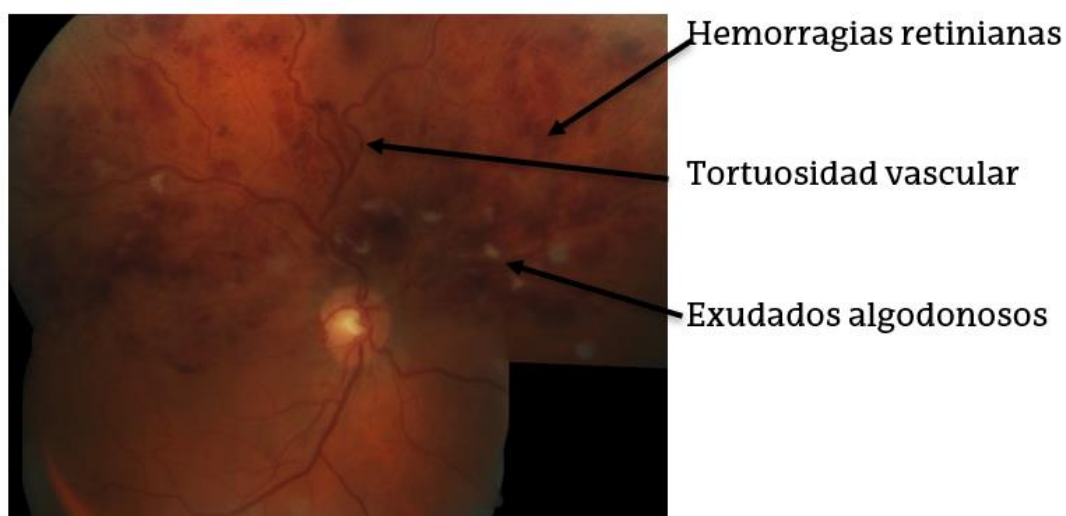
- Las ORVR se producen en los cruces arteriovenosos donde generalmente la arteriola descansa sobre la vena (96% de las ocasiones arteriola por delante de vena y 4% vena por delante de arteriola).

c) HemiC-OVR.

Los síntomas que pueden estar presentes son pérdida visual súbita con defecto campimétrico típicamente altitudinal (en las formas isquémicas).

En el fondo de ojo se puede observar dilatación venosa y hemorragias retinianas que afectan a la hemirretina superior o inferior, afectando por igual al cuadrante nasal y temporal. Clínicamente y desde el punto de vista fisiopatológico está más próxima a la oclusión de vena central, aunque con mayor riesgo de neovascularización que ésta⁴⁹.

Figura 18. Oclusión Hemi C



Hayreh y cols⁵⁰ observaron que el sector afectado era generalmente toda la hemirretina inferior o la superior. No observaron diferencia significativa en la agudeza visual o el campo visual inicial en los ojos con afectación no isquémica en función del sector afectado.

Tabla 4: Cambios funduscópicos de las OVCR y ORVR EPR, epitelio pigmentado de la retina; MLI, membrana limitante interna; N.O, nervio óptico.

	OVCR		ORVR	
	No isquémica	Isquémica	Principales	Maculares
Hemorragia retiniana grave	7-16%	40%	65%	63%
Hemorragia sub-MLI	16,9%	38,3%		
Hemorragia subhialoidea	2,0 %	6,1%	7,7%	
Edema macular severo	9%	53%	Más marcado	
Resolución edema 24 meses	50,9%	38,8%	50,8%	56,7%
Membrana epirretiniana	22,7% 36 meses	38,2% 36 meses	Más frecuente	
Degeneración EPR 36 meses	41,1%	64,2%	No hay diferencia	
Desprendimiento neurosensorial	41,5% 9 meses	68,9% 9 meses	17,7% 3 meses	3,0% 6 meses
Agujero macular	0,2%	1,12%		
≥ 8 Exudados algodonosos	6%	25%	54,2%	50,6%
Resolución Ingurgitación venosa < 24 meses	17,3%	12,2%		
Desarrollo Fibrosis venosa	18%	37,6%	Más frecuente	
Atenuación arteria retiniana		Más marcada		
Arteria cilioretiniana	7%	3%		
Hemorragias en nervio óptico	No hay diferencias			
Edema del Nervio óptico		Más marcado		
Colaterales del NO <12 meses	41,0%	46,5%		
Palidez del NO <12 meses	2%	38,4%	Más frecuente	
Neovasos retina y NO		Más frecuentes	Solo ⁴⁹	
Depósitos lipídicos		Más frecuente	Más frecuente	

A.5 DIAGNÓSTICO.

Tras la recogida de información sobre la sintomatología y medición de la agudeza visual se debe evaluar la presencia de defecto pupilar aferente⁴. La

biomicroscopia del segmento anterior es obligatoria para detectar precozmente la presencia de neovascularización del iris³⁶. Una congestión vascular de los vasos de iris puede ser considerada como una evidencia temprana de la presencia de factores vasodilatadores liberados de la retina que preceden en muchos pacientes la aparición real de neovascularización del iris^{71,140}. Tras la dilatación pupilar se evalúan los signos presentes en la retina, nervio óptico y vitreo ya comentado previamente. Generalmente con estas exploraciones se puede realizar el diagnóstico de ORV

Además, se pueden realizar las siguientes pruebas complementarias:

a) CAMPIMETRIA.

Hayreh y cols^{134,137} revisaron los cambios acaecidos en la campimetría cinética en las diferentes formas de ORV:

En las OVCR¹³³ observaron la presencia de defectos campimétricos peores al inicio en las isquémicas que en las no isquémicas ($p < 0,0001$). El 44% de los pacientes con la forma isquémica presentaron un campo visual con afectación moderada o severa, en comparación con el 0,4% de los ojos con la forma no isquémica.

En las ORVR presentaban peor campo visual inicial en las que afectaban a la rama principal (afectación moderada o severa en un 28% de las de rama principal frente al 2% de las de rama macular, $p < 0,001$)¹³⁶.

Y en las de HemiC-OVR. (136) no isquémicas no se observó diferencia en la afectación del campo visual en función del sector afectado.

b) ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA

La angiografía fluoresceínica fue utilizado por primera vez en 1961 por Novotny y Alvis¹⁴¹. Desde la década de 1980, se ha utilizado comúnmente en la práctica clínica para el diagnóstico de trastornos vasculares retinianos incluyendo las ORV. Las exploraciones estándar se realizan utilizando una

lente de 30° o 50°, que permite visualizar un círculo centrado en la fovea igual a 5 diámetros de disco óptico¹⁴¹.

La angiografía fluoresceínica aporta información sobre el tránsito, flujo, tinción vascular y difusión del colorante³, confirma la ralentización de la circulación sanguínea retiniana, evalúa los efectos de la obstrucción de la vena en el lecho capilar³⁶, diferencia las oclusiones venosas isquémicas de las formas no isquémicas, determina la extensión de la isquemia y el edema macular, confirma el diagnóstico en casos dudosos, diferencia las telangiectasias de los neovasos y puede tener valor pronóstico en la recuperación de la agudeza visual en la valoración de la mácula^{4,141}. Por lo tanto, angiografía fluoresceínica es una prueba importante para el diagnóstico y pronóstico de ORV³⁶.

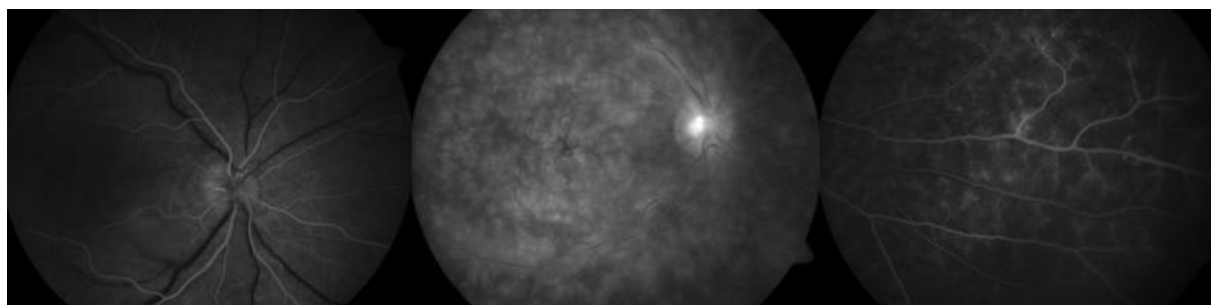
La confirmación del diagnóstico de OVR está relacionada principalmente con el aumento de la duración del tiempo de tránsito de la retina, definido como el tiempo entre la primera aparición de fluoresceína en las arterias retinianas principales y su aparición como flujo laminar en las venas posteriores principales. Un tiempo de tránsito inferior a 2-3 segundos se considera como "normal", y un tiempo más largo (más de 5 segundos) se considera como "retraso" en el llenado⁸.

La dilatación de venas y capilares retinianos, observada en los primeros fotogramas de la angiografía fluoresceínica, generalmente se observa en todas las formas de OVR, con fugas tardías en el área macular y tinción tardía a nivel de la pared de las venas posteriores principales. La hiperpermeabilidad puede ser más marcada mostrando fugas tempranas e intensas del lecho capilar macular y la recolección del colorante en los fotogramas tardíos en forma de cavidades pseudo-quísticas orientadas radialmente formando el típico edema macular cistoide con un patrón en forma de pétalo^{8,36}.

La no perfusión capilar es más analizable en los primeros fotogramas de la angiografía fluoresceínica, en el momento arteriovenoso, antes de la fuga. La no perfusión macular se correlaciona con un mal pronóstico visual y su diagnóstico debe realizarse en la evaluación antes del tratamiento de un

edema macular^{8,36}. La ausencia de perfusión periférica caracteriza las formas isquémicas, que son más propensas a desarrollar neovascularización ocular. Se puede observar una interrupción repentina del flujo sanguíneo, amputación vascular, con tinción tardía y/o fuga a nivel de la pared de los vasos cruzados sobre la zona isquémica^{36,39}. Cuando las hemorragias retinianas son numerosas y profundas, puede ser imposible evaluar la integridad del lecho capilar retiniano, por lo que habitualmente no se realiza en la fase aguda de las OVR por el efecto pantalla de las hemorragias. Y se suele esperar de 3 a 6 meses para realizarla⁴.

Los signos que se observan en la angiografía fluoresceínica en pacientes con OVCR son el retraso en la circulación arteriovenosa, hipofluorescencia por efecto pantalla, áreas de no perfusión, tinción y rezume paredes venosas. En las OVCR se define isquemia por la presencia de 10 o más áreas de disco de no perfusión retiniana⁶. Un 15% de las no isquémicas pasan a isquémicas en los primeros 4 meses y un 19% adicional en los siguientes 32 meses (un total de 34% tras tres años)^{143,144}. El 35% de las isquémicas desarrollan neovasos¹⁴³, siendo la principal complicación el glaucoma neovascular; el riesgo de neovasos en iris es mayor si el área de isquemia retiniana es superior a 10 áreas de disco⁴³.



Retraso llenado

edema macular

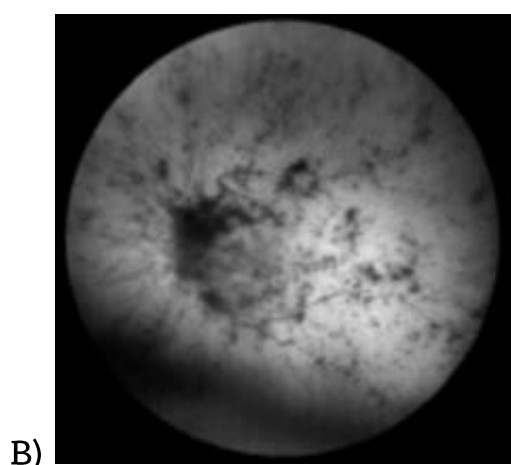
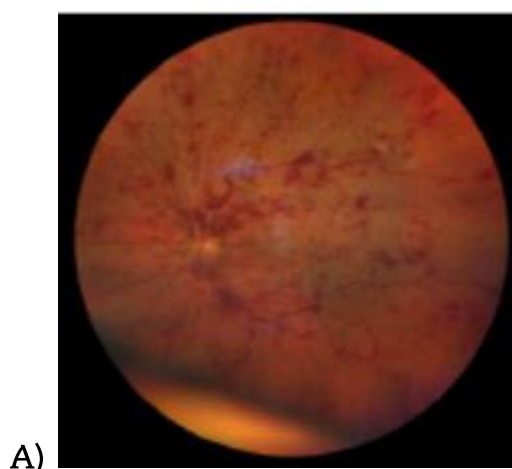
Hiperpermeabilidad

Figura 19. Angiografía fluoresceínica en OVCR

Los signos angiografía fluoresceínica en las HemiC-OVR. son iguales a los de las OVCR, pero afectando a dos cuadrantes⁴. El 78% son formas no isquémicas¹⁴⁵.

Los signos en las angiografías fluoresceínicas de las ORVR son el retraso en el relleno venoso, hipofluorescencia por efecto pantalla debido a la presencia de hemorragias, hipofluorescencia por no perfusión de los capilares, hiperfluorescencia difusa en fases tardías (rezume, edema), aumento de permeabilidad y tinción de las paredes venosas⁴. En este caso, se definen como isquémicas cuando el área de isquemia es > 5 diámetros de disco¹³⁹.

Las imágenes obtenidas con los retinógrafos y angiógrafos clásicos proporcionan un campo de visión de 30° después de la dilatación de la pupila¹⁴⁶. Este campo de visión permite la visualización de aproximadamente el 5% del área total de la retina⁴². Los avances posteriores en las cámaras digitales permiten obtener campos de visión individuales más grandes, que oscilaban entre 45° y 50° . Para aumentar la visualización se utiliza el método ETDRS 7SF¹⁴⁴, en el que se toman y evalúan 7 fotografías estereográficas superpuestas que llegan a cubrir una anchura de 75° o aproximadamente el 30% de toda la superficie de la retina¹⁴⁶. Recientemente, se han desarrollado las imágenes de campo ultraamplio¹⁴⁶⁻¹⁵⁰ cuyas imágenes cubren un ángulo de 200° en una sola imagen, lo que representa aproximadamente el 82% de la superficie de la retina¹⁴⁸. Estos dispositivos presentan las siguientes ventajas: no requieren realización de montaje, se pueden obtener sin dilatación pupilar y la captura es rápida¹⁴³.



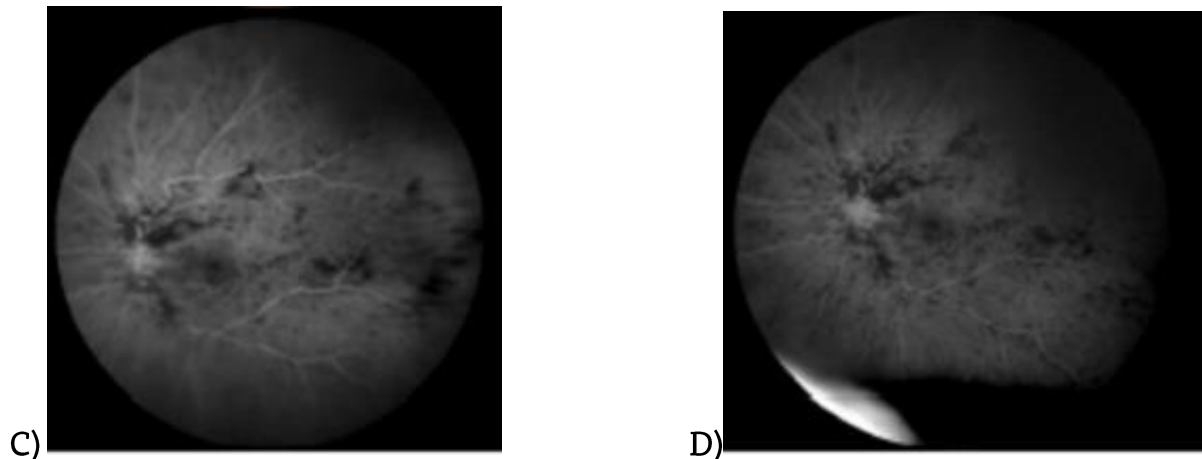


Figura 20. A) Retinografía; y B-D) angiografía de campo amplio en paciente con OVCR

Turczyńska y cols encontraron en su estudio isquemia en el 59,8% de los ojos con ORV, pero, el 20,6% de estos no había isquemia en el polo posterior lo que modificó su actitud terapéutica. Por lo que estos autores consideran que la angiografía periférica debe ser una prueba complementaria de obligada realización en las OVR ¹⁴².

Con estos dispositivos, las definiciones de ORV isquémica no pueden aplicarse a la superficie total que muestran. El tamaño del área de falta de perfusión en la retina periférica más allá del área alcanzada en las imágenes de 55° que predice el riesgo de aparición de neovascularización no queda claro ¹⁵¹.

c) TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La OCT es la modalidad de diagnóstico por la imagen más comúnmente utilizada en la OVR Debido a su fácil manejo, accesibilidad, disponibilidad y ausencia de efectos adversos se ha convertido en una herramienta de uso diario que lleva a un menor uso del angiógrafo en la práctica diaria. Puede usarse para el diagnóstico, la determinación del estadio, la observación y la respuesta al tratamiento del edema macular ^{7,152} , pues aporta información cuantitativa y cualitativa del edema macula ⁴.

La tomografía debe realizarse al diagnóstico, ya que se han observado correlaciones entre los signos tomográficos y el pronóstico visual^{153,154}. Se pueden observar los siguientes hallazgos cualitativos:

- Engrosamiento retiniano: por presencia de fluido intrarretiniano (definido como los espacios mínimamente reflectores redondos u ovoides que se encuentran dentro de la retina neurosensorial) o subretiniano (definido como el espacio no reflectivo entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentado de la retina). A mayor engrosamiento mejor respuesta al tratamiento, pero peor pronóstico funcional^{4,7}.
- Hiperreflectividad a nivel de las hemorragias intrarretinianas^{4,152} que induce una hiporreflectividad indirecta sobre el tejido subyacente,
- Pérdida de depresión foveal⁴,
- Adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas que denota isquemia⁴.
- Desprendimiento neurosensorial, que justifica la mala visión del paciente y tiene valor pronóstico visual ya que es un factor independiente de peor pronóstico visual^{4,149}. Adopta forma de pagoda.
- Alteraciones en la interfase vitreo-macular que tiene valor en la orientación terapéutica debido a la presencia de membrana epirretiniana o agujero macular de espesor completo o lamelar⁴,

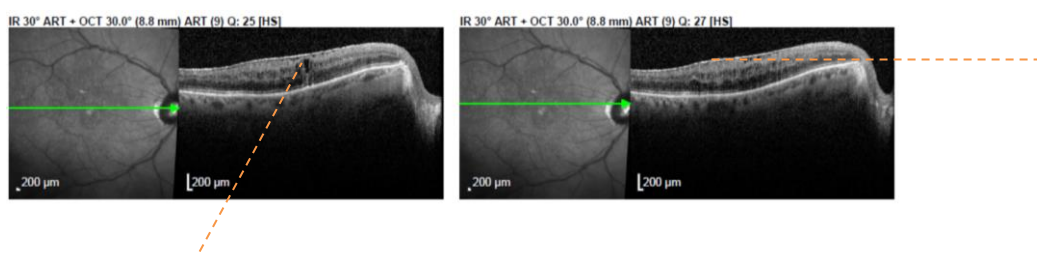


Foto 21: pérdida de depresión foveal y presencia de membrana epirretiniana.

- Puntos hiperreflectivos en las capas externas^{4,13,152-154}, (figura 21): son partículas bien circunscritas y son de igual o mayor reflectividad que la banda del epitelio pigmentado de la retina, que se localizan en las capas externas y/o alrededor de acúmulos de fluido, son típicamente no confluentes¹⁵³; siendo su origen incierto y parece que está en relación

con la extravasación de lipoproteínas¹⁵⁵ o con un incremento de la inflamación en la retina. Se consideran que son indicadores de respuesta a tratamiento intravítreo, de forma que los implantes de dexametasona son más efectivos en pacientes con múltiples puntos¹⁵⁵ y de pronóstico visual^{156,157}. Además, cuantos más puntos había, más probable era que se produjera una rotura de la capa fotorreptora¹⁵⁸.

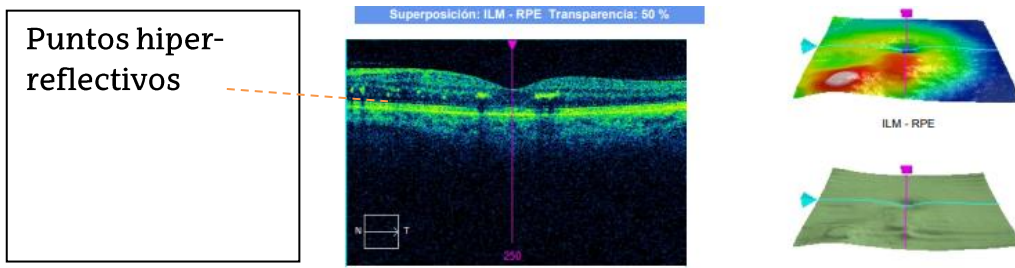


Foto 22. Puntos hiperreflectivos

- Integridad de la zona de elipsoide, en la que una disrupción tiene valor pronostico negativo^{4,152,157}. Figura 23,
- Integridad de la membrana limitante externa, cuya extensión está en relación con un peor pronóstico visual en el seguimiento¹⁵⁷.

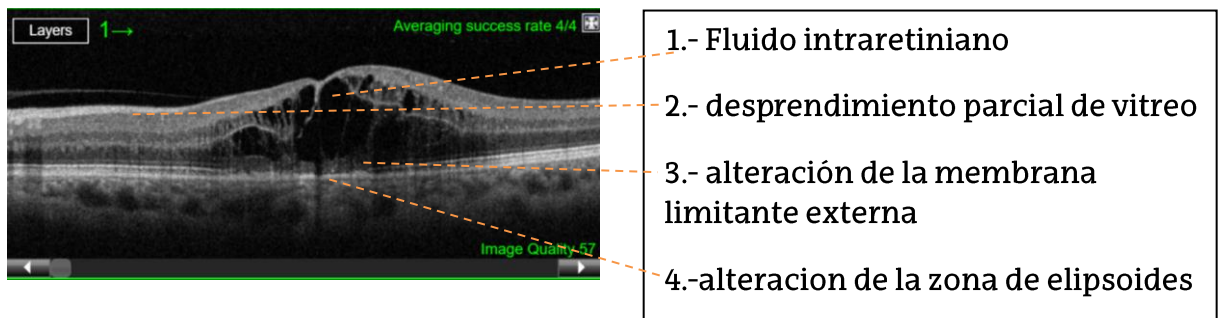


Figura 23: Imagen de edema macular

- Desorganización de las capas retinianas internas (figura 24) su cambio tras el tratamiento es un parámetro que sirve como biomarcador para pacientes con edema macular secundario a ORV. El cambio en su extensión tras las tres inyecciones iniciales identifica los ojos con mayor probabilidad en la mejora en su agudeza visual^{159,160}. Una mayor extensión de la desorganización de las capas internas de la retina en la situación inicial se correlaciona con una peor agudeza visual. inicial¹⁵⁹.

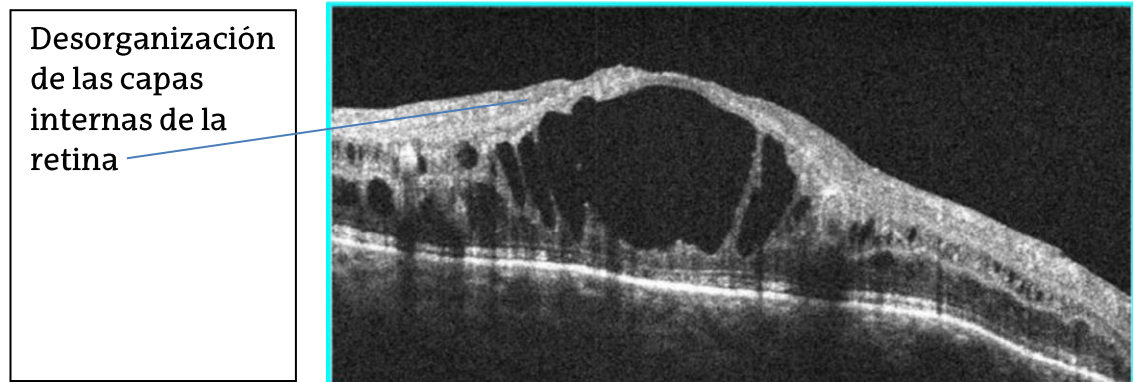


Figura 24: Desorganización de las capas internas de la retina

- Se ha descrito como daño retiniano isquémico agudo la membrana limitante media prominente¹⁶¹ definida como una línea de hiperrreflexión en la parte interna de la capa plexiforme externa; y la maculopatía media paracentral aguda¹⁶² definida como lesiones hiperreflectivas en las capas medias de la retina a nivel de la nuclear interna en respuesta a la isquemia de los plexos capilares intermedio y profundo que se puede asociar a pérdida focal de agudeza visual.

Y los siguientes hallazgos cuantitativos:

- Incremento en el grosor macular central que se define como la media de grosor de la retina entre los límites interno y externo en todas las exploraciones unidimensionales realizadas en el área de 1 mm central y es la característica de OCT más usada. El grosor macular central es la variable de valoración principal en la mayor parte de los ensayos aleatorizados y su aumento está correlacionado con la pérdida funcional y su disminución con la ganancia⁷. Schimdt-Erfurth y cols⁷ consideran al grosor macular central una variable robusta debido a que la OVR es una enfermedad de inicio agudo y puede no presentar tantas alteraciones a largo plazo como las enfermedades crónicas de la retina. El estado de los fotorreceptores no influye directamente en la agudeza visual al inicio de la enfermedad, pero sí desempeña un papel importante a nivel pronóstico de la agudeza visual tras el tratamiento⁷.

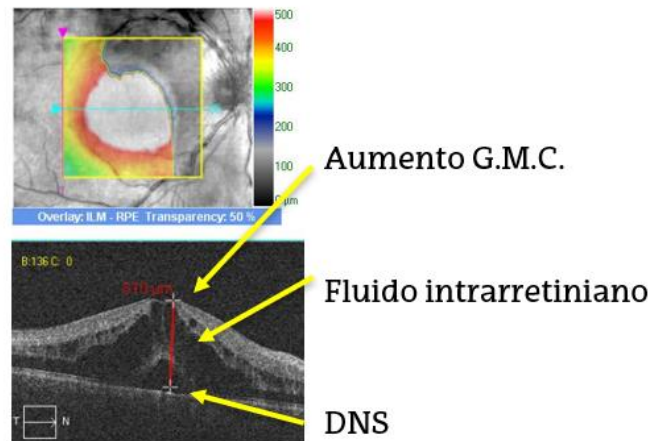


Foto 25: incremento del grosor macular

- Incremento en el volumen macular central, que se ha observado que disminuye tras las inyecciones intravítreas de dexametasona²⁴.

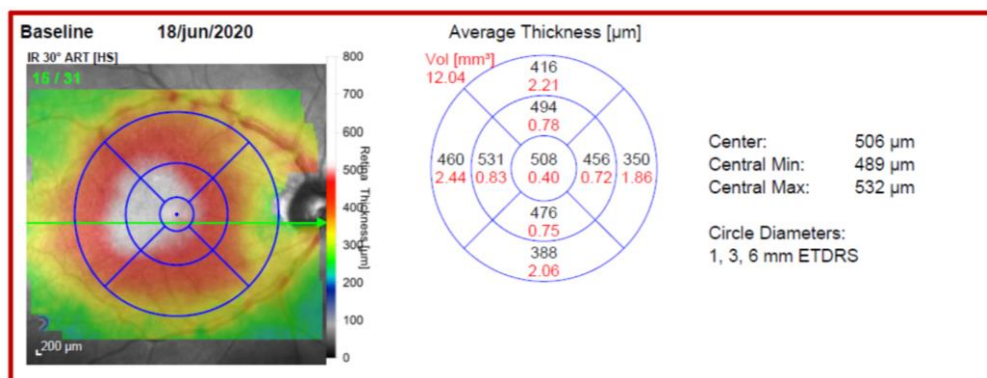


Foto 26: se observa incremento del volumen macular.

Relaciones de las características tomográficas

- 1.- A mayor engrosamiento mejor respuesta al tratamiento, pero peor pronóstico funcional^{4,7}.
- 2.- Adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas que denota isquemia⁴.
- 3.- Desprendimiento neurosensorial es un factor independiente de peor pronóstico visual^{4,149}.
- 4.- Puntos hiperreflectivos en las capas externas son indicadores de respuesta a tratamiento intravítreo, de forma que los implantes de dexametasona son más efectivos en pacientes con múltiples puntos¹⁵⁵

y cuantos más puntos había, más probable era que se produjera una rotura de la capa fotorreceptora¹⁵⁸.

5.- Integridad de la zona de elipsoide, en la que una disrupción tiene valor pronostico negativo^{4,152,157}.

6.- Integridad de la membrana limitante externa, cuya extensión está en relación con un peor pronóstico visual en el seguimiento¹⁵⁷.

7.- Una mayor extensión de la desorganización de las capas internas de la retina en la situación inicial se correlaciona con una peor AV inicial¹⁵⁹.

8.- El aumento del grosor macular central esta correlacionado con la perdida funcional y su disminución con la ganancia⁷.

9.- . El estado de los fotorreceptores es un factor pronóstico de la AV tras el tratamiento⁷.

Tabla 5. Relaciones de las características tomográficas.

D) ANGIO-OCT

La angio-OCT es un nuevo dispositivo de imagen que permite visualizar y analizar el flujo sanguíneo retiniano sin necesidad de usar colorante intravenoso y de forma rápida. De esta manera permite realizar análisis cuantitativos automáticos de las áreas de flujo en los plexos superficial y profundo, del área de la zona avascular foveal de cada plexo y de la densidad vascular central y parafoveal de forma independiente; detectar áreas de no perfusión y cuantificarlas; permite estudiar la neovascularización retiniana; y permite monitorizar la respuesta al tratamiento intravítreo. Por el contrario, se trata de una técnica nueva en estudio que requiere conocer los artefactos de la imagen para poder analizar correctamente las imágenes. En las imágenes de la angio-OCT podemos observar, más comúnmente en el plexo capilar profundo que en el superficial, dilatación y tortuosidad de los grandes vasos superficiales, presencia de shunts, microaneurismas, teleangiectasias capilares y disrupción de la zona avascular foveal^{163,164}. Algunas ventajas de la angio-OCT con respecto a la angiografía convencional son: que es superior para visualizar los cambios de la zona avascular foveal y para analizar los

cambios en la densidad vascular, las áreas de no perfusión se visualizan de forma más nítida con la angio-OCT aunque la angiografía permite un estudio más amplio de las áreas periféricas y la angio-OCT detecta anomalías capilares, lazos venosos y neovasos con facilidad¹⁶³.

Skenazi y cols¹⁶⁴ demostraron una correlación significativa entre la ausencia de perfusión retiniana y la densidad vascular macular cuantificada automáticamente mediante angio-OCT. Además, la zona avascular foveal se correlacionaba con la ausencia de perfusión periférica y la densidad vascular en la angio-OCT. Por lo tanto, la angio-OCT puede ayudar a identificar los ojos con densidades vasculares bajas que están en alto riesgo de complicaciones neovasculares.

Ouderni y cols¹⁶⁵ analizaron 70 ojos de 35 pacientes con ORV unilateral mediante angio-OCT, Y observaron que los ojos afectados presentaban zona avascular foveal más larga, menor densidad vascular, mayor densidad del esqueleto, mayor densidad fractal, mayor índice del diámetro vascular y un incremento de la lacuranidad en los dos plexos (todas las $p < 0,05$). El alargamiento de la zona avascular foveal estaba relacionado con la pérdida de AV. ($p = 0,025$, $r = 0,378$). En el plexo capilar profundo la AV se correlacionó negativamente con la densidad vascular parafoveal, densidad del esqueleto y densidad fractal ($p = 0,004$, $r = -0,472$; $p = 0,003$, $r = -0,482$ and $p = 0,036$, $r = -0,308$, respectivamente. El análisis de regresión multivariado por pasos mostró que las menores densidades del esqueleto y fractal en el plexo capilar profundo continuaban correlacionadas con una peor AV ($p = 0,04$, $r = -0,261$ and $p = 0,032$, $r = -0,264$, respectivamente. Consideraron que estos biomarcadores podrían usarse para predecir el impacto de la isquemia macular y la amputación capilar con la AV en pacientes con ORV

Fan y cols¹⁶⁶ realizaron un estudio retrospectivo en el que analizaron 72 pacientes con ORV unilateral (72 ojos con ORV y los 72 ojos adelfos) y 72 pacientes sanos. Y observaron que la microvasculatura del ojo adelfo puede estar afectada en los plexos superficial y profundo y en la coriocapilar, sugiriendo la influencia de factores sistémicos en el desarrollo de las ORV.

Así mismo, se ha desarrollado un sistema de angio-OCT de campo amplio¹⁶⁷ que proporciona resolución suficiente para analizar las áreas de no perfusión de los capilares retinianos, ampliando la zona de estudio mediante captura de una única imagen. Bae y cols¹⁶⁸ observaron que existía una correlación entre el número de inyecciones intravítreas de anti-VEGF y el estado de microperfusión en el área de 12 mm en los plexos capilares profundos y superficiales y entre la mejor AV corregida final y la densidad vascular en el área de 12 mm del plexo vascular profundo y el área avascular foveal utilizando la angio-OCT de campo amplio en las ORVR

Glacet-Bernard y cols¹⁶⁹ realizaron una comparación entre la angiografía fluoresceínica de campo ultraamplio y la angiografía de coherencia óptica de campo amplio en el estudio de las zonas de no perfusión en las ORV y observaron que el índice de isquemia en la angiografía fluoresceínica de campo ultraamplio y la densidad vascular en los plexos superficial y profundos se correlacionaban de manera significativa y también la clasificación cualitativa de la angio-OCT de campo amplio y el índice de isquemia de la angiografía fluoresceínica de campo ultraamplio. Además, observaron que para la detección de no perfusión marcada definida como índice de isquemia mayor o igual de 25, la angio-OCT de campo amplio tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad de 64,9%.

OVCR isquémica está relacionada con una o más de las siguientes ³
1.- Baja agudeza visual (el 44% de los ojos con visión <0,1 desarrollan rubeosis.
2.- Defecto pupilar aferente relativo.
3.- Presencia de hemorragias intrarretinianas múltiples, oscuras y profundas.
4.- Presencia de múltiples exudados algodonosos.
5.- Grado de dilatación y tortuosidad venosa.
6.- Más de diez áreas de disco de ausencia de perfusión en angiografía de siete campos.

Tabla 6. Características clínicas de las OVCR isquémicas.

A.6 PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN NATURAL.

A continuación, se comenta la historia natural de las oclusiones venosas de la retina en función de su extensión.

a) OVCR

Una vez han sido diagnosticados de OVCR, los pacientes deben ser evaluados cada 4-6 semanas durante 6 meses mediante lámpara de hendidura y gonioscopía para detectar neovascularización de iris o de ángulo que generen glaucoma neovascular. Y los pacientes con pérdida de AV deben ser evaluados para descartar la presencia de edema macular⁵.

Aunque algunos pacientes pueden mejorar el edema macular y la AV, generalmente la AV disminuye con el tiempo. Los pacientes con afectación no isquémica pueden resolverse completamente sin complicaciones. Se recomienda el seguimiento durante dos años, pero la aparición de colaterales en el nervio óptico y la desaparición del edema durante seis meses permiten dejar de realizar revisiones. El 30% pueden convertirse a isquémicas durante los tres primeros años debido a un incremento de las áreas de no perfusión. Más del 90% de los pacientes con afectación isquémica tienen una AV final menor o igual a 0,1 Snellen decimal³⁷.

Moore¹⁰⁵ en 1924 fue el primero en presentar la evolución natural en las OVCR en el que siguió durante varios años a 18 pacientes y se encontró con una marcada pérdida de AV de forma invariable.

El Central Vein Occlusion Study. (CVOS) Group¹⁴⁴ analizó la evolución natural de las OVCR en función de las AV iniciales, pero sin distinguir entre isquémicos y no isquémicos. Y concluyeron que la AV inicial es un factor predictivo potente de la AV a tres años para los grupos de AV iniciales mejores de 0,5 o peores de 0,1 pero un mal predictor para los que presentaban AV entre 0,1 y 0,4.

Hayreh y cols en su estudio sobre evolución natural¹³³ dividieron a los pacientes entre isquémicos y no isquémicos en función de la información

combinada de prueba morfológicos y funcionales y observaron que entre los no isquémicos con AV iniciales de 20/70 o menos el 59% mejoraban, el 27% no cambiaban y el 14% deterioraban en la resolución del edema macular; mientras que los isquémicos el 41% mejoraban, el 41% se estabilizaban y el 18% empeoraba.

Presentaron un bajo porcentaje (8,16%) de conversión de isquémicos a no isquémicos debido a los criterios de inclusión del estudio, pero encontraron una mayor prevalencia de accidentes cerebrovasculares en los que hacían la conversión y que las AV finales de los que se convertían eran similares a los isquémicos desde el inicio.

El desarrollo de pigmentación foveal y de membrana epirretiniana tras edema macular en las no isquémicas influían negativamente en la AV tras la resolución del edema macular. No encontraron asociación estadísticamente significativa en las isquémicas.

Observaron la presencia de glaucoma neovascular en el 36% de los pacientes con isquemia, lo que resulto en un deterioro de la AV

Encontraron que la edad es un criterio de deterioro de la AV y pusieron el corte en los 45 años.

b) ORVR

Basado en el BVOS Group¹³⁹ el pronóstico de las ORVR es mejor que el de la OVCR, observándose que entre un 50-60% de los casos no tratados mantienen una AV mayor o igual de 0,5 Snellen tras un año. Cuando un paciente se presenta con pérdida de AV debida a edema macular, parecía razonable observar el progreso del edema macular durante los tres primeros meses. Solo entre 18-41% de los ojos con edema macular mejoran espontáneamente no superando la AV de 0,5 de media, sugiriendo que el tratamiento precoz pudiera ser apropiado en los pacientes en los que el edema macular se presenta de forma más tardía o en aquellos con gran pérdida visual en su inicio. Aproximadamente el 20% de los edemas maculares no tratados sufren deterioro de la AV con el paso del tiempo³⁷.

Aunque una revisión sistemática del 2010¹⁷⁰ mostró que la visión era moderadamente pobre (0,5 Snellen) en ojos sin tratamiento, pero generalmente mejoraban con el tiempo, con entre un tercio y tres cuartos ganaban 2 o más líneas de visión sin tratamiento. A pesar de esto, las ganancias de visión por encima de 0,5 fueron infrecuentes en la literatura. Durante un año de seguimiento, entre el 5 y el 15% de los pacientes presentaron edema macular y dentro de aquellos con edema macular al inicio entre el 18 y el 41% se resolvió sin tratamiento.

Los ojos con ORVR y no perfusión capilar significativa pueden desarrollar neovascularización y hemorragias vítreas, pero es menos probable que en las OVCR o HemiC ORV⁵.

Con el paso del tiempo, el proceso se va resolviendo y las hemorragias pueden regresar, así como los exudados algodonosos. En general el edema macular persiste y es una causa común de pérdida de AV, si no son tratados. Se pueden desarrollar entre las vénulas retinianas y la circulación coroidea las colaterales.

El BVOS¹³⁹ encontró una mejoría en la AV de dos o más líneas en el 37% de los ojos, mientras que solo el 17% pierde AV. Tras tres años de seguimiento medio, observaron un incremento de AV de 2,3 líneas y en el 34% presentan una AV final de 0,5 o mejor y el 23% una AV de 0,1 o peor. La severidad de la oclusión y la extensión de la isquemia son factores pronósticos del déficit de AV final⁵.

Hayreh y cols¹³⁶ también observaron una AV mayor o igual a 0,5 en la mayoría de los ojos sin tratamiento, tanto en las de afectación macular como principal. Tras la resolución del edema macular la AV mejoró en el 76% de las oclusiones de rama principal y en el 58% de las de rama macular, y peor en el 9% y en el 42% respectivamente, señalando que los ojos con afectación de rama macular no mejoraban tanto como las de afectación de rama principal.

c) HemiC-OVR.

Hayreh y cols⁴⁹ describieron el 1982 la evolución de 41 pacientes con HemiC-OVR. con la que confirmaron que se trata de una entidad diferente a las ORVR y a las OVCR. En el año 2012 presentaron otro estudio⁵⁰ con 67 pacientes en el que consideraban que la distinción entre isquémico o no isquémico era importante en los resultados finales visuales y funcionales, mejores en las no isquémicas. En las HemiC-OVR. no isquémicas, la agudeza visual inicial cuando involucraba la retina temporal superior era 20/30 o mejor en 58%, 20/60 o mejor en 83%, y 20/200 o peor en 4%, mientras que cuando involucraba la retina temporal inferior, era 45%, 66% y 13%, respectivamente. Mientras que, en las isquémicas, la agudeza visual inicial con afectación temporal superior fue de 20/40 a 20/60 en 60% y 20/200 o peor en 20%, mientras que, con temporal inferior, fue del 20% y 80%, respectivamente. En los ojos con 20/70 o peor agudeza visual inicial, la probabilidad acumulada de mejora de la agudeza visual después de la resolución de edema macular fue del 57% en las HemiC-OVR. temporal inferior y sólo había 1 ojo en el grupo HemiC-OVR. temporal superior. Además, en HemiC-OVR. no isquémicas, la gravedad de la pérdida inicial del campo visual fue mínima a leve en el 95% cuando afectó a la mitad superior de la retina, y en un 97% cuando la mitad inferior de la retina estaba involucrada. Después de la resolución del edema macular, la probabilidad acumulada de mejora o empeoramiento del campo visual en estos ojos fue del 15% y 0% en las HemiC-OVR. con afectación superior y 12% y 8%, respectivamente, con HemiC-OVR. inferior. No pudieron demostrar en este estudio ninguna asociación del área involucrada en HemiC-OVR. con los resultados visuales. Del mismo modo, no se encontró ninguna asociación significativa de resultado visual con la edad, hipertensión arterial, o presencia o ausencia de colaterales. Encontraron desarrollo de colaterales en el 58% de sus pacientes.

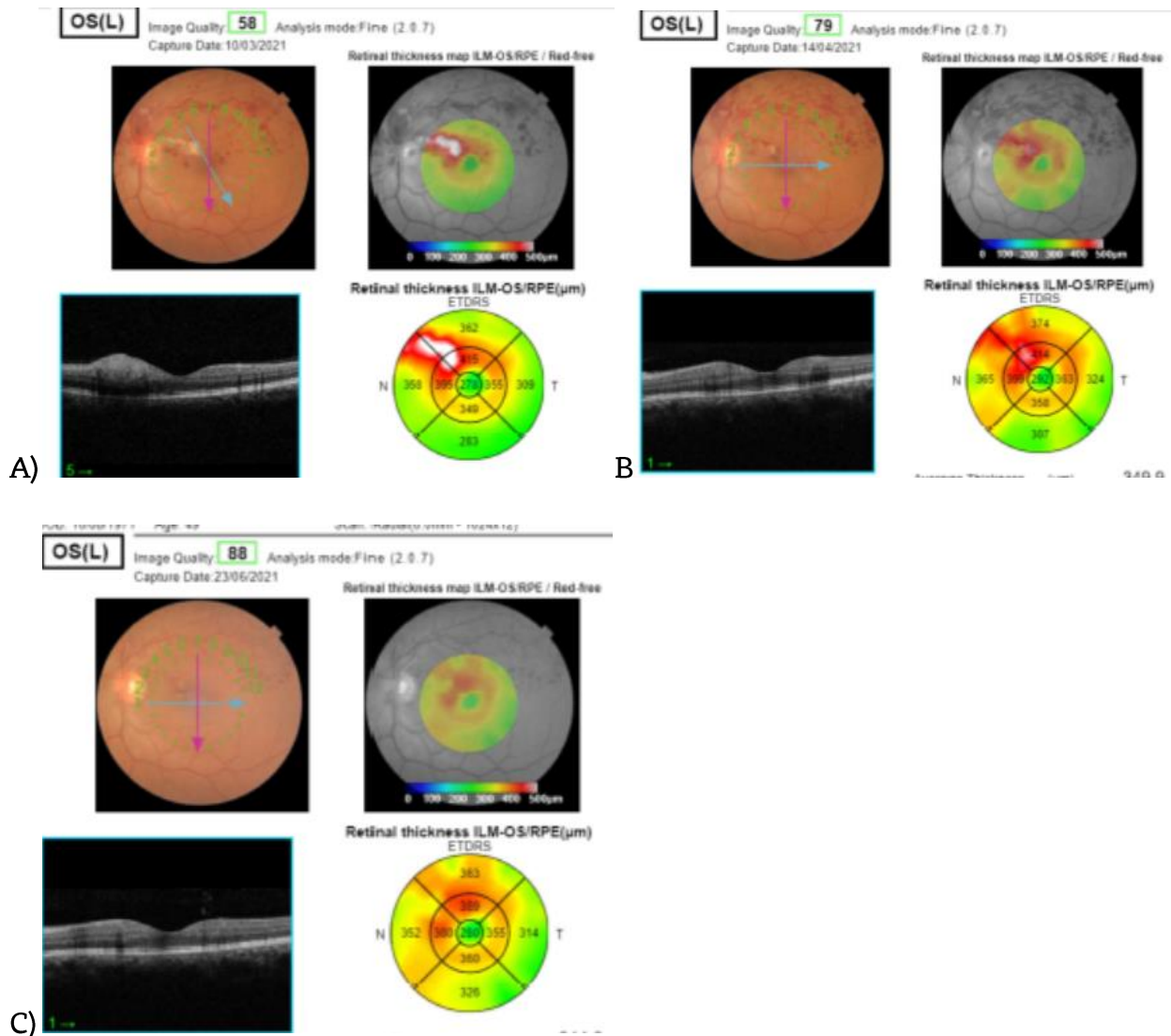


Foto 27: seguimiento tomográfico de evolución natural de HemiC-OVR.. A) marzo 2021; B) abril 2021; c) junio 2021. Mejoría de las hemorragias y exudación algodonosa y disminución del edema macular.

A.7. TRATAMIENTO.

Los objetivos del tratamiento de las OVR son dos: identificar y tratar los factores de riesgo causales; y tratar las complicaciones generadas a nivel ocular: el edema macular y la neovascularización^{3-5,9,45}.

Agno y cols⁹⁹ publicaron unas guías para el manejo de trombosis venosas en lugares inusuales en las que consideraban que no hay evidencia de alta calidad para apoyar el uso sistemático de fármacos antitrombóticos

para los pacientes con OVR. Ni los beneficios ni los riesgos de la terapia antitrombótica han sido bien definidos en este entorno clínico. A pesar de ello, consideraban que el tratamiento antitrombótico puede considerarse en pacientes seleccionados con inicio reciente de síntomas y sin factores de riesgo locales de trombosis (por ejemplo, glaucoma) o en pacientes con factores de riesgo protrombóticos importantes subyacentes, como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Este apartado resumirá el tratamiento de las complicaciones oftalmológicas: la neovascularización y el edema macular.

a) TRATAMIENTO DE LAS OVCR

Se deben tratar las enfermedades sistémicas asociadas⁴ y para el tratamiento ocular hay que diferenciar entre formas isquémicas y no isquémicas.

1. Algoritmo de manejo de la OVCR

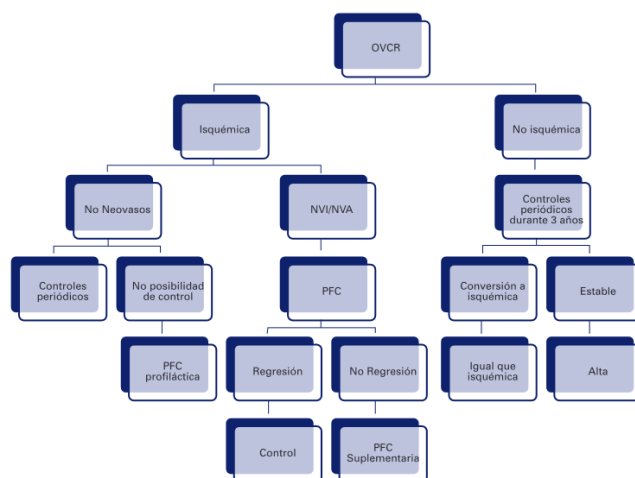


Tabla 7: Algoritmo de manejo de la OVCR según las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Retina y Vitreo del 2015⁴.

a.1.Tratamiento de las OVCR isquémicas:

En las **isquémicas** se debe realizar controles mensuales para descartar la presencia de neovascularización a nivel iridiano o angular ya que estos pacientes se encuentran en riesgo de presentar glaucoma neovascular^{3-4,40,43}. El riesgo de neovascularización es mayor si las áreas de isquemia retiniana son mayores de 10 diámetros de papila^{40,47} y en polo posterior mayores de 10

diámetros de papila o mayores de 75 diámetros de disco con la angiografía de campo amplio³. En estos casos la panretinofotocoagulación láser es beneficiosa. El objetivo del láser es destruir la retina isquémica para mejorar el suministro de oxígeno al resto de la retina y disminuir la producción de VEGF (6). El CVOS en su reporte N⁴³ describió que la panretinofotocoagulación no previene la aparición de neovascularización del iris o del ángulo en los ojos con falta de perfusión capilar extensa (10 áreas papilares o más) por lo que recomendó su uso después de que apareciera la neovascularización iridiana. Para ello se requiere realizar revisiones periódicas y en caso de que no sean posible, cabe realizar una panretinofotocoagulación profiláctica^{3,4}. Se recomienda 1.500-2.500 impactos de láser con un diámetro de 500 micras, por fuera de la arcada vascular principal y hasta lo más anterior posible en las OVCR y en las áreas de retina afectadas en las ORVR, evitando las hemorragias retinianas. Hay que asegurar un tratamiento laser suficiente en aquellos ojos con neovascularización y que han sido previamente tratados con anti-VEGF ya que la regresión de los neovasos no puede ser comprobada². Si no es posible realizar una panfotocoagulación debido a opacidad de medios, se puede realizar una criocoagulación.

Cuando aparecen neovasos en iris o en ángulo la panretinofotocoagulación persiste como tratamiento principal que puede ser acompañada de fármacos anti-VEGF^{3,171}. En los pacientes con glaucoma neovascular el tratamiento es diferente en función de si el paciente presenta visión o no. En el primer caso, se pueden realizar tratamiento antiglaucomatoso tópico, procedimientos cicloablativos o valvulares⁴. Los fármacos anti-VEGF pueden reducir la necesidad de realizar tratamiento quirúrgico y se puede usar como coadyuvante en las cirugías filtrantes^{3,4,171-173}. En los pacientes sin visión, el objetivo es mantener al paciente sin dolor mediante tratamiento tópico con corticoides y atropina^{3,4}.

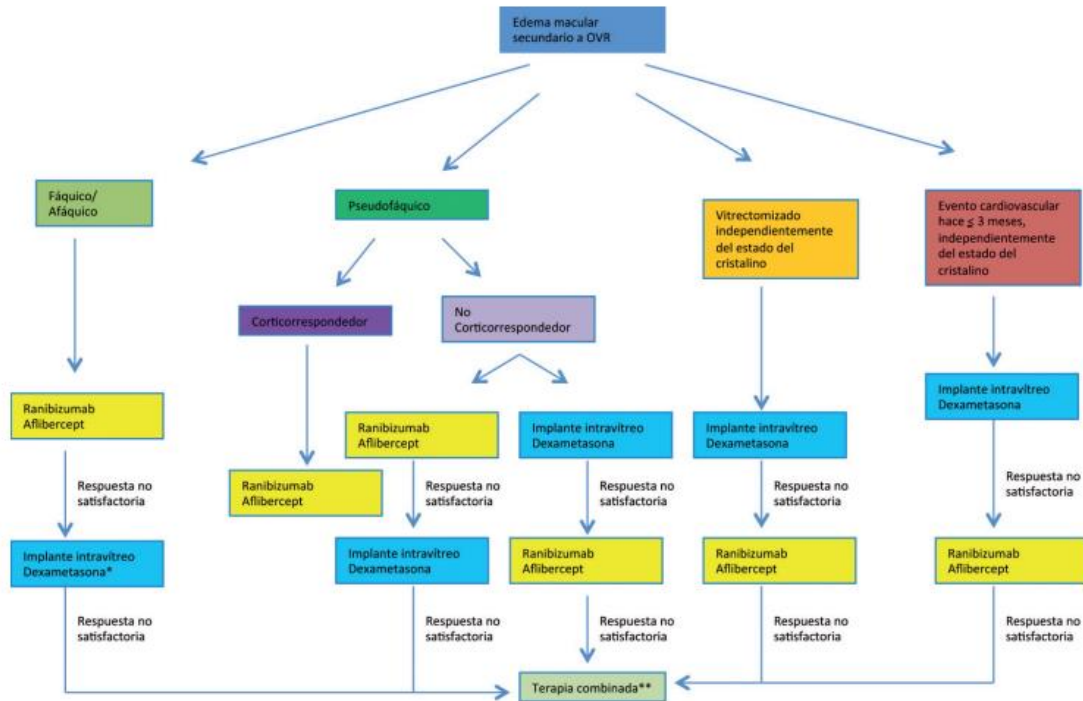
Los fármacos anti-VEGF en cámara anterior o vítrea regresan los neovasos y disminuyen la obstrucción angular. Estudios comparativos de series de casos han indicado que los neovasos regresan más rápido tras inyección intravítrea de bevacizumab asociada a laser que con el láser de

forma aislada y que bevacizumab reduce la necesidad de cirugías y puede servir como tratamiento asociado a la cirugía filtrante¹⁷¹⁻¹⁷³.

Es rara la presencia de neovascularización del segmento posterior en OVCR isquémicas en las que no han desarrollado glaucoma neovascular o que hayan sido tratados de neovascularización del segmento anterior mediante panretinofotocoagulación. Puede ser útil la panretinofotocoagulación láser en la prevención de la hemorragia vítrea³.

a.2 Tratamiento del edema macular

La mayoría de los ensayos clínicos excluyen pacientes con AV bajas por lo que resulta difícil sacar conclusiones de la eficacia de los anti-VEGF en los edemas maculares de **las formas isquémicas**. En los estudios GALILEO¹⁷⁴ y COPERNICUS¹⁷⁵ el 13,6% y el 15% de sus pacientes presentan no perfusión capilar mayor de 10 áreas de disco y observaron ganancia significativa de AV¹⁷⁶. Por lo que no se recomienda excluir a este grupo de pacientes del tratamiento con anti-VEGF igual que al grupo de pacientes con AV basal igual o peor a 0,06 Snellen decimal con isquemia marcada en la angiografía³. Pero hay que tener en cuenta que en estos pacientes el tratamiento con anti-VEGF puede enmascarar el desarrollo de neovasos, ya que las complicaciones neovasculares en pacientes con OVCR isquémicas no mejoran, sino que son retrasadas¹⁷⁷ en una mediana de 9,6 meses¹⁷⁸. Por esto, se recomienda seguimiento mensual o bimestral durante el primer año de cese del tratamiento anti-VEGF. Además, puede seguir ocurriendo la progresión de la no perfusión capilar por lo que se recomienda realizar angiografía o angio-OCT para evaluar la extensión de la isquemia tras el cese del tratamiento. La edad avanzada y la historia de glaucoma son factores de riesgo de aparición de no perfusión de los capilares³.



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.

Tabla 8. Algoritmo de manejo del edema macular asociado a una ORV. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vitreo 2015³.

En las **formas no isquémicas** se debe realizar revisiones periódicas durante 3 años debido al mayor riesgo de conversión a isquémica dentro de este periodo^{4, 43}.

A) Tratamiento láser:

No se recomienda la fotocoagulación láser en rejilla para tratar el edema macular ya que no produce ningún beneficio, aunque se observó una tendencia en favor del tratamiento en los pacientes jóvenes⁴². Tampoco hay evidencia que sugiere beneficio en la combinación de laser macular en rejilla y tratamiento con anti-VEGF o esteroides.

No se recomienda la anastomosis coriorretiniana inducida por láser ya que no han mostrado un claro beneficio⁴. En 2018, McAllister y cols¹⁷⁹ publicaron un ensayo clínico aleatorizado comparando el uso de anastomosis inducidas con láser y ranibizumab asociado Vs ranibizumab, observando una ganancia de 16 letras en ambos grupos, pero un número de complicaciones no insignificantes en el grupo de tratamiento combinado: 14% requirieron vitrectomía y 17% desarrollaron neovascularización, de las cuales el 50% regresaron espontáneamente.

B) Tratamiento corticoideo:

Los corticoides reducen la permeabilidad capilar, estabilizan la barrera hematoretiniana, inhiben la expresión del gen del VEGF y de las vías metabólicas el VEGF y las de las citoquinas inflamatorias, mejoran la oxigenación de la retina¹⁸¹ y pueden tener un efecto neuroprotector¹⁸⁰⁻¹⁸⁵.

- Se puede utilizar **corticoides sistémicos** para las ORV causadas por patología sistémica inflamatoria⁵⁸, pero la mayoría de los tratamientos corticoideos se realizan mediante inyección intravítrea. Los corticoides comercializados en España para uso intraocular son el acetato de triamcinolona (Triesence ®)¹⁸⁶, el implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex ®)¹⁸ y el implante de fluocinolona (Iluvien ®)¹⁸⁷; pero solo el Ozurdex ® tiene indicación para el edema macular secundario a oclusiones vasculares.
- El **acetato de triamcinolona** se viene usando desde hace muchos años mediante uso compasivo fuera de indicación de ficha técnica y se ha descrito como eficiente¹⁸⁴. El estudio SCORE-CRVO¹⁸⁵ fue un ensayo clínico multicéntrico en el que se comparó la eficacia y seguridad de una dosis de 1 mg, de 4mg y la observación en pacientes con OVCR no isquémica. Un 27% de los del grupo 1 mg, un 26% de los del grupo de 4 mg y 7% de los del grupo de observación mejoraron la AV 15 letras en escala del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Las tasas de elevación de la PIO y formación de cataratas fueron similares en el grupo de observación y de 1 mg y mayores en el de 4 mg. En la

actualidad el Triesence ® está autorizado en España solamente como tinción del gel vitreo¹⁸⁶.

- En 2009 la FDA autorizó el uso de un **implante intravítreo de 0,7 mg de dexametasona** (Ozurdex ®, comercializado por Allergan) para el tratamiento del edema macular secundario a ORV tras valorar su eficacia en el estudio GENEVA a 6 meses¹⁶ y a 12 meses¹⁷.

Se trata de un dispositivo de liberación lenta del fármaco de forma que permite alcanzar concentraciones elevadas de dexametasona en la retina y el vitreo durante los primeros 2-3 meses tras la inyección y más bajas hasta 6 meses⁷. Se presenta como un aplicador precargado, de un solo uso, con una aguja de 22 gauges⁷ que fue modificada con posterioridad para facilitar su uso¹⁸⁸.

El estudio GENEVA¹⁶ demostró que el implante mejoraba la AV y mostró un efecto máximo a los dos meses (ganancia media de 10 letras) y un descenso progresivo hasta los valores iniciales a los 6 meses y que se puede mejorar la AV tras una segunda inyección a los seis meses¹⁷. El tratamiento temprano (antes de 90 días tras el inicio de los síntomas) del edema macular conseguía mejores AV que el tardío. Se documentaron mejoras del edema macular en la OCT. Y en cuanto a efectos adversos, se observaron una tasa baja de cataratas (7% de progresión a los 6 meses) y de aumento de la PIO. La PIO se elevaba de forma moderada en un 15% de los pacientes, con el pico máximo a los dos meses, que se controlaba con gotas antiglaucomatosas que se podían suspender a los seis meses. No observaron efectos adversos relacionados con la inyección. Se observó que el pronóstico visual era mejor en pacientes con ORVR que en los que presentaban OVCR.

Se realizó una extensión del estudio GENEVA¹⁸⁹ en 17 pacientes con un seguimiento medio de 50,5 meses y se constató un perfil de seguridad favorable y efectos beneficiosos en el pronóstico visual en pacientes con ORVR.

Con posterioridad se han publicado múltiples artículos que corroboraron la eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual de los

implantes intravítreos de dexametasona y que han buscados factores predictivos de respuestas anatómicas y funcionales^{24,190-215}. En estas publicaciones además se observó:

- ✓ En un estudio multicéntrico prospectivo a dos años llevado a cabo en Francia¹⁹⁰, el cambio medio de la AV era +20,7 letras en los pacientes tratados con un solo implante ($p < 0,001$) y de +4,9 letras en los pacientes tratados con ≥ 2 implantes ($p = 0,029$), y de +2,3 en los pacientes tratados con el implante y otro tipo de tratamiento ($p=0,143$). Los eventos adversos más frecuentes fueron la progresión de la catarata (39,7 %) y aumento de la PIO (34,4 %). No se requirió ninguna cirugía de glaucoma.
- ✓ El retratamiento precoz está indicado en el 50% de los pacientes a las 16 semanas en vez de las 24 como indicaba el estudio pivotal para estabilizar los resultados anatómicos y funcionales conseguidos¹⁹¹.
- ✓ Las ganancias de AV más acusadas a los seis meses ocurren en pacientes con edemas maculares de inicio reciente¹⁹².
- ✓ El tratamiento con dos o más implantes es seguro y efectivo tanto en tratamiento aislado como combinado con otros tratamientos. Las mejorías conseguidas en AV y en grosor macular central son similares en monoterapia como en tratamiento combinado¹⁹³.
- ✓ El tiempo medio entre la primera y la segunda inyección es de 5,03 meses para la población total revisada en el estudio de Augustin y cols¹⁹⁵ y de 5,46 y 4,52 meses en la ORVR y para las OVCR. Observaron un incremento de presión por encima de 25 mmHg en el 20% de los pacientes y 34% de los pacientes fueron tratados con medicación anti-glaucomatosa.
- ✓ Busch y cols¹⁹⁶ describieron que una AV basal peor, una ganancia ≥ 5 letras a los dos meses y no necesitar una inyección adicional tras la primera inyección estaban asociados con una mayor ganancia visual a los 24 meses. Además, pacientes sin tratamiento previo y con un grosor macular central menor o igual

a 400 micras tuvieron menos probabilidad de necesitar una nueva inyección.

- ✓ Zarranz-Ventura y cols¹⁹⁷ observaron que el aumento de la PIO es frecuente, generalmente moderada ($30\% \geq 25$ mmHg) y bien tolerada, resolviéndose con tratamiento tópico (54%) y raramente requiere cirugía (0,9%).
- ✓ Lin y cols²⁰⁰ describieron que pacientes con edad mayor de 55 años y grosor macular centrales mayores de 400 micras eran factores de riesgo asociados con la necesidad de repetir implantes.
- ✓ Kanra y cols²⁰¹ en un estudio realizado en población turca describieron que se conseguía una ganancia de tres o más líneas en el 32% de los pacientes y de dos o más líneas en el 52% al finalizar el periodo de seguimiento y que el predictor más importante de la AV final fue la AV basal ($r^2=0,611$, $p<0,001$), pero el modelo más eficiente fue la combinación de la integridad de la zona de elipsoides y la AV basal ($r^2=0,766$, $p<0,001$).
- ✓ Yeh y cols²⁰² analizaron el efecto de la duración del edema macular en los resultados clínicos y observaron que a los doce meses la mayor duración del edema macular se asoció con una menor probabilidad de conseguir mejorías de 15 letras o más (O.R., 0,85; IC 95%, 0,76–0,95; $p<0,01$) a los 12 meses del tratamiento. El efecto de la duración del edema macular en los resultados fue más potente y estadísticamente significativo en pacientes con ORVR, pero más débiles y no estadísticamente significativo en pacientes con OVCR.
- ✓ En un estudio retrospectivo a tres años Blanc y cols²⁰⁴ analizaron 66 pacientes a los que se les inyectó una mediana de 5 implantes. La mediana de tiempo para el retratamiento fue de 4,8 meses, la mediana de mejoría de AV a los 36 meses fue de +10,0 [– 8,7; + 20,0] letras ($p= 0,364$) y la mediana de la reducción del grosor macular central a los 36 m – 224,0 [– 405,0; – 83,8] micras

($p < 0,001$). Los efectos adversos más comunes fueron la cirugía de catarata (70,4%) y la hipertensión ocular (HTO) (54,5%).

- ✓ Walsh y colaboradores²⁰⁵ realizaron un estudio retrospectivo para evaluar los resultados del implante intravítreo de dexametasona durante los diez primeros años en pacientes con ORV, edema macular diabético y uveítis. Y observaron que los implantes repetidos ofrecen beneficios anatómicos significativos en todas las cohortes pero que los beneficios visuales solo se obtenían en las oclusiones, diabéticos y un grupo seleccionado de pacientes con uveítis.
- ✓ Gargew y cols²⁰⁶ observaron resultados esperanzadores en pacientes con edema macular crónico resistente a terapias anti-VEGF repetidas.
- ✓ En un análisis retrospectivo Maggio y cols²⁰⁸ constataron que la presencia de desprendimiento neurosensorial y de isquemia macular estaban negativamente asociadas con los resultados visuales y que las mejorías estaban de forma estadísticamente significativa asociados con la AV basal y la integridad de la zona de elipsoides.
- ✓ Eogul y colaboradores²⁰⁹ estudiaron el efecto del implante en el grosor macular central y en el espesor coroideo en las oclusiones de vena retiniana y observaron que el implante no solo tenía efecto terapéutico en el grosor retiniano sino que también actuaba sobre las capas coroideas disminuyendo su grosor.

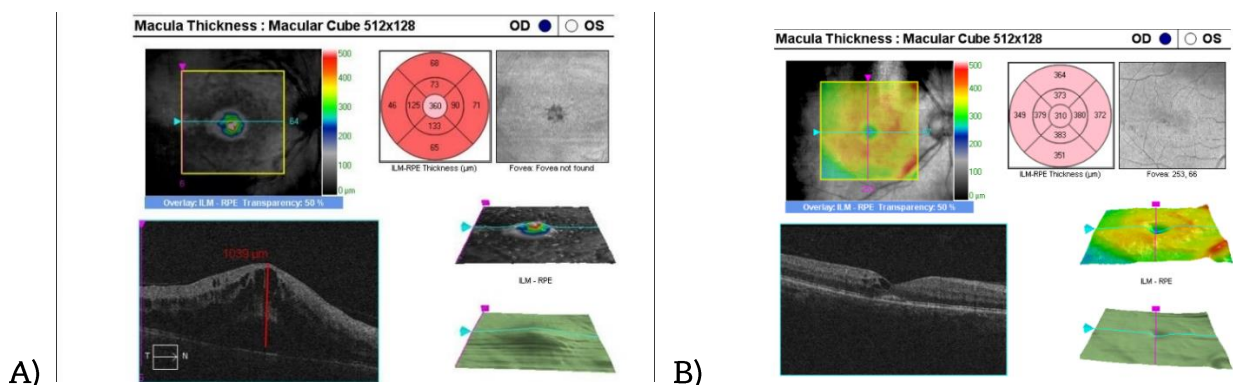


Figura 28: A) tomografía previa a la inyección.
meses.

B) Tomografía a los dos

Se ha descrito el implante intravítreo de dexametasona como tratamiento efectivo para las OVCR sin edema macular, ya que mejora la tortuosidad vascular, las hemorragias retinianas, el edema de la capa de fibras nerviosas de la retina y los síntomas visuales debido a su presumible alivio del edema del nervio óptico y de la circulación venosa²¹⁵.

- **Implantes de acetónido de fluocinolona** (Iluvien ®, comercializado por Brill Pharma): Se trata de un implante con 0,19 mg de acetónido de fluocinolona que se libera de forma sostenida durante 36 meses, con indicaciones aprobadas para el tratamiento del edema macular diabético y secundario a uveítis. Está contraindicado en presencia de glaucoma preexistente o infección ocular o periocular activa o presunta¹⁸⁷. A pesar de esto, se ha descrito en un estudio prospectivo la eficacia y seguridad de este implante en el tratamiento del edema macular secundario a OVCR²¹⁶. Se observaron ganancias medias de AV a 1, 2, y 3 años tras el implante de 4,5 ($p = 0,52$), 8,2 ($p = 0,07$), y 3,4 ($p = 0,64$) letras, respectivamente, y 32%, 56%, and 50% de los 24 ojos analizados, respectivamente, mostraron una ganancia de al menos 10 letras ETDRS score. En los mismos tiempos, el grosor macular central medio mejoró 247 (44%; $p = 0,002$), 212 (38%; $p < 0,001$), y 250 micras (45%; $p < 0,001$), respectivamente. Todos los pacientes fáquicos fueron intervenidos de catarata y 5 de glaucoma. En una revisión reciente realizada por Ribeiro y cols²¹⁷ sobre el uso off-label del acetónido de fluocinolona en el tratamiento de diferentes edemas maculares consideran que este implante aporta un tratamiento prolongado sin la necesidad de realizar múltiples inyecciones en un periodo corto de tiempo y que por lo tanto puede ser una alternativa en pacientes con OVCR que no responden a otros tratamientos, pero que requiere estudios con largo seguimiento y amplia cohorte para validar este dato y determinar la eficacia y seguridad de estos implantes.

C) Tratamiento con anti-VEGF:

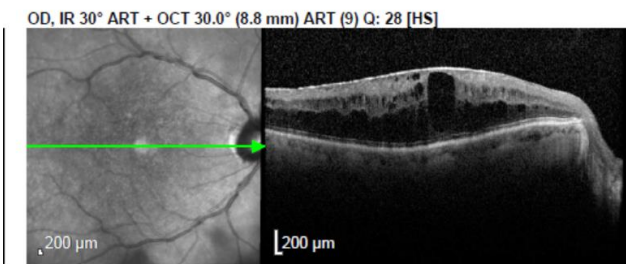
El fundamento del tratamiento con fármacos anti-VEGF se basa en la observación de que la transcripción del ácido ribonucleico mensajero del VEGF intrarretiniano y los niveles intraoculares de VEGF están aumentados en pacientes con OVR en comparación con grupo control^{7,55,74,217-221}. El VEGF aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos siendo un mediador en la degradación de la barrera hematoretiniana que da lugar a la fuga vascular y al edema macular⁵⁵. De ahí que este tipo de fármacos haya pasado a ser el método estándar de tratamiento del edema macular secundario a OVR. En la actualidad hay dos fármacos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento ranibizumab (o Lucentis ®; Novartis, Basilea, Suiza)²²²⁻²²⁵, y aflibercept (Eylea ®, Regeneron Pharmaceuticals, Eastview, NY)^{174,175,226-228} y uno con uso off-label bevacizumab (Avastin ®; Roche, Basilea, Suiza)²²⁹⁻²³¹ y otro pendiente de autorización Conbercept (Lumitin ®, o KH903, Kang Hong Biotech Co, Ltd, Sichuan, China)²³²⁻²³³.

- **Bevacizumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado de longitud completa que se une al VEGF-A y lo inhibe. La dosis recomendada es de 1,25 mg en 0,05 ml. Siendo su coste inferior al de ranibizumab y aflibercept. El estudio SCORE2²³⁴ investigó la no inferioridad del bevacizumab con respecto al aflibercept en el tratamiento del edema macular secundario a OVCR o a HemiC-OVR. mediante un ensayo multicéntrico aleatorizado. A seis meses, la ganancia de AV fue de +18,9 para bevacizumab y de +18,6 para aflibercept. El 61,3% de los pacientes con bevacizumab y el 65,1% de los de aflibercept alcanzaron una ganancia de igual o más de 15 letras a los 6 meses. También se observó que un tiempo menor en la duración del edema macular, la menor edad y una AV inicial menor se asociaron a una mayor ganancia de AV. Ambos grupos presentaron una disminución estadísticamente significativa del grosor macular central a los 6 meses con una reducción media de 387 micras con bevacizumab y de 425 con aflibercept. A los seis meses el 28,5% de los pacientes con

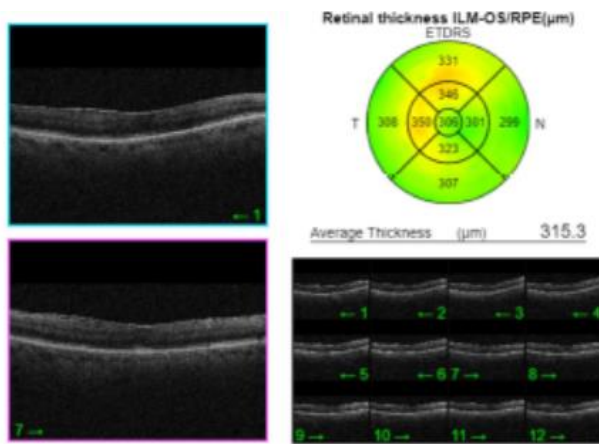
bevacizumab presentaron resolución del edema macular en comparación con el 54,4% con aflibercept, sin que repercutiera en los resultados funcionales²³⁵. Las tasas de efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Por lo tanto, bevacizumab reduce de modo eficaz el grosor macular central y mejora la AV, pero no tiene indicación terapéutica en España para su uso en esta patología²²⁹.

- **Ranibizumab:** es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante y humanizado que se une a todas las isoformas de VEGF A y sus productos de degradación biológicamente activos y los neutraliza²¹⁹⁻²²⁰. El estudio CRUISE²¹⁹ comparó los resultados a 6 meses en pacientes con edema macular secundario a OVCR tratados con ranibizumab 0,3 mg, 0,5 mg y tratamiento simulado. La media del cambio de AV fue de +12,7, 14,9 y 0,8 respectivamente; una ganancia de 15 letras en el 46,2%, 47,7% y 16,9%, respectivamente. En una extensión del estudio a 12 meses denominada HORIZON²³⁶, mantuvieron una ganancia de +13,9 letras en ambos grupos de ranibizumab y de +7,3 en el simulado. El porcentaje de pacientes que alcanzó una AV mayor o igual a 0,5 decimal Snellen fue de 67,9%, 66,4% y 56,8%, según los tres grupos. Según estos resultados, ranibizumab 0,5 mg fue autorizado por la FDA en 2010 y la EMA en 2011 para esta indicación. Se realizó una extensión adicional del seguimiento de los pacientes en el estudio RETAIN²³⁷ a 32 pacientes con OVCR hasta completar los 4 años de seguimiento. La ganancia de letras fue de +14,0, el 53,1% ganaron más de 15 letras y el 43,8% alcanzaron una AV mayor de 0,5 decimal Snellen. El número medio de inyecciones fue de 4,5 el segundo año, 3,6 el tercero y de 3,3 en el cuarto. El 43,8% de los pacientes presentaron una resolución del edema y estos mostraron unos resultados visuales mejores que aquellos en los que no se resolvió. Los pacientes en los que no se resolvió el edema macular presentaban una edad mayor y una probabilidad

significativamente mayor de presentar hipertensión arterial en comparación con los pacientes en los que sí se había resuelto el edema macular. De esta manera se demostró que los pacientes con OVCR tratados con ranibizumab con pauta según demanda mantuvieron el resultado funcional al cabo de 4 años. El intervalo entre dos inyecciones debe ser de por lo menos 4 semanas y el tratamiento debe iniciarse con inyecciones mensuales hasta alcanzar la máxima AV o no encontrarse signos de actividad, requiriéndose un mínimo de tres inyecciones²²². La monitorización y los intervalos de tratamiento están a discreción del oftalmólogo.



a)



b)

Foto 29 ;a) tomografía previa a inyección; b)Tomografía tras tres inyecciones de Lucentis.

	Resultados a 6 meses			Resultados a 12 meses			4 años
	Ranibizumab 0,3	Ranibizumab 0,5	Simulado	Ranibizumab 0,3	Ranibizumab 0,5	Simulado	Ranibizumab 0,5
Letras ganadas	12,7	14,9	0,8	13,9	13,9	7,3	14,0
>15letras	46,2%	47,7%	16,9%				53,1%
AV>0,5				67,9%	66,4%	56,8%	43,8%

Tabla 9. Resultados de los ensayos clínicos con Ranibizumab

Publicaciones posteriores han demostrado entre otras cuestiones,

- ✓ El estudio CRYSTAL²³⁸ reportó que el 9,8% de los pacientes requerían solamente tres inyecciones y el 6,2% requirió tratamiento mensual durante el primer año, revelando así el espectro de necesidades de tratamiento en las OVCR.
- ✓ la necesidad de un tratamiento temprano y un mejor resultado en pacientes sin tratamiento láser previo^{236,238-241}.
- ✓ La necesidad de inyecciones mensuales hasta conseguir una estabilidad de la AV⁷ con un seguimiento mensual durante los 12 primeros meses, con una ampliación posterior según los resultados anatómicos y funcionales reduciendo la carga de tratamiento mientras se mantiene esta estabilidad^{237,241,243}.
- ✓ La necesidad de ajustar las pautas de tratamiento a las necesidades de cada paciente^{237,242}.
- ✓ Las ganancias visuales obtenidas en la práctica clínica son más modestas que los conseguidos en los ensayos clínicos¹⁷⁴.
- ✓ La neovascularización que sucede en las OVCR puede ser retrasada con el tratamiento anti-VEGF, por lo que debe realizarse el seguimiento a largo plazo de la neovascularización¹⁷⁴.
- ✓ En estudio de práctica clínica realizado en Alemania se observó que los pacientes recibieron menos inyecciones y menos exámenes de OCT que en los ensayos clínicos. Los pacientes con OVCR presentaron menor mejoría y más tardía que los pacientes con ORVR²⁴³.
- **Aflibercept:** es una proteína de fusión que se une a múltiples isoformas de VEGF-A y B y el factor de crecimiento placentario²⁴⁴. La dosis de aflibercept es de 2mg/0,05 ml²²⁶, siendo la posología para las ORV similar a la de Ranibizumab. En estudios preclínicos que su afinidad de unión al VEGF era mayor a la de bevacizumab y ranibizumab^{226,234,244-245}. Los estudios GALILEO y COPERNICUS²⁴⁴ se comparó el tratamiento con aflibercept intravítreo cada 4 semanas hasta la semana 24 contra tratamiento simulado. De la semana 24 a la 52 todos los pacientes

que habían sido tratados con aflibercept en ambos estudios y los simulados del estudio COPERNICUS¹⁷⁵ fueron tratados con aflibercept según las necesidades en función de AV y resultados de OCT. Los pacientes con tratamiento simulado del estudio GALILEO¹⁷⁴ fueron candidatos a recibir aflibercept tras la semana 52. El paso a los 6 meses de un régimen mensual a una pauta Pro Re Nata dio lugar a una reducción funcional menor que la del mismo periodo del estudio CRUISE²¹⁹.

	aflibercept		simulado		Simulado-aflibercept
	24 m	52 m	24 m	52 m	52 m
GMC	- 453,1	-418,0	- 157,2	- 219,3	-381,8
Letras	+17,7	+17,7	-0,5	0,5	+7,8
Más de 15 letras	60,4%		17%		
Inyecciones	5,8	5,8+2,6	5,8		5,8+3,9

Tabla 10. Resultados de los estudios GALILEO¹⁷⁴ y COPERNICUS¹⁷⁵. GMC: grosor macular central; m: meses.

El paso a los 6 meses de un régimen mensual a una pauta Pro Re Nata dio lugar a una reducción funcional menor que la del mismo periodo del estudio CRUISE²¹⁹.

A partir de la semana 52, los pacientes de GALILEO¹⁷⁴ fueron seguidos cada 8 semanas y cada tres meses los de COPERNICUS¹⁷⁵ en régimen Pro Re Nata. Las ganancias visuales y anatómicas disminuyeron durante este segundo año de tratamiento, sugiriendo que pueden ser necesarios seguimientos más frecuentes.

Se observó en análisis de subgrupos, que pacientes con retina isquémica basal mostraron una mejora sustancial en la AV. Además, los ojos tratados con aflibercept mostraron una tendencia más lenta a la aparición de neovasos que los del grupo simulado.

No se observaron efectos adversos relacionados con el fármaco.

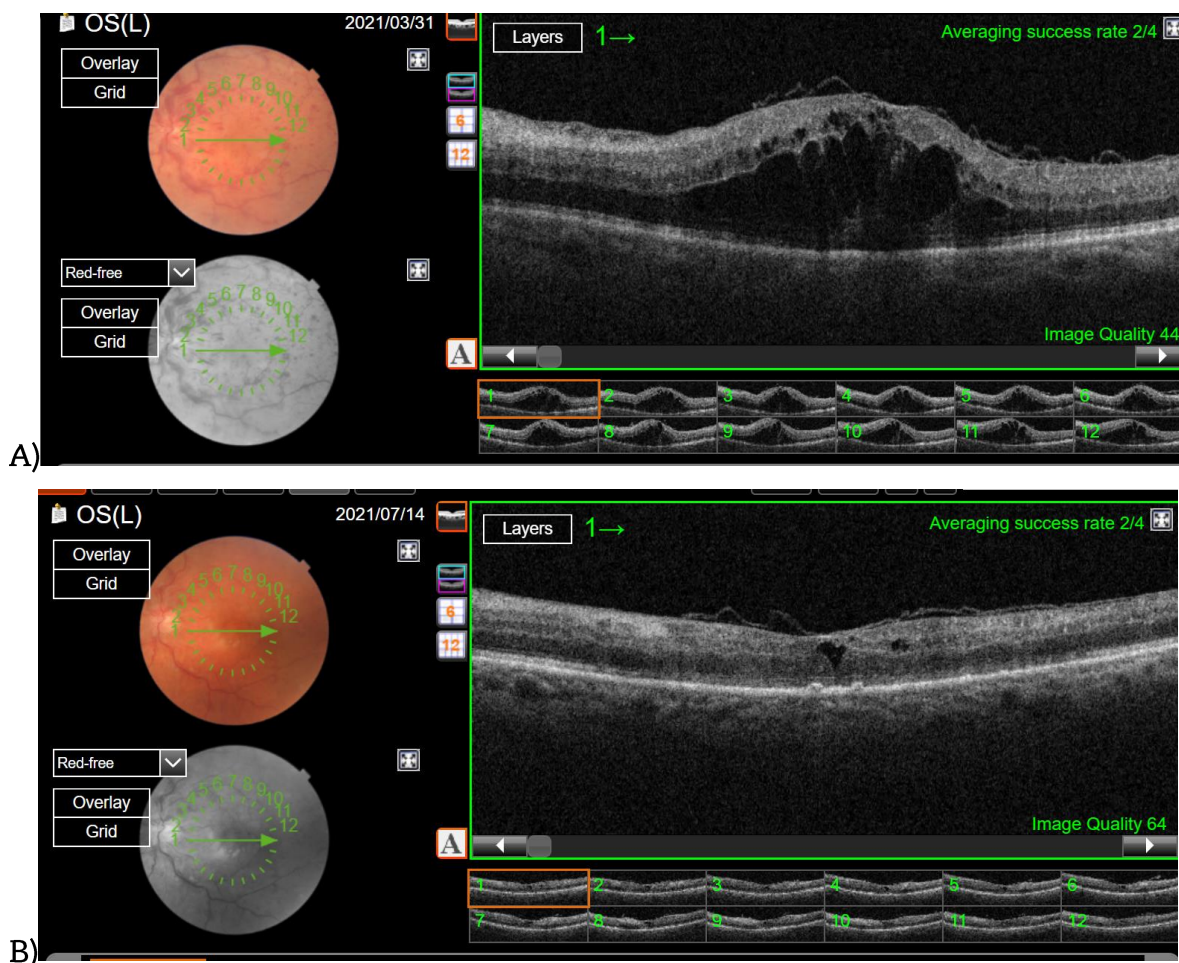


Foto 30: A) OCT Topcon al inicio OVCR B) OCT Topcon tras tres inyecciones de Eylea.

Con estos resultados, la FDA autorizó su uso en 2012 y la EMA en 2013 para el tratamiento del edema macular secundario a OVCR.

- **Conbercept:** También llamado Lumitin o KH903, es una proteína de fusión recombinante anti-angiogénica estructuralmente similar a aflibercept pero en al que se ha confirmado que tiene una afinidad de unión a VEGF más potente que el ranibizumab^{232,233}.

La mayoría de los participantes en el estudio CRUISE (71,2%) tenían una **duración del edema macular** menor de tres meses y en los estudios de aflibercept menos de dos meses. Análisis de subgrupos de los estudios con anti-VEGF indican que los resultados visuales son mejores en pacientes que presentan una duración del edema macular menor. En los estudios con

aflibercept, la proporción de pacientes que ganan más de 15 letras en la semana 24 son mayores en los que la duración de la oclusión es menor de 2 meses. Por lo que parece esencial la derivación precoz de los pacientes. El estudio CRYSTAL²³⁸ demuestra que los pacientes con menos de tres meses evolucionan mejor que aquellos que presentan una duración mayor de 9 meses. Los estudios LEAVO²⁴⁶ y CRUISE²¹⁹ incluyen pacientes con diagnóstico menor de 12 meses y los estudios GALILEO¹⁷⁴ y COPERNICUS¹⁷⁵ con menos de 9 meses. Por lo que no está claro el efecto de los anti-VEGF en pacientes con más de doce meses de evolución. Se debe iniciar tratamiento y evaluar la respuesta tras tres inyecciones. Los estudios han demostrado que el inicio del tratamiento más allá de los seis meses tras la presentación de la oclusión consigue menores resultados que en los que se inicia más temprano. Por lo tanto, es imperativo el inicio del tratamiento tan pronto como se realice el diagnóstico.

La siguiente tabla resume los resultados de los diferentes estudios.

Estudio	Grupos de tratamiento (n)	AV basal	mejoría ≥ 15 letras 6 meses	Pérdida ≥ 15 letras 6 meses	Cambio medio letras			Cambio medio GMC, micras 6 meses	Media inyecciones	
					6 meses	12 meses	24 meses		12 meses	24 meses
GALILEO 2013 ¹⁷⁴	Aflibercept 2.0 mg (106)	53,6	60,2%	--	+18,0	16,9		-448,6	2,5	1,3
	Sham (n=71)	50,9	22,1%	--	+3,3	3,8		-169,3		1,7
Copernicus 2012 ¹⁷⁵	Aflibercept 2.0 mg (114)	50,7	56,1%	1,8%	+17,3	16,2		-457,2	2,7	3,3
	Sham (n=74)	48,9	12,3%	27,4%	-4,0	3,8		-144,8	3,9	2,1
CRUISE 2010 ²¹⁹	Ranibizumab 0.3 mg (132)		46,2%	3,8%	+12,7			-433,7		
	Ranibizumab 0.5 mg (130)	48,1	47,7%	1,5%	+14,9	13,9		-452,3	3,3	3,5
	Sham (n=130)	49,2	16,9%	15,4%	+0,8	7,3		-167,0	3,7	2,9
Epstein 2012 ²⁴⁸	Bevacizumab 1.25 mg (30)	43,9	60,0%	6,7%	+14,1	16		-426,0	8	
	Sham (n=30)	44,4	20,0%	23,3%	-2,0	4,6		-102,0	8	
LEAVO ²⁴⁶	Ranibizumab 0.5 mg	53,6					12,5			11,8
	Aflibercept 2.0 mg	54,1					15,1			10,0
	Bevacizumab 1.25 mg	54,4					9,8			11,5
CRYSTAL ²³⁸	Ranibizumab 0.5 mg	53,0				12,3	12,1		8,1	13,1
GENEVA ¹⁶	Dexamethasone 0,7 mg		30%						2	

Tabla 11 Resultados de varios estudios.

Se han establecido diferentes **regímenes de tratamiento** que incluyen diferentes dosis de carga (inyecciones mensuales durante 3-6 meses) seguidos de un régimen fijo mensual, Pro Re Nata o Tratar y Extender se ha observado que un tercio de los pacientes requieren tres inyecciones para alcanzar la mejor AV y otro tercio 6, por lo que se recomienda iniciar tratamiento mensual hasta alcanzar la mejor AV estable²³⁸. Los estudios SHORE²⁴⁹ y SCORE2²⁵⁰ han demostrado que las pautas fija mensual, Pro Re Nata y Tratar y Extender tras una dosis de carga generan resultados visuales similares. La necesidad de revisiones mensuales en el régimen Pro Re Nata y el riesgo de inyecciones mensuales en el régimen fijo dejan al régimen Tratar y Extender como la opción preferida³. El estudio CRYSTAL²³⁸ reportó que el 9,8% de los pacientes requirieron solo la dosis de carga de tres inyecciones y un 6,2% una inyección mensual durante el primer año. También hay que aclarar que el régimen Tratar y Extender trata de forma innecesaria al 10% de los pacientes. Se aconseja realizar extensiones de 2-4 semanas hasta identificar la recurrencia y entonces mantener el intervalo.

A pesar de los buenos resultados, se han identificado pacientes con pérdida de AV durante un periodo de 6 meses, tal y como se indica en la tabla 7. En el estudio SCORE2²⁵¹ el 8,6% de los pacientes que recibieron seis inyecciones mensuales de aflibercept y el 22,5% de los que recibieron seis inyecciones mensuales de bevacizumab tuvieron una **respuesta pobre** (AV menor de 58 letras o mejoría de AV menor de 5 letras desde la basal y una o más lecturas de grosor macular central con OCT de dominio espectral mayor o igual de 300 micras).

El estudio RETAIN²³⁷ realizó un **seguimiento a largo plazo** de los pacientes incluidos en tres ensayos clínicos. Tras un seguimiento medio de 49,7 meses, el 44% de los pacientes con OVCR tuvieron resolución del edema (ausencia de fluido intraretiniano durante seis meses o más tras la última inyección) y el 71% había recibido su última inyección dentro de los dos primeros años desde el inicio del tratamiento. Los pacientes con la enfermedad resuelta tenían mejor ganancia de AV con respecto a la basal

(25,2 letras Vs 4,3 letras, $p=0,002$). A los pacientes sin resolución del edema el último año se les pincho una media de 5,9 inyecciones de ranibizumab.

El límite inferior de AV para acceder a los estudios LEAVO²⁴⁶, CRUISE²¹⁹, GALILEO¹⁷⁴ y COPERNICUS¹⁷⁵ fue de 24 letras o 0,06 Snellen decimal. Por lo tanto, el régimen, número de inyecciones requeridas y resultados visuales en pacientes **AV basal pobre**, con menos de 24 letras basales, son desconocidos. A pesar de esto, se recomienda iniciar tratamiento con una dosis de carga de tres inyecciones separadas por cuatro semanas cada una, siempre y cuando no presenten defecto pupila aferente³. No se recomienda dar más de 6 inyecciones sin no se observa respuesta. Aproximadamente el 20% de los pacientes de los estudios CRUISE²¹⁹, GALILEO¹⁷⁴ y COPERNICUS¹⁷⁵ presentaban un AV basal entre 0,06 y 0,1 Snellen decimal y es de esperar una mayor ganancia de AV, pero no está clara la AV final de este grupo de pacientes.

Aref y cols²⁵² revisaron los eventos relacionados con la hipertensión ocular en los pacientes del estudio SCORE2. Observaron que un 8% de los pacientes presentaban una elevación de la presión intraocular por encima de 10 mmHg de la basal hasta el mes 60. Y 1.6% tenían una PIO mayor de 35 mmHg, el 1% de los pacientes requirió cirugía y otro 1% requirió tratamiento laser para bajar la presión. No encontraron una asociación significativa entre el número acumulado de inyecciones y la proporción de ojos con un evento relacionado con la PIO. Los resultados de este ensayo respaldan la monitorización de la PIO en ojos tratados con anti-VEGF para edema macular asociado con OVCR y HemiC-OVR.

Existen múltiples publicaciones en las que se comparan los tratamientos intravítreos disponibles para el tratamiento del edema macular secundario a OVCR²⁵³⁻²⁵⁸. El implante de dexametasona presenta la ventaja de la liberación continua del fármaco lo que disminuye notablemente el número de inyecciones anuales requeridas en comparación con los anti-VEGF⁷. No se han publicado estudios comparativos a gran escala de los anti-VEGF frente a

los corticoides; pero en los estudios a menor escala se ha descrito una eficacia comparable entre ambos grupos.

- ✓ En el estudio COMRADE-C²⁵³ se compararon los resultados a 6 meses de ranibizumab mensual con una inyección de dexametasona. Se observe eficacia similar el mes uno y dos, pero a partir del mes tres declinó la eficacia del implante. Lo que reafirmó la necesidad del implante de dexametasona antes de los seis meses. Con posterioridad, se realizó una extensión a 12 meses²⁵⁴ en la que el régimen del segundo semestre fue Pro Re Nata. Ranibizumab presenta mejor perfil de seguridad y produjo una mayor ganancia de AV que los implantes. Las diferencias en AV fueron más marcadas en los pacientes con ORVR que en los O.CVR.
- ✓ Chatziralli y cols²⁵⁵ realizaron un estudio observacional a 12 meses en el que no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la AV y el cambio en el grosor macular central entre los pacientes tratados con implante de dexametasona o ranibizumab. Observaron recurrencia del edema macular a los 5 meses en el grupo del implante.
- ✓ Jumper y cols²⁵⁶ realizaron un estudio de práctica clínica en el que analizaron los resultados obtenidos en el tratamiento del edema macular en OVR con anti-VEGF. Observaron que la media de inyecciones fue de 7,1 el primer año, 5,4 el segundo y 5,9 el tercero. La respuesta fue subóptima en muchos pacientes ya que un 20% de los pacientes recibió tratamiento suplementario con láser y el porcentaje de pacientes que alcanzo una AV mayor a 0,5 Snellen decimal y un grosor macular ≤ 250 en la misma visita fue de 26,1% (30/115) tras la primera inyección de anti-VEGF y varió entre 20,0% (7/35) y 36,7% (11/30) tras las primeras 16 inyecciones.
- ✓ Gao y cols en el 2019²⁵⁷ publicaron un metaanálisis en el que analizaron cuatro ensayos clínicos aleatorizados y observaron

que los fármacos anti-VEGF mostraban mejores ganancias en AV y mayor adelgazamiento del grosor macular central que los implantes de dexametasona. Por contra los implantes de dexametasona requieren menos inyecciones. En cuanto a los efectos adversos los implantes mostraron significativamente mayor PIO y cataratas que los anti-VEGF. No se observaron diferencias significativas en las hemorragias conjuntivales, disminución de la AV y del edema macular. Concluyeron que los fármacos anti-VEGF deben ser considerados como la primera línea de tratamiento en la OVR ya que presentan mejores ganancias funcionales y anatómicas con menor riesgo de hipertensión ocular y de formación de catarata. Similares resultados obtuvieron Hu y cols²⁵⁸ en otro metaanálisis en el que incluyeron cinco estudios con 873 en total que padecían edema macular secundario a ORV

- ✓ Lashay y cols²⁵⁹ han realizado una nueva revisión sistemática y metaanálisis en el que los cinco fármacos intravítreos (triamcinolona, dexametasona, bevacizumab, ranibizumab y aflibercept) mostraron mejoría del grosor macular central y de la AV en comparación con placebo o láser. Seis ensayos clínicos aleatorizados fueron seleccionados para el metaanálisis en el que concluyeron que los anti-VEGF eran superior a la observación. No observaron diferencias estadísticamente significativas entre los ojos tratados con bevacizumab o triamcinolona.
- ✓ Ming y cols²⁶⁰ en el 2020 publicaron un nuevo metaanálisis y revisión sistemática en el que analizaron 4 ensayos clínicos aleatorizados y 12 estudios de práctica clínica habitual. La conclusión fue que los implantes de dexametasona requieren menos inyecciones pero que tenían menos eficacia funcional y seguridad. Los estudios de vida real complementaron los datos de eficacia de los implantes.

- ✓ Scott y cols²⁶¹ investigaron el efecto de las inyecciones de aflibercept o bevacizumab en la función visual reportada por los pacientes con edema macular secundario a OVCR o HemiC-OVR. Y encontraron mejoría significativa utilizando el cuestionario National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 .Q.-25²⁶² al inicio y a los seis meses. La ausencia de diferencia entre los resultados obtenidos con los pacientes tratados mensualmente con los dos fármacos parecía consistente con los resultados que mostraban que bevacizumab no era inferior a aflibercept en la mejora de AV a los seis meses.

Existen diferentes publicaciones que analizan **tratamientos combinados**²⁶³⁻²⁷¹ en vista de los limitados efectos del tratamiento repetido en monoterapia y que el tratamiento combinado actuaría mediante diferentes mecanismos de acción. Ho y cols⁸ en el 2016 publicaron la evidencia bibliográfica al respecto:

Estudio	Intervención	tamaño	Duración del tratamiento	Nivel de Evidencia	Resultados
Iu y cols ²¹⁷	Estudio retrospectivo Grupo 1 ranibizumab + ozurdex Grupo 2 ozurdex solo	31	6	III	29% ganaron por lo menos 0.5 logMAR en Grupo 1, 0% ganó 0.5 logMAR en Grupo 2. Velocidad de ganancia Visual fue 1.4 m en Grupo 1 y 2.7 m en el 2.
Maturi y cols ²¹⁸	ECA: Bevacizumab + ozurdex versus ozurdex	30	6	II	7/11 versus 2/14 obtuvo GMC <250 micras en grupo 1 versus Grupo 2; AV fue similar; 2 Inyecciones de bevacizumab en Grupo 1 versus 3 inyecciones en grupo 2
Fan y cols ²¹⁹	Estudio Prospectivo casos-control: Todos OVCR; IVR versus IVR + IVT (triamcinolona 1 mg)	57	6	III	La ganancia de AV y de GMC fue similar en ambos grupos. Número medio de inyecciones de IVR menor en grupo 1 (3.42 inyecciones Vs 4,32)
Wang y cols ²²⁰	Estudio prospectivo: Grupo 1: IVB (inyección única); Grupo 2: IVB + IVTA (2 mg/0.05 m) (inyección única)	75	3	II	No diferencias ES en la media de AV y GMC Entre los 2 grupos
Singer y cols ²²¹	Prospectivo, 45% OVCR Grupo 1: IVB; Grupo 2: IVB + ozurdex	33	6	III	Sin datos comparativos. La combinación genera efectos sinérgicos y prolonga el intervalo de tiempo entre las inyecciones
Mayer y cols ²²²	Serie de casos prospectivas: Grupo 1: Ozurdex; Grupo 2: 3 dosis consecutivas de bevacizumab + Ozurdex ECA: ensayo clínico aleatorizado; M: meses; IVB: bevacizumab intravítreo; AV: agudeza visual; GMC: grosor macular central; IVR: ranibizumab intravítreo; IVT: triamcinolona intravítrea; OVCR: oclusión vena central de la retina	64 (36 casos OVCR)	6	III	El tiempo de recurrencia y la AV fue similar entre ambos grupos. Ozurdex en monoterapia es beneficioso para las ORVR

Tabla 12. Resultados de la evidencia clínica publicada por Ho, modificado.

Con posterioridad a esta publicación, Lip y cols²⁶⁹ introdujeron el protocolo RandOL (Ranibizumab and Ozurdex® with Láser photocoagulation). En un análisis retrospectivo a los doce meses en el que estudiaron 66 pacientes naïve con ORV. Observaron que el 77% había mejorado la AV, 52% habían mejorado ≥ 3 -líneas y el 15% empeoraron. Hubo mejoría significativa en grosor macular central en el 97% de los pacientes y el 76% tuvo la fovea seca a los 12 meses. El número medio de inyecciones fue 5,5 (rango 2-11) y el 6% requirió ≥ 9 inyecciones, el 70% recibió una inyección adicional de Ozurdex®, y el 82% recibió ≥ 1 sesiones de tratamiento láser. Estos resultados fueron corroborados a los tres años²⁷⁰.

Giuffré y cols²⁷¹ analizaron de forma prospectiva los resultados a cuatro meses de una inyección en el mismo día de Ozurdex® tras una de aflibercept en pacientes con edema macular secundario a ORV y resistente a estos fármacos de forma aislada. Observaron que el edema macular mejoraba, no así la AV e insinuaron que una combinación precoz podría mejorar el resultado funcional.

D) Otros tratamientos.

Hemodilución: los fundamentos para la utilización de la hemodilución en los pacientes con OVCR se basó en la observación de aumento de la viscosidad plasmática, hematocrito y niveles de fibrinógeno en algunos pacientes. Se consideraba que se podía mejorar la microcirculación retiniana reduciendo los niveles de hematocrito y la viscosidad plasmática⁸. Diferentes ensayos clínicos aleatorizados han reportado mejorías estadísticamente significativas en la AV y la apariencia clínica tras la hemodilución²⁷²⁻²⁷⁷. Los ensayos clínicos observados más frecuentemente fueron letargo, desmayos y disnea. Estos ensayos clínicos reclutaron pocos pacientes, con protocolos y criterios de inclusión muy variados han hecho difícil formular recomendaciones⁸.

Uso de r-tPA: el uso de activador tisular del plasminógeno de forma intravítrea²⁷⁸ o directamente en las venas retinianas mediante su canulación²⁷⁹ han sido propuestos. Los datos disponibles en la actualidad no son suficientes para evaluar su seguridad y eficacia⁸.

Vitrectomía pars plana: se ha realizado vitrectomía pars plana con el objeto de mejorar el edema macular²⁸⁰ o para realizar estudios de proteómica²⁸¹ o para realizar neurotomías ópticas radiales²⁸²⁻²⁸³ o intentar mejorar la evolución natural de la enfermedad eliminando hemorragias vítreas, tracciones vitreo-maculares, membranas epirretinianas, proliferaciones fibrovasculares, para completar la fotocoagulación retiniana y para tratar el glaucoma neovascular^{8,284}.

- Kumagai²⁸⁰ en un estudio de 854 ojos intervenidos y seguidos durante una media de 68,6 meses observó una mejoría de la AV en el 74,4% de las ORVR, 58,1% de las HemiC-ORV, 57,4% de las OVCR no isquémicas y en el 51,6% de las isquémicas. Y tras análisis de regresión múltiple no obtuvieron relación estadísticamente significativa entre los procedimientos intraoperatorios realizados y la AV final. A pesar de estos resultados, las guías para el tratamiento de la oclusión venosa retiniana de EURETINA⁷ consideran que el uso de vitrectomía con o sin pelado de membrana limitante interna en el tratamiento del edema macular secundario a OVCR requiere de ensayos aleatorizados para establecer su eficacia en comparación con las inyecciones intravítreas. Además, hay que tener en cuenta que la vitrectomía aumenta la eliminación intravítrea de estos fármacos, pudiendo reducir la duración del efecto y disminuir la eficacia. Aunque también se han descrito duraciones de 8,5 +/- 8,76 meses de los implantes de dexametasona tras la vitrectomía²⁸⁵.

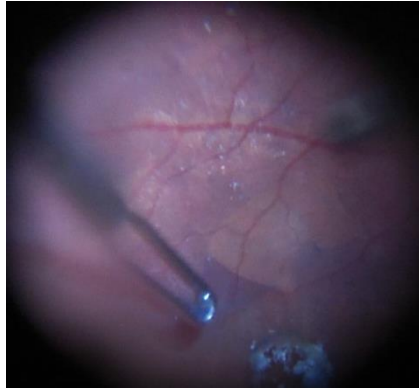


Figura 31. Pelado de membrana limitante interna con tinción con colorante azul.

- Reich y cols²⁸¹ realizaron un estudio para analizar las proteínas presentes en el humor vitreo de pacientes con ORV. Para ello compararon muestras de 44 pacientes con ORV con 24 controles intervenidos por presentar miodesopsias. Encontraron 94 tipos diferentes de proteínas, de las cuales 16 fueron significativas al compararlas entre los dos grupos. Tras realizar múltiples pruebas, cinco proteínas (Clusterin, Complemento C3, polipéptido 5 similar a Ig lambda-like, opticina y vitronectina), permacionaron significativas. De forma que confirmaron la diferencia ES entre las proteínas del humor vitreo de los pacientes con ORV en comparación con los controles.
- Se ha propuesto realizar una incisión transversa en el anillo esclerótico nasal del nervio óptico para liberar la presión sobre la vena central de la retina a nivel de la salida de la esclerótica durante una vitrectomía²⁸²⁻²⁸³. Las guías para el tratamiento de la oclusión venosa retiniana de EURETINA⁷ consideran que la evidencia es limitada y que esta intervención no muestra claramente un beneficio.

Los estudios RELATE²⁸⁶ y WAVE²⁸⁷ investigaron el concepto de **aplicar laser periférico** para reducir el número de inyecciones de anti-VEGF. En el estudio RELATE no se observaron diferencias en la AV entre los grupos de ranibizumab o ranibizumab + laser en las semanas 48,96 y 144 y el número de inyecciones fue superior en el grupo 2 en la semana 144 17,9 Vs 12,4, $p=0,05$. El

estudio RELATE que incluyo pacientes con OVCR y ORVR encontró resultados similares.

E) Algoritmo de tratamiento de las OVCR

En la tabla 13 se presenta el algoritmo de tratamiento de las OVCR, modificado de la referencia 3.

1.- Tratamiento de los factores de riesgo por su médico.

2.- Manejo oftalmológico

Basal:

- AV, defecto pupilar aferente, OCT, PIO y gonioscopia (si se sospecha forma isquémica)
- Retinografía color y angiografía fluoresceínica si duda diagnóstica. Se recomienda la angiografía o angio-OCT para determinar la extensión de la isquemia. Se puede realizar al inicio o tras iniciar el tratamiento. Si se observa más de 10 áreas de disco de no perfusión en polo posterior se puede realizar panretinofotocoagulación.
- Ausencia de neovasos en iris o ángulo y evidencia de edema macular mediante OCT:
 - AV mayor de 0,06 Snellen decimal → iniciar tratamiento anti-VEGF
 - AV menor de 0,06 el potencial visual es bajo y el riesgo de neovascularización alto. Ofrecer tratamiento y vigilar el desarrollo de neovasos.
 - AV mejor de 0,5 Snellen decimal, se puede realizar observación a criterio del oftalmólogo.

Tratamiento:

- No hay restricciones al tratamiento con los fármacos recomendados en función de la AV o del grosor macular central.
- En cada visita hay que realizar toma de AV, PIO, grosor macular central y desarrollo de neovasos.
- Ranibizumab y aflibercept en primera línea. Inyecciones mensuales hasta alcanzar la mejor AV estable.
 - Si no se observa mejoría tras tres inyecciones, planter el cese
 - Si no hay mejoría tras 6 inyecciones, cesar el tratamiento.
 - Si alcanzan la mejor AV estable se puede implantar el régimen
 - Tratar y extender:
 - con extensiones de 2-4 semanas más que el intervalo previo si la AV se mantiene estable o no hay recurrencia del edema macular.
 - Si hay pérdida de AV o recurrencia del edema, se reduce el intervalo y si es posible se mantiene en este intervalo durante 6 meses antes de extenderlo nuevamente.
 - Pro Re Nata:
 - Monitorización mensual o bimestral
 - Ceser el tratamiento si hay pérdida de AV debido al edema macular
 - Considerar cesar el tratamiento si
 - tras tres inyecciones mensuales consecutivas no hay mejoría de AV y el grosor macular central no se ha reducido con respecto a la basal.
 - Tras seis inyecciones mensuales consecutivas la AV no mejora 5 letras y el grosor macular central no ha mejorado con respecto a la basal.
 - Resultado subóptimo: reducción del edema macular sin mejoría de Av o con deterioro.
 - Realizar angiografía o angio-OCT si no se ha hecho previamente para determinar la existencia de isquemia macular o periférica difusa. En este caso se aconseja panretinofotocoagulación profiláctica.
 - En ojos con más de 10 áreas de isquemia en el polo posterior, tras el cese de tratamiento hay que realizar revisiones mensuales o bimestrales durante el primer año.
 - No existen ensayos clínicos aleatorizados que digan que si hay ausencia de eficacia con un anti-VEGF, el cambio a otro anti-VEGF sea efectivo. A pesar de ello, se recomienda realizar cambio al otro anti-VEGF y realizar 3 inyecciones mensuales.
 - Parece razonable cambiar a Ozurdex® desde un anti-VEGF o viceversa

- No están claros los resultados a largo plazo de los tratamientos combinados o secuenciales.
- Ozurdex®: segunda línea o si los anti-VEGF están contraindicados por evento cardiovascular reciente o si el paciente no quiere tratamientos mensuales.
 - Se realiza retratamiento cada 4-6 meses hasta alcanzar estabilización de la AV
 - El retratamiento incrementa el riesgo de eventos adversos.
 - Debe realizarse seguimiento de la PIO (pico a los 60 días) y de la evolución de la catarata.
 - Ozurdex® no protege del desarrollo de neovascularización, por lo que ojos con sospecha de isquemia deben monitorizarse mensualmente.

Seguimiento/alta

- No isquémicas
 - Seguimiento trimestral los seis primeros meses si no requiere tratamiento.
 - Alta tras un mínimo de 18 meses sin intervención.
- Isquémicas
 - Seguimiento mensual los seis primeros meses y trimestral durante un año si no se ha iniciado tratamiento. Se puede extender al segundo y tercer años
 - Pacientes que han iniciado tratamiento requieren revisiones cada 1-2 meses durante el primer año. Se recomienda seguimiento durante tres años tras el último tratamiento.

Neovascularización del segmento anterior

- Angulo abierto y neovascularización del iris o ángulo:
 - Anti-VEGF urgente con panretinofotocoagulación el mismo día o antes de dos semanas.
 - Panretinofotocoagulación con bevacizumab se puede repetir si persisten los neovasos.
- Neovascularización de ángulo o iris presente con ángulo cerrado y PIO elevada
 - Panretinofotocoagulación urgente con láser ciclodiodo o válvula. Válvula si el cierre angular esta estabilizado.
 - Si la PIO mejora con el tratamiento, inyección intravítrea de bevacizumab.
 - Si la PIO se mantiene alta, tratamiento médico y tópico.
 - Si hay hemovítrea que dificulta la visualización del fondo, terapia transescleral con diodo o crioterapia.
 - Solicitar opinión a glaucomatólogo.

b TRATAMIENTO DE LAS ORVR

Se deben tratar las enfermedades sistémicas asociadas²⁻⁴ al igual que en las OVCR.

2. Algoritmo de manejo de la ORVR

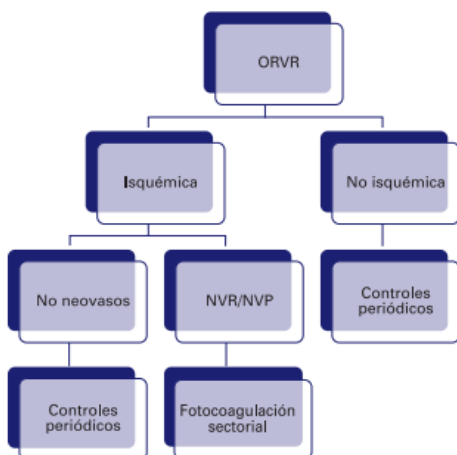


Tabla 14. Algoritmo de manejo de las ORVR según la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Retina y Vitreo 2015⁴

El edema macular y la neovascularización de la retina o del nervio óptico. son dos de las complicaciones mayores que requieren tratamiento^{3,4,7}. La neovascularización ocurre en el 36% de los ojos con más de 5 diámetros de disco de isquemia y en el 62% de los que presentan más de 10 diámetros de disco¹³⁵. Hayreh en su publicación de 2015¹³⁰, tras analizar 214 pacientes consecutivos con ORVR revisados dentro de los 3 primeros meses del desarrollo, observó que la neovascularización papilar o retiniana se desarrollaban únicamente en las oclusiones de ramas principales. La neovascularización retiniana se desarrolló a los doce meses en el 9% de los pacientes y en el 15% a los 36 meses. La papilar se dió en el 8% en los doce primeros meses y en el 10% dentro de los 10 primeros meses. No observó neovascularización anterior.

b.1. Tratamiento de la neovascularización

El Branch Vein Occlusion Study¹³⁹ recomendó realizar la fotocoagulación láser sectorial tras la aparición de neovasos y Hayreh²⁸⁸ confirmó esta idea, aportando información sobre la afectación que el láser podía generar en el campo visual del paciente.

La mayoría de los desórdenes neovasculares oculares están producidas por una sobrerregulación de VEGF, que está relacionada con la isquemia tisular. Por lo tanto, un tratamiento anti-VEGF es el mejor acercamiento al tratamiento de la neovascularización ocular²⁸⁹.

Los neovasos ocurren cuando hay por lo menos un cuadrante de cierre capilar y generalmente tras 6 meses de la oclusión³. En los pacientes con un cuadrante de cierre retiniano se recomienda revisiones tri o cuatrimestrales. No es necesaria la realización de angiografía ya que la isquemia es visible clínicamente.

b.2 Tratamiento del edema macular.

A) Tratamiento láser

El Branch Vein Occlusion Study¹³⁹ evidenció que la fotocoagulación láser mejora de forma significativa la agudeza visual en los pacientes con edema macular secundario a oclusiones de rama. Y de esta manera, se ha considerado el *gold standard* en el tratamiento del edema macular en estos casos hasta la llegada de los anti-VEGF^{223,239,245,284,290}. Estudios que comparaban el retratamiento con anti-VEGF con el láser focal mostraron que aproximadamente el doble de los pacientes tratados con anti-VEGF presentaban una mejora de tres líneas en AV en comparación con los tratados con láser^{245,291}.

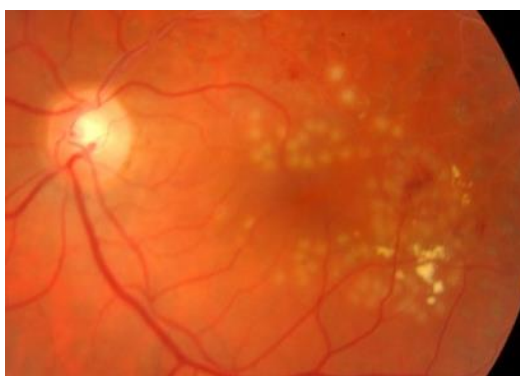


Foto 32. Impactos laser en rejilla.

Hayreh²⁸⁹ describió por primera vez, que el láser en rejilla podía generar microescotomas, dando la sensación de estar viendo a través de un estenopeico.

Eng y cols²⁹² realizaron una revisión focal sobre el tratamiento del edema macular secundario a ORVR mediante **láser de micropulso subumbral** y observaron que este era tan seguro como el láser convencional, estaba asociado con una reducción duradera y significativa del edema macular y que la AV era comparable a la conseguida con el tratamiento láser convencional y con las inyecciones intravítreas con ranibizumab. El láser de micropulso se puede usar en combinación con inyecciones intravítreas de anti-VEGF para incrementar las mejoras en AV en resolución del edema macular.

Por lo tanto, el láser es el tratamiento estándar de las complicaciones neovasculares y de segunda línea en el edema macular^{7,223,239,290}.

B) Inyecciones intravítreas:

En julio de 2020 Shalchi y cols²⁹³ en la base de datos Cochrane publicaron un metaanálisis en el que estudiaban la eficacia de los agentes esteroideos y anti VEGF. Incluyeron ocho ensayos clínicos aleatorizados con 1631 participantes. 4 de los estudios no enmascaraban los pacientes o los asesores de resultados o ambos. Un estudio comparaba los anti-VEGF con sham. A los seis meses, los ojos que recibían anti-VEGF tenían significativamente más probabilidades de ganar 15 o más letras ETDRS (RR 1,72, IC 95% 1,19 a 2,49; 283 participantes; evidencia de certeza media). La AV media fue mayor en el grupo de anti-VEGF a los seis meses en comparación con el grupo control (diferencia media 7,50 letras, IC 95% 5,29 a 9,71; 282 participantes. evidencia de certeza media). También resultó ser más efectivo reduciendo el grosor macular central a los seis meses (diferencia media -57,50 micras, IC 95% -108,63 a -6,37; 281 participantes. En cuanto a los efectos adversos la evidencia de certeza fue muy baja. No se reportaron endoftalmitis. El cambio medio en la calidad de vida usando el cuestionario National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 fue mayor en los pacientes tratados con anti-VEGF (diferencia media 7,6 mayor resultado, IC 95% 4,3 a 10,9; 281 participantes; evidencia de certeza moderada). Tres ensayos clínicos aleatorizados compararon los anti-VEGF con el láser macular (total participantes = 473). La proporción de ojos que ganaron 15 o más letras fue mayor en el grupo de anti-VEGF a los seis meses (RR 2,09, IC 95% 1,44 a 3,05; 2 estudios, 201 participantes; evidencia de certeza moderada). La AV media en el grupo de anti-VEGF fue mayor en el grupo de láser a los seis (diferencia media 9,63 letras, IC 95% 7,23 a 12,03; 3 estudios, 473 participantes; evidencia de certeza moderada). Hubo una gran reducción del grosor macular central en el grupo de anti-VEGF en comparación al grupo del láser a los seis meses (diferencia media -147,47 micras, IC 95% -200,19 a -94,75; 2 estudios, 201 participantes; evidencia de certeza moderada). En cuanto a los efectos adversos la evidencia de certeza fue muy baja. No se reportaron endoftalmitis. No se reportaron resultados de calidad de vida. Cuatro estudios compararon anti-VEGF con esteroides intravítreos (875 participantes). La

proporción de ojos que ganaron 15 o más letras fue mayor en el grupo de anti-VEGF a los seis meses (1,67, IC 95% 1,33 a 2,10; 2 estudios, 330 participantes evidencia de certeza elevada). La AV media en el grupo de anti-VEGF fue mayor en el grupo de corticoides a los seis (diferencia media 8,22 letras, IC 95% 5,69 a 10,76; 2 estudios, 330 participantes; evidencia de certeza elevada) y a 12 meses (diferencia media 9,15 letras, IC 95% 6,32 a 11,97; 2 estudios, 343 participantes; evidencia de certeza elevada). También hubo una mayor reducción del grosor macular central en el grupo de anti-VEGF en comparación al grupo de los esteroides a los doce meses en comparación con los esteroides (diferencia media -2,92 micras, IC 95% -65,88 a 12,04; 2 estudios, 343 participantes; evidencia de certeza moderada). Los pacientes que recibieron anti-VEGF mostraron una mayor mejoría en la calidad de vida en comparación con el grupo de esteroides a los doce meses (diferencia media 3,10, IC 95% 0,22 a 5,98; 1 estudio, 307 participantes; evidencia de certeza moderada). Una evidencia de certeza moderada sugería un incremento en el riesgo de catarata y de elevación de la PIO con los esteroides. Hubo una evidencia de certeza baja en eventos cardiovasculares. No hubo casos de endoftalmitis. Los autores concluyeron que la evidencia sugería que el tratamiento del edema macular secundario a ORVR con anti-VEGF mejoraba los resultados visuales y anatómicos a seis y doce meses.

Recientemente Ang y cols²⁹⁴ publicaron una revisión sistemática de la evidencia en la práctica clínica en el manejo del edema macular secundario a ORVR. Se analizaron 48 estudios con 2530 pacientes. Observaron que los resultados se acercaban más a los publicados en los pacientes a los que se les trató con corticoides que a los que fueron tratados con anti-VEGF.

Corticoides intravítreos:

- El ensayo SCORE-BRVO¹⁸⁵ comparó la eficacia y seguridad de las dosis de 1mg y 4 mg de **acetónido de triamcinolona** sin conservantes con la fotocoagulación en rejilla en los ojos sin hemorragia macular densa. Y no identificó diferencia de AV a los 12 meses entre los tres grupos, pero sí encontró tasas mayores de hipertensión ocular y de catarata en el grupo de

4mg de triamcinolona. Además, en un análisis de subgrupos, observó que los pacientes con edema macular menor de 3 meses de evolución mostraban una tendencia a un beneficio superior al observado en el grupo de asistencia estándar.

El tratamiento intravítreo con triamcinolona permite una mejoría anatómica y funcional del edema macular a un precio reducido, con una mayor duración si se combina con láser en rejilla, con un buen perfil de seguridad sistémico, con un riesgo de aparición de catarata y de hipertensión ocular próximo al 20%²⁹⁵⁻²⁹⁷.

- **Implante intravítreo de dexametasona:** el estudio GENEVA^{16,17} demostró una mejoría significativa de la AV a los 30,60 y 90 días tras la inyección que desaparecía a los 180 días y una mejoría significativa en el grosor macular central a los 90 días que también desaparecía a los 180 días. Observó una mejor respuesta al implante en los pacientes con ORVR sobre los pacientes con OVCR y un porcentaje mayor de pacientes que mejoraban 15 letras o más en el grupo de ORVR que en el de OVCR. Un seguimiento a largo plazo de una pequeña serie de pacientes que participaron en estos estudios puso de manifiesto que no había aumento de riesgo de efectos adversos y que había un posible beneficio en la mejora de la AV en los pacientes con ORVR¹⁸⁶. Estudios posteriores¹⁸⁶⁻²¹⁵ han corroborado la eficacia del tratamiento y han demostrado que el tratamiento precoz del edema macular secundario a ORVR es más efectivo que el tratamiento tardío^{192,202}, que el intervalo entre inyecciones tiende a acercarse a 4 meses²¹⁰, que la duración del descenso del grosor macular central es mayor en los pacientes con ORVR que en los que presentan OVCR²⁹⁸, que mejora los resultados anatómicos y funcionales incluso más allá de los seis meses en pacientes previamente tratados con bevacizumab por presentar edema macular secundario a ORVR²⁹⁸, que no afecta a la capa de fibras nerviosas en pacientes con ORVR²⁹⁹ en un plazo de seguimiento de seis meses, que disminuye el engrosamiento coroideo subfoveal observado en los pacientes con ORVR³⁰⁰, que su efecto disminuye con la edad del paciente³⁰¹, que los factores que determinan la necesidad de más inyecciones de dexametasona son la edad, el mayor grosor macular

central y la presencia de diabetes mellitus³⁰², y que mejora la ganancia de AV y la duración del efecto se puede alargar realizando una rejilla macular con láser³⁰³ entre otras características.

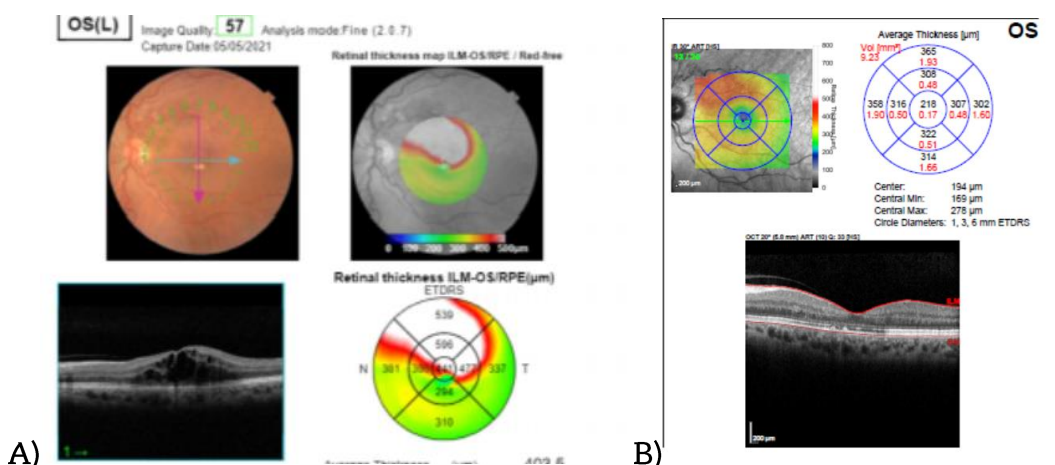


Foto 33: A) Tomografía previa a inyección de Ozurdex® B) Tomografía a los dos meses

En cuanto a tratamientos combinados secuencialmente, se ha observado mejores resultados cuando la dexametasona se alterna con ranibizumab³⁰⁴ o con bevacizumab^{305,306}.

Inyecciones Anti-VEGF:

- Existen diferentes artículos en los que se realizan revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre los efectos de los fármacos anti-VEGF en el tratamiento del edema macular secundario a ORVR y confirman su eficacia^{259,293,307,308}. **Bevacizumab:** existen múltiples estudios³⁰⁷⁻³²⁰ que utilizan este fármaco (no autorizado en España para su uso intravítreo en edema macular secundario a ORV) y reportan su eficacia tanto a corto plazo como a largo³¹⁵. El tratamiento con bevacizumab asociado a láser en rejilla no parece que aporte beneficios en comparación con el tratamiento con bevacizumab^{317,318}, aunque si puede disminuir la frecuencia de los tratamientos³¹⁹.

Las recomendaciones de EURETINA⁷ son el uso en primera línea en pacientes con antecedentes cardiovasculares graves recientes y en pacientes que no quieren acudir con frecuencia a consulta. Quedaría en segunda línea

para los resistentes a anti-VEGF. Siendo los pacientes preferidos los pseudofáquicos. Consideran que el efecto puede mantenerse durante alrededor de 4 meses.

Ranibizumab: En el ensayo BRAVO²²³ se trataba a los pacientes con edema macular menor de 12 meses con una inyección mensual los seis primeros meses y se compararon las dosis de 0,3 mg y 0,5 mg con la inyección simulada. El cambio medio de la AV fue de +16,6, 18,3 en los grupos de 0,3 mg y 0,5 mg y de +7,3 en el de tratamiento simulado y la ganancia de más de 15 letras ETDRS fue en el 55,2%, y 61,1% en los tratados con ranibizumab y en el 28,8% de los tratamientos simulados. De manera simultánea a la mejora de AV hubo una reducción rápida y drástica del grosor macular central en los grupos de tratamiento con ranibizumab (una reducción mayor de 250 micras a la semana en ambos grupos en comparación con ausencia de reducción en el grupo de tratamiento simulado). Se realizó una extensión del estudio a doce meses²³⁹ en la que los pacientes recibieron tratamiento en función de la AV y de determinados criterios tomográficos y se observó una mejoría de +16,4 letras y +18,3 letras en los grupos de ranibizumab y de +12,1 en el simulado y una reducción media del grosor macular central de 313,6 micras en el grupo de 0,3 mg y de 347,4 en el grupo de 0,5 y de 273,7 en el grupo simulado que en los seis meses últimos fueron tratados con ranibizumab 0,5 mg en función de sus necesidades. Durante este periodo de observación el número medio de inyecciones recibidas fue de 2,8, 2,7 y 3,7. en el mes doce, el porcentaje de pacientes que consiguieron una AV mejor o igual de 0,5 Snellen decimal fue de 43,2% y 43,1% en los grupos de tratamiento y del 34,6% en el simulado. El estudio HORIZON²⁴¹ incluyó a los pacientes del BRAVO²²³ y realizaba revisiones mensualmente y durante el cuarto año trimestralmente. Se realizaba inyección de ranibizumab 0,5 mg en Pro Re Nata y podía asociarse a tratamiento laser a criterio del investigador. Las revisiones trimestrales o superiores pudieron ser la causa de la caída gradual de la AV que se observó⁴. En el estudio RETAIN²³⁷ se incluyeron pacientes de los estudios previos realizando una continuación, pero con un solo grupo de tratamiento. Con un seguimiento medio de 49,0 meses, 17 de 34 pacientes con ORVR (50%) se

resolvió el edema macular. El número medio de inyecciones recibidas por los pacientes en los que el edema macular no se resolvió fue de 3,2 en el cuarto año. La mejoría media de la AV en los pacientes en los que el edema macular se resolvió fue de 25,9 letras frente a las 17,1 de los pacientes en los que no se resolvió. De esta manera concluyeron que los resultados a largo plazo en pacientes con edema macular secundario a ORVR fueron excelentes, a pesar de que el 50% de los pacientes requería inyecciones a los cuatro años.

Un estudio posterior²⁹⁰ demostró la mayor eficacia del tratamiento intravítreo con 0,5 mg de ranibizumab en comparación con la terapia láser macular en pacientes con edema macular perfundido. El estudio BRIGTHER²⁴⁰ comparó ranibizumab Vs ranibizumab+láser Vs laser. Las ganancias de AV fueron similares a los seis meses (14,8 letras) en los grupos ranibizumab y ranibizumab+láser, sugiriendo que el tratamiento combinado no aportaba beneficio. La ganancia de AV en el grupo de laser fueron 6 letras. Estos resultados se mantuvieron a 24 meses³²¹: láser+ranibizumab 15,4 letras, ranibizumab 15 letras sin reducción en el número de inyecciones (11,4 Vs 11.3) El estudio MARVEL³²² evaluó la eficacia de tratamiento intravítreo con ranibizumab 0,5 mg frente a 1,25 mg de bevacizumab. el estudio demostró mejorías significativas en la AV en los dos grupos y que la estrategia Pro Re Nata fue efectiva en el mantenimiento de la AV El reporte 2 de MARVEL³²³ estudió la combinación de láser en rejilla a ranibizumab o bevacizumab y observaron que el grupo de bevacizumab requirió más láser de rescate, que las evaluaciones bimestrales tras el mes seis con pocas inyecciones Pro Re Nata fueron efectivas en el mantenimiento de las ganancias visuales conseguidas durante los seis primeros meses. Y el reporte 3 del estudio MARVEL³²⁴ busco factores predictivos de la AV final, siendo un grosor menor de 500 micras, presencia de puntos hiperrreflectivos y espacios quísticos en la capa de células ganglionares estuvieron asociados con peores ganancias visuales.

Recientemente Chen y cols³²⁵ han realizado un metaanálisis sobre el uso combinado de láser y ranibizumab encontrando evidencia de confianza para su realización. Y Pranata y cols³²⁶ han publicado otro

metaanálisis comparando ranibizumab con Ozurdex®. Para ello han analizado 678 pacientes de 5 estudios: Ranibizumab se asoció con un mayor incremento en la AV (diferencia media 9,13, I^2 : 0%) comparado con el Ozurdex®; también demostró mayor ganancia de 10 letras (O.R. 2,76, I^2 : 0%) y 15 letras (O.R. 2,78, I^2 : 0%). También presenta una mayor mejoría de AV a los 6 meses (diferencia media -0,15, I^2 : 64%), Se encontró mayor PIO en el grupo de Ozurdex® (diferencia media -2,92, I^2 : 89%) y ranibizumab tuvo menos incrementos de PIO mayores de 10 (O.R. 0,08, I^2 : 0%). La formación o progresión de catarata fue menor en el grupo de ranibizumab (O.R.0,53, I^2 : 75%). La necesidad de láser de rescate fue similar en ambos grupos. Concluyeron que ranibizumab es más efectivo, con menor afectación en la PIO y en la progresión o desarrollo de catarata en comparación con Ozurdex® en el tratamiento del edema macular secundario a ORVR

Por lo tanto, las conclusiones de EURETINA⁷ son que ranibizumab es un tratamiento seguro y eficaz, que debe realizarse precozmente con inyecciones mensuales hasta alcanzar una estabilidad de la AV, con un seguimiento mensual durante el primer año con una ampliación posterior y que es necesario ajustar las pautas de tratamiento a las necesidades de cada paciente en concreto.

El estudio COMRADE-B³²⁷ comparó las ganancias visuales entre ranibizumab y Ozurdex® y los hallazgos fueron similares a los del estudio COMRADE-C²⁵³ donde no se observó diferencias en la ganancia visual durante los tres primeros meses. A partir de los tres meses los resultados fueron mejores en los pacientes tratados con ranibizumab, probablemente debido a la duración del Ozurdex®

Aflibercept: el estudio VIBRANT²⁴⁵ fue un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con control activo, de 52 semanas de seguimiento que comparó la eficacia y seguridad de 2 mg de aflibercept en inyección intravítrea con los de fotocoagulación macular en rejilla en el tratamiento del edema macular secundario a ORVR con menos de 12 meses de evolución desde el diagnóstico. A las 52 semanas la mejora visual en el

grupo de terapia fue significativamente inferior a la del grupo de aflibercept. No se observaron diferencias significativas entre los ojos perfundidos y los no perfundidos en la semana 52. El porcentaje de ojos con una AV mayor o igual de 0,5 Snellen decimal fue de 24,2% en el grupo de aflibercept y de 18,9% en el del láser al inicio, del 82,4% y 46,7% a las 24 semanas y del 84,6% y 67,8% ($p=0,0054$) en la semana 52. No se observaron casos de neovascularización retiniana en el grupo de aflibercept y 4 en el del grupo laser a las 52 semanas. Con este estudio la FDA autorizó el uso de aflibercept para esta indicación en el 2014 y la EMA en 2015.

Estudio	Brazos (n)	AV Basal	Media de la ganancia de AV			Proporción de ojos con ganancia AV \geq		
			6 meses	12 meses	36 meses	6 meses	12 meses	36 meses
BVOS ¹³⁹	Observación (n=35)				+0.23 líneas			
	Láser (n=43)				+1.33 líneas			
SCORE ¹⁸⁵	1mg IVTA (n=121)	58.2		5.7	4.4		25.6	25
	4mg IVTA (n=125)	56.1		4.2	8.0		27.2	50
	Láser (n=121)	56.8		4.0	12.9		28.9	48
GENEVA ¹⁶	0.7mg Ozurdex (n=427)	54.3				41		
	Sham (n=426)	53.9				23		
BRAVO ²²³	0.3mg Ranibizumab (n=134)	56.0	16.6	16.4		51.2	56	
	0.5mg Ranibizumab (n=131)	54.0	18.3	18.3		61.1	60	
	Sham (n=132)	54.7	7.3	12.1		28.8	44	
VIBRANT ²⁴⁵	2mg Aflibercept (n=85)	58.6	17	17.1		52.7	57.1	
	Láser (n=83)	57.7	6.9				41	
BRIGHTER ⁴⁰	0.5mg Ranibizumab (n=183)	59.5	14.8			45		
	0.5mg Ranibizumab + Láser (n=180)	56.6	14.8			47.2		
	Láser (n=92)	56.5	6.0			27.8		

Tabla 15. Resultados de diferentes estudios.

Las guías de Euretina⁷ concluyen que aflibercept es efectivo en el tratamiento del edema macular secundario a ORVR y en la reducción de las áreas de retina sin perfusión, así como la neovascularización. Se recomienda el tratamiento temprano para alcanzar resultados óptimos y un seguimiento a largo plazo para controlar el edema macular.

Otros tratamientos:

La **vitrectomía pars plana** mejora la microcirculación perifoveal y el pronóstico visual en pacientes con edema macular³²⁸, incluso a largo plazo³²⁹.

Se puede acompañar de pelado de la membrana limitante interna³³⁰. Pero las guías de EURETINA no realizan ninguna recomendación con respecto a la vitrectomía debido a la falta de datos⁷. **Vainotomía**⁴: se trata de una vitrectomía en la que se disecciona con pinzas el cruce arteriovenoso. Los beneficios que reporta son la descompresión mecánica de la vénula y la liberación del trombo. La evidencia existente es limitada y por lo tanto su uso clínico.

Tabla 16. Algoritmo de tratamiento de las ORVR³

1.- Tratamiento de los factores de riesgo por su médico.

2.- Manejo oftalmológico

Basal:

- AV, OCT, PIO, Retinografía color y angiografía fluoresceínica (puede ayudar a analizar el grado de isquemia al igual que la angio-OCT, permite analizar las razones de bajas visiones tras el tratamiento, distinguir neovasos o si está planeado láser para tratar neovasos).

Tratamiento:

- ORVR macular sin edema: observación con OCT
- ORVR sin afectación macular: seguimiento en función de presencia de isquemia.
- Con edema macular: iniciar tratamiento anti-VEGF:
 - Posología igual que en OVCR
 - Iniciar con dosis mensuales hasta estabilizar la AV
 - Continuar con Tratar y Extender
 - incrementando los intervalos para mantener estable la AV y/o los resultados anatómicos. No hay datos suficientes para saber la longitud de los intervalos.
 - Si los resultados anatómicos o visuales se deterioran, disminuir los intervalos
 - Monitorización mediante examen clínico, test funcionales y técnicas de imagen

ORVR isquémica:

- Evaluar presencia de neovasos.
- Si aparecen, láser sectorial, asociado o no a anti-VEGF
- Seguimiento trimestral durante 24 meses.

c) TRATAMIENTO DE LAS HEMIC-OVR.

El tratamiento descrito para esta categoría es similar al de las ORVR con dos diferencias⁴:

.- el riesgo de rubeosis es mayor en los HemiC-OVR. isquémicas que en las ORVR pero menor que en la OCVR^{49,137}.

.- el riesgo de neovascularización papilar es mayor que en la OVCR isquémica o en la ORVR.

d) PROVISIÓN DE SERVICIOS E INDICADORES³

- **Acceso rápido:** tiempo desde presentación hasta tratamiento: 2-4 semanas.
- **Servicios mínimos** requeridos para el manejo efectivo:
 - Mejor AV corregida evaluada por optometrista o examinador certificado.
 - Retinografía, OCT y angiografía o angio-OCT realizada por técnico entrenado.
 - Tratamiento realizado dentro de las dos semanas tras la evaluación.
 - Espacios adecuados para la inyección intravítrea.
 - Capacidad apropiada de seguimiento, monitorización y retratamiento.
- **Crear una vía urgente** de acceso.
- **Baja visión:** derivar a los pacientes a consulta de baja visión en estadios precoces.
- **Indicadores:**
 - Datos completos recogidos
 - Tiempo hasta el primer tratamiento
 - Proporción de pacientes a los que se les administra las tres dosis iniciales separadas por cuatro semanas cada una.
 - Proporción de pacientes que siguen revisiones a lo largo del tiempo.
 - Evidencia documentada de las causas de no seguimiento.
 - Número de inyecciones en un año
 - Cambios de AV a lo largo del tiempo.
 - Complicaciones.

B. HERRAMIENTAS METODOLOGICAS

La metodología fue variada en función de cada una de las publicaciones, pero algunas presentaban características comunes:

La primera publicación Intravitreal injection technique¹⁹, la tercera (22-gauge sclerotomy architecture evaluated by anterior segment optical coherence tomography²¹ y la quinta (Response #2 to Immediate Intraocular Pressure Tendency Following Intravitreal Delivery of Dexamethasone Implant; Alagöz et al. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 32:44-49, 2016²³ fueron prospectivos y fueron realizados en el Hospital de Txagorritxu de Vitoria-Gasteiz. En la primera publicación¹⁹ se realizó un avance del estudio presentado en la publicación tercera²¹.

Las publicaciones segunda (Re: intravitreal dexamethasone implant fragmentation²⁰ y cuarta (Choroidal detachment due to hypotony after intravitreal injection of dexamethasone implant²² fueron casos clínicos.

Mientras que la sexta (A 5-Year Follow-Up Study of the Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion Using Dexamethasone Intravitreal Implants²⁴ y séptima (Short-term effectiveness prognostic factors after dexamethasone intravitreal implant in macular edema due to retinal vein occlusion²⁵ son retrospectivos y observacionales de serie de casos con pacientes tanto del Hospital de Txagorritxu como del Hospital de Santiago Apóstol, ambos de Vitoria-Gasteiz. Pero que, por la extensión del seguimiento, incluyeron tanto pacientes como revisiones nuevas de pacientes antiguos, adquiriendo carácter ambispectivo.

Los estudios siguieron las directrices de Buena Práctica clínica y los principios de la Declaración de Helsinki para investigaciones que afectan a personas y fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Universitario Araba y/o por el Comité de Ética de Euskadi sobre Investigación de Medicamentos (CEIm-E).

B.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron diferentes en cada estudio:

- En las publicaciones tercera¹⁹ y quinta²¹ no se describen los criterios de inclusión, Pero se incluyeron pacientes que aceptaron participar en los estudios, que presentaban edema macular y que cumplieron con las consultas de seguimiento.
- Los criterios de inclusión aplicados en la sexta publicación²⁴ aparecen escritos en el apartado de métodos: pacientes mayores de 18 años, con edema macular secundario a OVCR y ORVR, con agudezas visuales al diagnóstico menor de 20/40 en escala Snellen, con seguimiento de al menos 60 meses tras el primer implante, con un grosor macular central basal mayor de 350 micras, y con un volumen central macular mayor de 9 mm³ medidos ambos con tomógrafo de coherencia óptica de dominio espectral;
- y los aplicados a la séptima publicación²⁵ fueron los siguientes: pacientes mayores de 18 años al inicio del tratamiento, pacientes con edema macular secundario a OVR tratados con implante intravítreo de dexametasona desde mayo de 2010 hasta 29 de febrero de 2020, AV Snellen en el ojo del estudio $\geq 20/400$ (ETDRS de 20 letras), y con datos de exploración realizada tras 2 meses después de la última inyección^{196,331}.

y los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- para la tercera publicación²¹: pacientes con alergia al medicamento, o con otras enfermedades oculares concomitantes como cicatrices esclerales o conjuntivales, afaquia, infección ocular activa, glaucoma y presión intraocular mayor de 23 mmHg.
- la quinta publicación²³ no presenta criterios de exclusión, pero fueron los mismos que la tercera.

- Los criterios de exclusión de la sexta publicación²⁴ fueron pacientes a los que se le realizó vitrectomía previa o cirugía de glaucoma, pacientes que requirieron anti-VEGF tras la inyección del implante intravítreo de dexametasona, y pacientes con un seguimiento menor de 60 meses.
- Y los de la séptima publicación²⁵ fueron excluidos cuando tenían otras causas de edema macular, daño estructural en capas externas de retina medidas por tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, con la última visita de seguimiento antes de los 2 meses después del implante de dexametasona, ausencia de datos tomográficos sobre la primera inyección, se eliminan las tomografías cuando la previa se realiza con diferente dispositivo que la postinyección.

B.2 EXTRACCIÓN DE DATOS

Una vez que los pacientes autorizaron su participación en el estudio, se extrajeron datos de su historia clínica y de las bases de datos de los dispositivos tomográficos utilizados.

En la tercera publicación²¹ se definió hipotonía como una PIO menor de 6 mmHg³³², el cierre de la herida escleral como la ausencia de separación en la esclerotomía, la incisión biplanar como una estructura de dos planos con un segmento inicial oblicuo seguido de un segmento vertical y cuando no se diferenciaron dos segmentos la incisión se definió como oblicua. Para estudiar las esclerotomías se utilizó el 3D OCT-1000 Mark II de dominio espectral de la casa Topcon y se revisaron los pacientes en los días 1, 4, 8 y 12 y la PIO con tonómetro de no contacto.

En la quinta publicación²³ las tomografías se realizaron con el tomógrafo Casia OCT SS-1000 de Tomey de tipo Swept Source que utiliza una longitud de onda de 1.310 nanómetros, que reduce la dispersión de la luz en la esclera y el limbo, incrementando la penetración a través de estos y mejorando la visualización y se analizaron tanto la esclera como la tensión

ocular a la hora, cinco horas, y los días 1,3,7,10 y 14 tras la inyección. Se utilizaron las mismas definiciones.

En la sexta publicación²⁴, los datos extraídos fueron la información demográfica de los pacientes, la historia ocular previa, el tipo de oclusión, lateralidad, el tratamiento previo para el edema macular, patologías asociadas, la PIO, duración del edema macular, estado del cristalino, la agudeza visual y mediante los dispositivos Cirrus HD-4000 de Zeiss y Spectralis de Heidelberg para la medición de los grosores y volúmenes maculares centrales. En esta publicación, los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de 60 meses.

En la séptima publicación²⁵ los datos básicos extraídos fueron los mismos que en la sexta y con los mismos dispositivos y además presencia de desorganización de capas de retina internas, membrana epirretiniana, fluido subretiniano, fluido intrarretiniano, desprendimiento neurosensorial, puntos hiperreflectivos y fibrosis subretiniana.

B.3 TRATAMIENTO

En todos los estudios, el implante intravítreo de dexametasona se inyectó directamente en la cavidad vítrea a través de la esclerótica en pars plana (3,5-4 mm) siguiendo las instrucciones del fabricante¹⁸. Antes de la inyección, se aplicó en los primeros casos anestesia subconjuntival y posteriormente anestesia tópica con 5% de lidocaína, y se realizó una desinfección completa con povidona-yodada al 10% en la piel y un 5% en la conjuntiva. La perfusión de la arteria de la retina se monitorizó después de la inyección. En las publicaciones 1 a 5¹⁹⁻²³ las inyecciones intravítreas se realizaron con la aguja inicial que presentaba el dispositivo, mientras que en las publicaciones 6 y 7²⁴⁻²⁵, se realizaron tanto con las antiguas como con las nuevas agujas.

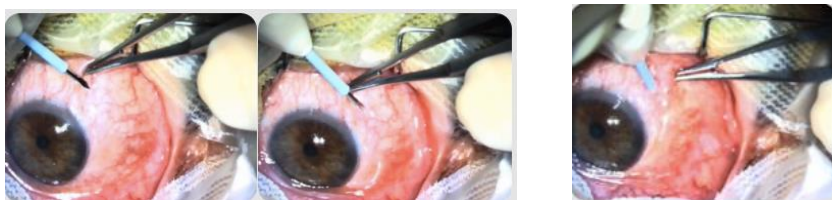


Figura 34:

Introducción de la aguja del dispositivo en 2 direcciones: Imágenes primera y segunda se introduce de forma oblicua hasta alcanzar el final del bisel de la aguja. Tercera imagen se verticaliza el dispositivo hasta alcanzar el tope marcado por el material plástico azul.

El retratamiento con implante de dexametasona se realizó a discreción del médico prescriptor en casos de persistencia o acumulación de fluido subretiniano o intrarretiniano después de su resolución en los artículos 6 y 7²⁴⁻²⁵. Se permitieron otros procedimientos, como las inyecciones anti-VEGF o tratamientos con láser en la publicación séptima²⁵ y solo con láser en la sexta²⁴.

B.4 MEDICIÓN DE RESULTADOS

En las publicaciones tercera²¹ y quinta²³ se evaluó el cambio de presión tras las inyecciones, la forma de la incisión escleral y el tiempo hasta el cierre de esta. En la quinta publicación²³, además se evaluó la presencia de desprendimientos ciliocoroideos y de incarcerationes vítreas.

En la sexta publicación²⁴ se evaluó el cambio medio en AV, grosor y volumen macular centrales desde el inicio hasta el final del seguimiento y desde antes de cada inyección hasta el mejor resultado de cada una de las inyecciones, proporción de pacientes que mejoran la AV en tres o más líneas y el intervalo de retratamiento tras cada inyección. Y para el análisis de seguridad, la hipertensión ocular, el número de cirugías de catarata, endoftalmitis, desprendimiento de retina y hemorragia vítrea.

En la séptima publicación²⁵ se evaluaron la ganancia de letras ETDRS desde la basal a la revisión del intervalo 1-5 meses. Tanto en este artículo como en el anterior la AV Snellen decimal se convirtió a logMAR y a ETDRS para realizar los análisis^{132,198}. Los principales resultados de eficacia

secundaria fueron el porcentaje de inyecciones que permitieron una mejora de al menos 15 letras ETDRS desde la línea de base AV, el logro de una AV ≥ 80 letras ETDRS, el cambio medio en los grosores y volúmenes maculares centrales desde el inicio hasta el mes 2 después de cada inyección, el porcentaje de inyecciones que promovió al menos una mejora del 50% en el grosor macular central y una mejora del 15% en el volumen macular central. Los resultados clave de seguridad incluyeron los siguientes eventos adversos: hipertensión ocular, definido como una PIO ≥ 25 mmHg, y un aumento de PIO ≥ 10 mmHg desde el inicio durante el período de seguimiento²⁰³, hipotonía, definida como una PIO ≤ 6 mmHg³³², formación de cataratas que requería cirugía, desgarro o desprendimiento retiniano, hemorragia vítrea y endoftalmitis infecciosa o no infecciosa. Las visitas de seguimiento que se realizaron como mínimo fueron a los 2 y 4 meses después de la inyección, y las visitas posteriores se programaron a discreción del médico tratante. En cada visita, se recogieron las siguientes variables: AV Snellen, PIO, medicamentos concomitantes para reducir la PIO, características de las OCT (grosor y volumen macular centrales) y eventos adversos oculares y sistémicos. Los datos de la visita más cercana a los puntos de tiempo predefinidos fueron seleccionados para el análisis cuando había información disponible de múltiples visitas dentro de un período de tiempo, y de la visita de finalización cuando el médico decidió retirar al paciente dentro de los 6 meses tras la inyección.

B.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Las publicaciones 1¹⁹, 3²¹ y 5²³ son estudios descriptivos de frecuencias, medias y medianas.
- Mientras que en la sexta²⁴ además del estudio descriptivo, se realizó comparación de medianas mediante la prueba de Wilcoxon para evaluar el cambio de AV y con la prueba T pareada para el análisis del cambio de PIO y de el grosor y volumen macular centrales mediante el programa IBM SPSS Statistics 23.

• En la séptima publicación²⁵ los datos fueron recogidos y estudiados usando el programa Microsoft Excel 2010 y añadidos más adelante al programa IBM SPSS Statistics 23 para su análisis. Se estudió si las variables seguían una distribución normal gaussiana mediante el contraste de hipótesis Kolmogorov-Smirnov con el objeto de aplicar test paramétricos o no paramétricos. Los resultados de variables continuas están presentados como media y desviación estándar (DE) en caso de que la distribución sea normal y como mediana y rango intercuartílico en caso de que la distribución no sea normal; y con frecuencias y porcentajes si las variables son categóricas. Los cambios entre las variables AV, grosor y volumen macular centrales y PIO basales y en la revisión de los 2 meses fueron analizados usando la prueba t de student para las variables con distribución normal o la prueba U de Mann Whitney para las variables con distribución no normal. La existencia de correlación lineal fue estudiada con el coeficiente de correlación de Pearson para las variables con distribución normal y con la Rho de Spearman para las variables con distribución no normal. Se realizaron modelos de regresión lineal univariante con las variables no empeoramiento de la AV, mejoría de 15 letras ETDRS, agudeza visual post inyección mayor de 79 letras, mejoría del 50% del grosor macular central y del 15% del volumen macular central, y las siguientes variables dicotomizadas:

1. Edad menor de 50 años.
2. Edad mayor de 79 años
3. Sexo: hombre/Mujer.
4. Ojo: derecho/izquierdo.
5. Tipo de oclusión: ORVR/OVCR
6. Estado de cristalino: pseudofáquico/fáquico.
7. Presencia de glaucoma o hipertensión ocular.
8. AV previa menor 35 letras ETDRS
9. AV previa menor 60 letras ETDRS
10. Grosor macular central inicial mayor de 400 micras

11. Volumen macular central inicial mayor de 12 mm³.
12. Presencia de desorganización de las capas retinianas internas.
13. Presencia de fluido intrarretiniano
14. Presencia de desprendimiento neurosensorial.
15. Presencia de puntos hiperreflectivos.
16. Presencia de atrofia del epitelio pigmentado de la retina.
17. Presencia de fibrosis subretiniana.
18. Presencia de membrana epirretiniana.
19. Pacientes sin tratamiento previo.
20. Edema macular quístico mayor de 90 días.
21. Demora entre diagnóstico y tratamiento de cero días.
22. Demora entre diagnóstico y tratamiento menor de quince días.
23. Demora entre diagnóstico y tratamiento menor de treinta días.
24. Menos de una inyección de dexametasona previa.
25. Menos de dos inyecciones de dexametasona previas.
26. Menos de cuatro inyecciones de dexametasona previas.
27. Menos de siete inyecciones de dexametasona previas.
28. Menos de nueve inyecciones de dexametasona previas.

- Para identificar predictores de ganancia ≥ 15 letras, el estado del cristalino fue incluido como una variable de selección para evitar sesgos.

- La significación estadística se estableció en $p < 0.05$ en los artículos seis²⁴ y siete²⁵.

3. Hipótesis y objetivos

A. HIPOTESIS.

Los implantes intravítreos de dexametasona son efectivos, en cuanto a respuesta anatómica y funcional, y seguros a corto y largo plazo en el tratamiento del edema macular asociado a oclusiones venosas en la práctica clínica habitual, además existen factores pronósticos asociados a los resultados a corto plazo.

B. OBJETIVOS.

A continuación, se realiza un listado de los objetivos principales y secundarios del estudio.

B.1. OBJETIVOS PRINCIPALES.

- El primer objetivo principal del estudio es analizar la seguridad a corto plazo del fármaco en la práctica clínica habitual.

- El segundo objetivo principal del estudio es evaluar la efectividad tanto funcional como anatómica y la seguridad a largo plazo del fármaco en la práctica clínica habitual.

- El tercer objetivo principal del estudio es evaluar la efectividad funcional y anatómica a corto plazo del fármaco en la práctica clínica habitual, analizando la variación en la agudeza visual y la variación en el grosor y volumen macular centrales y determinar los factores predictivos de mejora.

- El cuarto objetivo principal es describir las características epidemiológicas de los pacientes con edema macular secundario a OVR tratados con inyecciones intravítreas de dexametasona en nuestra Unidad.

B.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- El primer objetivo secundario es analizar las correlaciones entre las características basales de los pacientes y el mantenimiento de la ganancia de quince o más letras en escala ETDRS en la agudeza visual tras la inyección de dexametasona y determinar cuáles son los factores pronósticos de este resultado en la práctica clínica habitual.

- El segundo objetivo secundario es analizar las correlaciones entre las características basales de los pacientes y la consecución de una AV mayor o igual de 80 letras en escala ETDRS tras la inyección de dexametasona y

determinar cuáles son los factores pronósticos de este resultado en la práctica clínica habitual.

.- El tercer objetivo secundario es analizar las correlaciones entre las características basales de los pacientes y la disminución en un 50% o más en el grosor macular central tras la inyección de dexametasona y determinar cuáles son los factores pronósticos de este resultado en la práctica clínica habitual.

.- El cuarto objetivo secundario es analizar las correlaciones entre las características basales de los pacientes y la disminución en un 15% o más en el volumen macular central tras la inyección de dexametasona y determinar cuáles son los factores pronósticos de este resultado en la práctica clínica habitual.

.- El quinto y último objetivo es determinar si existe correlación entre el grosor y volumen macular centrales basales en la práctica clínica habitual.

4. Resumen y discusión

La estructura del documento sigue las indicaciones publicadas en <https://www.ehu.eus/es/web/doktoregoa/tesis-doctoral/tesis-por-compendio-de-publicaciones>¹ que agrupa en el punto 4 "Resumen y, en su caso, discusión de los resultados obtenidos" que no va en línea con la estructura de los artículos publicados.

Debido a las limitaciones de espacio de las diferentes revistas, existe mucha más información extraída de los estudios que la publicada. Aprovechamos este medio para ampliar la información y dejar constancia de los resultados que no cupieron en las revistas. De forma que aquello que sí está publicado aparecerá en cursiva y lo añadido en este texto y la discusión irá sin cursiva.

A. RESUMEN DE RESULTADOS Y DISCUSION

A.1 PRIMERA PUBLICACIÓN

La primera publicación¹⁹ hace referencia al estudio GENEVA a 12 meses¹⁶ y en ella mostramos *nuestra preocupación por los efectos adversos del dispositivo, sobre todo los relacionados con el cierre escleral y la técnica de inyección. Hasta la aparición del implante intravítreo de dexametasona, las inyecciones intravítreas de triamcinolona se realizaban con agujas de 25 G y las de bevacizumab y ranibizumab se realizaban con agujas de 30-G, y las vitrectomías se realizaban con material de 20-G o de 23-G y generalmente se suturaban las esclerotomías, por lo que las agujas de 22-G de estos nuevos dispositivos generaban cierto recelo.*

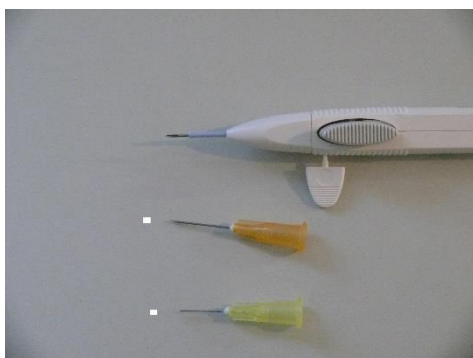


Figura 35: arriba, dispositivo de implante intravítreo de dexametasona con aguja de 22-G; en medio, aguja de 25-G y abajo, aguja de 30-G.

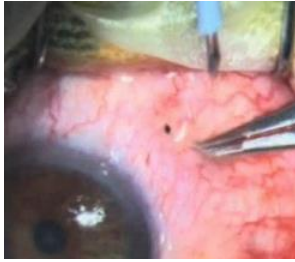


Figura 2: orificio escleral tras inyección de implante intravítreo de dexametasona.

Avanzamos los resultados de la tercera publicación²¹, que se trataba de un estudio que analizaba la morfología y los cambios anatómicos producidos en la esclera tras la inyección. Entre ellos, observamos que el cierre de la esclerotomía se producía a los siete días, consideramos importante la realización de un túnel escleral en dos planos y adelantamos la necesidad de modificar el diseño del dispositivo de inyección para mejorar la seguridad de este.

Los autores respondieron que estaban contentos porque nuestros resultados coincidían que el producto era efectivo tal y como ellos habían demostrado en su estudio, y por los resultados obtenidos mediante la tomografía de coherencia que demostraban cierre escleral parcial en el primer día y completo hacia el séptimo día, pero que en el estudio GENEVA a 12 meses no habían observado ningún efecto adverso serio relacionado con la esclerotomía y que no existía ninguna evidencia científica de que el método de inyección pudiera generar un problema de seguridad o de eficacia. A pesar de que la ficha técnica del producto (326) recomendaba realizar una incisión en dos pasos.

Aportación de la publicación: esta carta al editor cuestiona la seguridad de la esclerotomía que genera la aguja del dispositivo

La realidad fue que unos meses después se modificó la aguja de inyección y esta necesidad vino avalada por un estudio posterior que comparó las dos agujas y demostró la necesidad de una menor fuerza de penetración en la esclera con la punta nueva, generando una penetración más suave³³³.

Además, con posterioridad, han aparecido publicaciones haciendo referencia a:

- Complicaciones durante el procedimiento de inyección: recientemente Celik y cols³³⁴ realizan un análisis retrospectivo en 1241 pacientes sobre las complicaciones surgidas durante el proceso de inyección del implante observaron complicaciones en el 1,69% de las inyecciones
- Cuadros de hipotonía tras la inyección: Alagöz y cols²⁸ describen hipotonías inmediatas tras la inyección en un 42,3% de las inyecciones, pero que se autolimitan, observando en un 3,8% de las inyecciones una hipotonía menor de 6 mmHg más duradera. Adán y cols²⁶ observaron hipotonía hasta en un 11,8% de las inyecciones realizadas en pacientes vitrectomizados; incluso en 2018 Furino y cols³³⁵ publican un artículo sobre la cauterización de la herida escleral para prevenir pérdidas de humor vítreo.
- Schoemberger y cols³³⁶ documentaron la presencia de 3 casos (0,12%) de colapso del globo ocular tras vitrectomía 25-G sin suturas y recomendaban suturar en pacientes con factores de riesgo como vitrectomía previa, miopía patológica, enfermedad ocular severa y cirugía de desprendimiento de retina previa para evitar este tipo de complicaciones.

Esta carta al editor cuestiona el primer objetivo principal de este proyecto de investigación.

A.2 SEGUNDA PUBLICACIÓN

En la segunda publicación²⁰ tratamos el tema de la fragmentación de los implantes de dexametasona y su posible repercusión en la eficacia del producto. Además, sugerimos que diseños futuros deberían asegurar el implante completo del dispositivo. Presentamos una imagen de un paciente con OVCR en la que se observan tres fragmentos de dispositivo de Ozurdex.

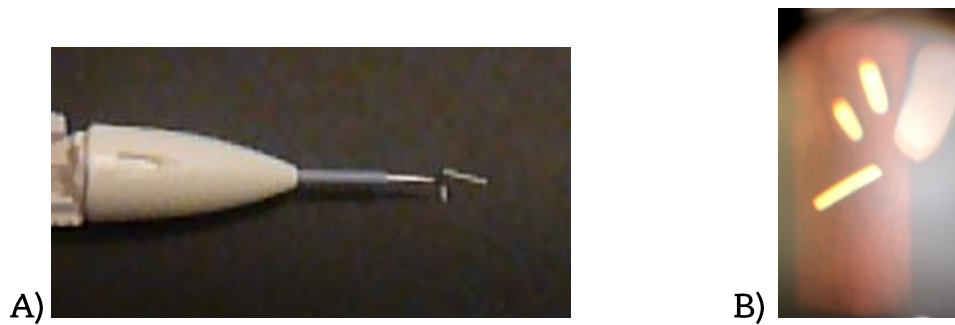


Figura 36. Fragmentación de dispositivo: A) en wet lab; B) intraocular.

Los autores respondieron que estaban de acuerdo con nuestros planteamientos y que se debe reportar estos casos para conocer el impacto que puede tener la fragmentación en la eficacia del fármaco y para proponer a los fabricantes nuevos modelos de implante.

Aportación de la publicación: pone en duda la eficacia del fármaco en caso de que se fragmente el dispositivo.

Im y cols³³⁷ realizaron un estudio en el que analizaban los resultados anatómicos (grosor macular central) y funcionales (AV) a seis meses en 68 pacientes que habían recibido un implante intravítreo de dexametasona. Dividieron los grupos entre aquellos que en la revisión del día siguiente presentaban un solo implante (91,2%) o aquellos que presentaban dos o más fragmentos de implante (8,8%). Los dos grupos no difirieron en la AV y el grosor macular central y tampoco encontraron diferencias en la recurrencia del edema macular, frecuencia del elevación de la PIO, y progresión de la catarata (todos $p > 0,05$). Con ello concluyeron que la fragmentación del implante parecía que no influía en los resultados clínicos durante los seis meses o para alterar la frecuencia de los eventos adversos.

Por lo tanto, parece que esta preocupación no estaba fundamentada.

Celik y cols³³⁴ recomendaron realizar seguimiento estrecho de estos pacientes debido a que es más fácil que un fragmento pequeño pase a cámara anterior en pacientes con descompartimentalización de las cámaras anterior y vítrea.

A.3 TERCERA PUBLICACIÓN

En la tercera publicación²¹ publicamos los resultados del estudio iniciado años antes y que había sido avanzado en la primera carta al editor publicada en *Ophthalmology*¹⁹.

Aportación de la publicación:

La OCT-S.A. ofrece una visión detallada de los cambios durante el proceso de cicatrización de la esclerotomía, permite evaluar la técnica de inyección y ver la relación existente entre las complicaciones y la arquitectura de la incisión. Y, consideramos de importancia la arquitectura de la incisión para evitar complicaciones asociadas.

Se trata del **primer estudio publicado** sobre el cierre de las esclerotomías de 22-G analizado mediante OCT de segmento anterior (OCT-SA). *Para este estudio usamos el tomógrafo 3D OCT-1000 Mark II de Topcon Medical Systems (Oakland, New Jersey, USA):*

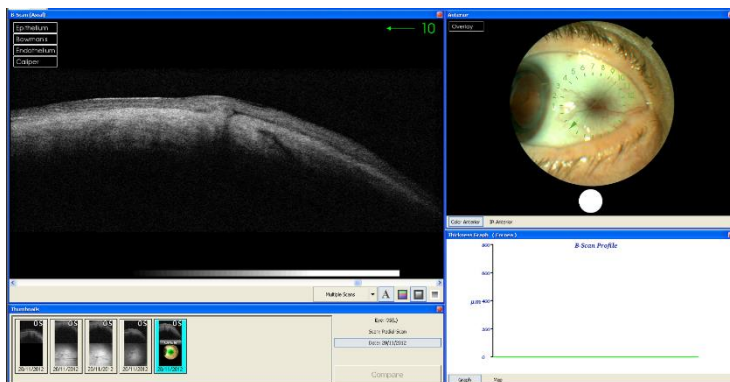


Figura 37. Imagen de la izquierda túnel escleral; imagen de la derecha, área escleral donde se ha realizado la tomografía.

El objetivo del estudio era analizar el cierre de las esclerotomías tras la inyección de los implantes intravítreos de dexametasona, para lo que las analizamos mediante OCT-SA los días 1, 4, 8 y 12.

Se analizaron 27 ojos de 23 pacientes que acudieron de forma consecutiva a realizarse inyección intravítrea de dexametasona por presentar edema macular. El 37,03% era debido a ORVR, 29,62% a OVCR y 11,11% debido a retinopatía diabética. La mediana de edad fue de 61 años (RIC 45-68,5). 13 (48,15%) eran mujeres y 51,85% eran ojos izquierdos.

Observamos los siguientes hallazgos:

1) *hemorragia subconjuntival en un 73,91% de los pacientes*; debido a la manipulación de la conjuntiva y al grosor de la aguja es bastante frecuente la aparición de hemorragias subconjuntivales.

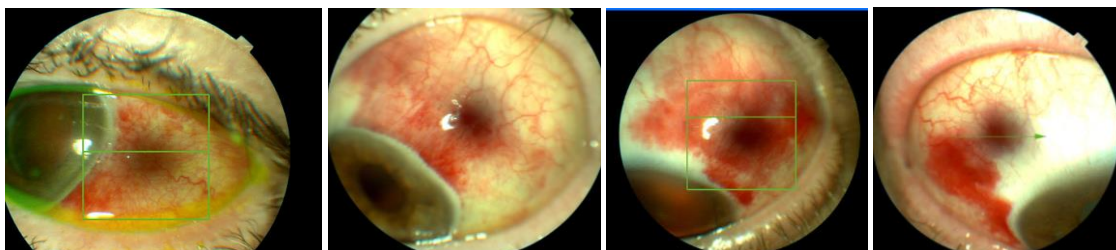


Figura 38. Imágenes de diferentes formas de hemorragias subconjuntivales

2) *mediana del tiempo de cierre de la esclerotomía de 8 días (rango 1-18 días)*. Estos datos coinciden con estudios previos realizados para analizar el cierre de la esclerotomía tras vitrectomía 23-G sin sutura. Taban y cols³³⁸ analizaron utilizando OCT de SA tipo Visante de Carl Zeiss en 14 pacientes, a los que les realizaron incisión oblicua con trocares de 23-G y los dejaron sin suturar. Observaron que todos los pacientes habían cerrado la herida escleral entre el día 1 y el ocho. Un paciente presentó hipotonía transitoria con desprendimientos coroides periféricos que se resolvieron espontáneamente. Concluyeron diciendo que las incisiones oblicuas prevenían la difusión líquida al exterior, la hipotonía y el riesgo de endoftalmitis, ya que generaban una adecuada aposición de la herida. Chen y cols³³⁹ realizaron estudio similar con el mismo dispositivo tomográfico en 35 pacientes a los que les hicieron vitrectomía 23-G con infusión de 25-G. Analizaron la arquitectura de la herida: longitud, ángulo de inserción, presencia de separación en la herida, presencia de desprendimientos ciliocoroideos e incarceration vítreay realizaron test de Seidel y medición de la PIO. Observaron separación interna o externa o desalineamiento del techo y suelo de la herida en un 38,1%, 11,4% de desprendimientos ciliocoroideos, 5,7% de incarceration vítreay mínima, 11,4% de hipotonía y el 2,85% presentaron Seidel positivo. Concluyeron que estas características de la

herida escleral condicionaban la seguridad en el postoperatorio inmediato y que predisponían a un descenso en la PIO.

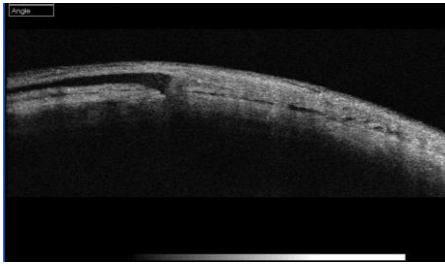
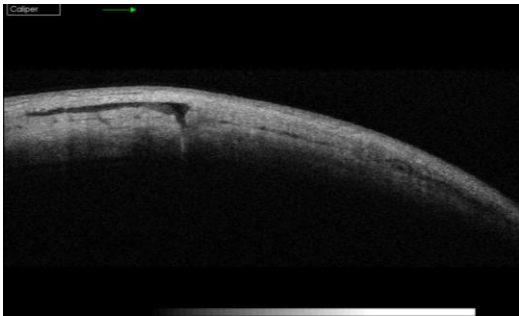


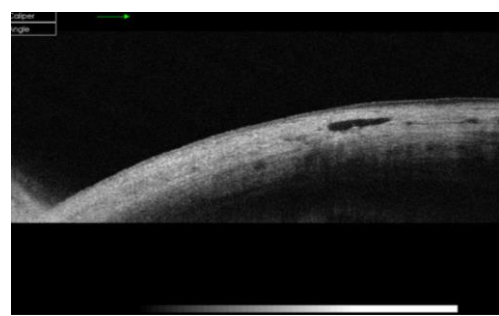
Figura 39. Esclerotomía 1 día



Esclerotomía 4 día



esclerotomía a los 9 días



esclerotomía a 18 días

3) *forma de la esclerotomía biplanar en el 74% de los casos y oblicua en el 26%; Pese a que la intención a la hora de hacer la esclerotomía era realizarla de forma biplanar, había un porcentaje no desdeñable en el que observábamos esclerotomías oblicuas. Creímos que esto se debía a que la extracción de la aguja podía desestructurar el túnel escleral dándole una forma oblicua. Postulamos en este estudio que la extracción de la aguja podría desestructurar la incisión biplanar haciendo un túnel escleral más grueso.*

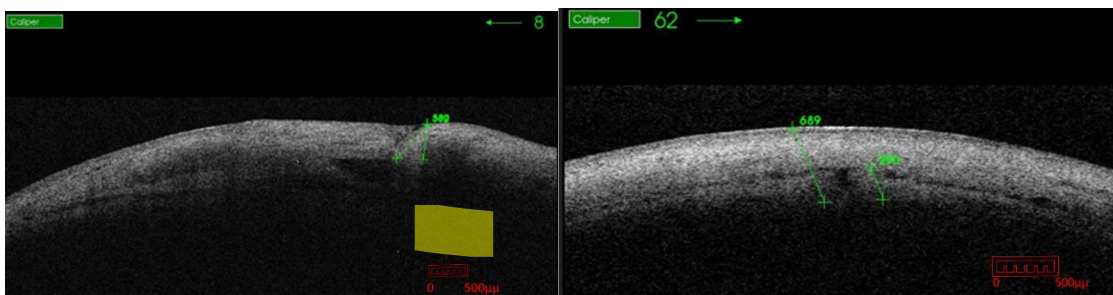


Figura 40: Izquierda incisión oblicua; derecha Incisión biplanar ya que solo se observa una parte del trayecto interno

4) 11,11% de hipotonía (PIO menor de 6 mmHg) el día 1 postinyección, 2 pacientes presentaron desprendimiento ciliocoroideo que se resolvieron de forma espontánea a los cuatro días; y al tercer paciente se le realizó sutura escleroconjuntival para cerrar la incisión. Los pacientes con hipotonía presentaron incisión oblicua en la evaluación tomográfica.

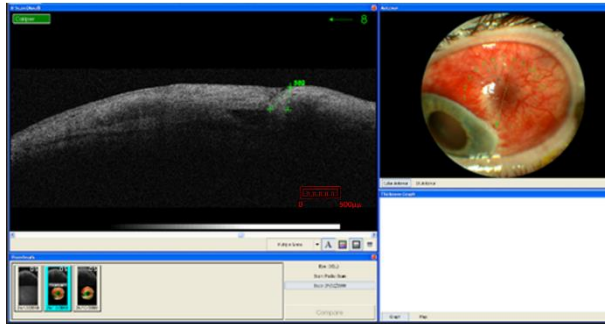


Figura 41. Paciente con incisión oblicua que requirió sutura escleroconjuntival para el cierre de la herida.

Nuestros datos de hipotonía coincidían con datos del estudio de Adán y cols²⁶ que presentaron 11,8% en 17 ojos de 13 pacientes con uveítis y que estaban vitrectomizados. Este estudio se realizó en un grupo de pacientes con alta propensión a las hipotonías, los pacientes con uveítis y los pacientes con vitrectomía previa. Recientemente Alagöz y cols³⁴⁰ han publicado un análisis de la fluctuación de la PIO en 26 pacientes vitrectomizados tratados con posterioridad con Ozurdex®. Observaron un descenso de la PIO inmediatamente tras la inyección en el 80,8% de los casos y con hipotonía menor de 6 mmHg en el 42,3%. A la hora se observa un pico de elevación de la PIO y en la revisión del día después la PIO media es similar a la basal y solamente un 3,8% de los casos presentan hipotonía. Consideran que la técnica de inyección de los implantes de dexametasona es más compleja que la de otras inyecciones intravítreas que usan calibres más pequeños ya que requiere una incisión oblicua y tunelizada en la esclera y esta incisión les parece comparable a la colocación de los trocares en las vitrectomías transconjuntivales sin suturas. Por lo tanto, las complicaciones relacionadas con la técnica de inyección, como pueden ser la pérdida de contenido a través de la incisión, desprendimientos coroides y hemorragias vítreas pueden ocurrir con más frecuencia que lo acontecen en las inyecciones de

menor calibre. Por lo tanto, Alagöz y cols opinan de forma similar a lo que nuestro grupo venía diciendo en los últimos años.

Panjaphongse y cols³⁴¹ presentaron dos casos de pérdida de agudeza visual debido a hipotensión tras implante de dexametasona en pacientes vitrectomizados y con procesos inflamatorios que se resolvieron espontáneamente a la semana. Consideraron que un historial de múltiples inyecciones en el mismo sitio, tratamiento corticoideo sistémico y haber sido intervenido mediante vitrectomía eran factores de riesgo para padecer esta pérdida de visión debida a la difusión de líquido a través de la incisión. La vitrectomía periférica extensa deja sin vitreo suficiente en la zona de la incisión y dificulta el taponamiento de la esclerotomía tras el implante de dexametasona. Es probable que si a estos pacientes les hubieran hecho una OCT en la incisión habrían podido ver un desprendimiento ciliocoroideo.

De los tres pacientes de nuestra serie que presentaron hipotonía postoperatoria, el paciente que requirió sutura había sido previamente vitrectomizado.

No se han publicado con posterioridad estudios diferentes a los nuestros sobre este tema.

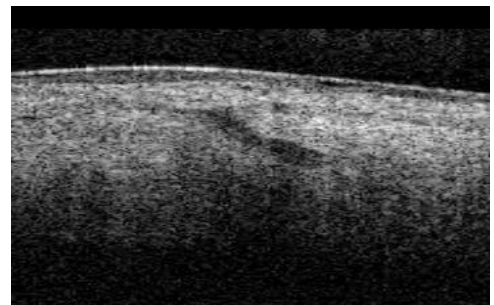
Esta carta al editor resuelve el primer objetivo principal de este proyecto de investigación.

A.4 CUARTA PUBLICACIÓN

En la cuarta publicación²² presentamos la **primera imagen publicada** de desprendimiento coroideo debido a un túnel escleral oblicuo, confirmando las sospechas planteadas en la carta al editor que publicamos en *Ophthalmology*: una esclerotomía directa o no escalonada puede generar una hipotonía ocular que condicione la formación de un desprendimiento de coroides. Se trataba de un paciente varón de que presentaba edema macular secundario a OVCR



Figura 42. Montaje fotográfico en el que se observa desprendimiento coroideo por debajo de la arcada vascular temporal inferior. Figura en blanco y negro: esclerotomía que justifica la hipotonía.



Ante la presencia de un desprendimiento de coroides podemos realizar observación, esperando a que la esclera se cierre de forma espontánea, en caso de que el desprendimiento no tenga una repercusión sintomática en el paciente; o, suturar la incisión en caso contrario. Guemes-Villahoz y cols³⁴² han publicado un caso de desprendimiento coroideo a los tres días de inyectar el implante. Presentaba hipotonía, seidel en la esclerotomía, y esta se observaba abierta mediante OCT de segmento anterior. Concluyeron que la sutura de la esclerotomía puede llevar a una recuperación de la PIO y desaparición del desprendimiento.

Esta carta al editor responde al primer objetivo principal de este proyecto de investigación, evaluar los efectos adversos a corto plazo del fármaco.

A.5. QUINTA PUBLICACIÓN

En la quinta publicación²³ respondimos a las dudas generadas sobre nuestra publicación número 3 en el artículo de Alagöz y cols²⁸. En el artículo evalúan los cambios inmediatos en la PIO tras el implante intravítreo de dexametasona. Estudian las variaciones en la presión en 34 pacientes, 20 con

retinopatía diabética y 14 con ORV Los ojos con reflujo tras la inyección presentan descensos de la PIO estadísticamente significativos al minuto y 10 minutos; mientras que en aquellos que no presentan reflujo no se observó descenso en la PIO Observaron 8,8% de hipotonías al minuto de la inyección y 2,9% en el minuto 10. No describieron desprendimientos coroides ni pérdida de líquido a través de la incisión, ni picos hipertensivos. La conclusión del estudio fue que el procedimiento de la inyección de Ozurdex® no afecta la PIO excepto en los casos en los que se observa reflujo y como no observaron picos de hipertensión ocular por el incremento de volumen, la técnica de inyección resultaba segura para pacientes con lesiones de nervio óptico previas. y en los ojos con reflujo tras la inyección, la hipotonía debe ser una preocupación en el postoperatorio inmediato. En la discusión hacían referencia a nuestra tercera publicación en cuanto a los porcentajes de hipotonía y que en nuestro artículo no explicamos cuales son los motivos del uso del implante intravítreo.

La OCT de segmento anterior de tipo Swept Source permite obtener imágenes de calidad de la esclerotomía realizada con el dispositivo con la que analizar la arquitectura de la esclerotomía y las complicaciones asociadas a ellas.

Además, analizamos la fluctuación a corto plazo de la PIO tras la inyección

En la carta comentamos que sus resultados no concordaban con los nuestros publicados en la cuarta publicación (18), dimos los porcentajes de las causas por las cuales los pacientes estaban siendo tratados con el implante intravítreo y presentamos los resultados de un nuevo estudio realizado sobre 18 pacientes entre febrero y abril de 2013 utilizando OCT-SA de tipo Swept Source Casia OCT-SS-1000 de Tomey Corporation (Nagoya, Japan). Este tipo de tomógrafo emite una longitud de onda de 1.310 nm con lo que aumenta la capacidad de penetración en el tejido examinado, aunque disminuye la resolución¹⁵².

	3-D OCT-1000 Topcon Mark -II	Casia SS 1000 Tomey
Aparición	2006	2009
Tipo OCT	Dominio espectral	Swept source
Longitud onda	850 nanometros	1310 nanometros
Resolución axial	3	<10
Resolución trasversal	20 micras	30 micras
Velocidad de adquisición	18.000 A-scan por segundo	30.000 A-scan por segundo
Requiere adaptador	Si, se coloca en la zona de contacto de la frente	No

Tabla 17. Diferencias entre las dos OCT usadas en los estudios.
Adaptado de referencia

Realizamos análisis a las 1 y 5 horas, y a los 1,3,7,10 y 14 días postoperatorios mediante tomografía y la medición de la PIO con tonómetro automático de no contacto (se recoge la media de tres mediciones). Analizamos prospectivamente 18 ojos de 18 pacientes. 12 pacientes (66,6%) eran hombres. La edad media era de 66,33 años (DE±13,36 años). 11 (61,1%) eran ojos derechos y un paciente (5,55%) había sido intervenido previamente mediante vitrectomía pars plana y 7 (38,89%) mediante facoemulsificación e implante de lente intraocular.

Los resultados que obtuvimos fueron los siguientes:

1) Quemosis conjuntival: 13 pacientes (72,22%) presentaron quemosis conjuntival:

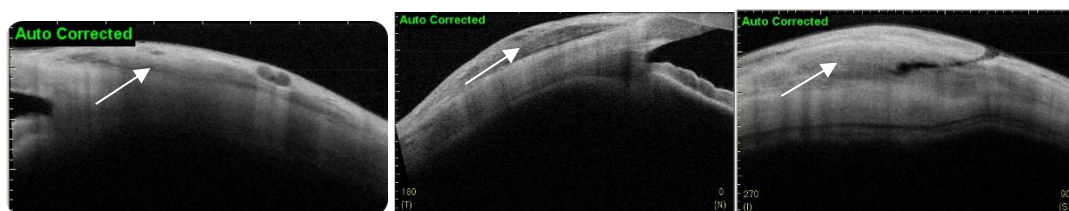


Figura 43 Tres imágenes de quemosis conjuntival (flechas)

2) Tiempo de cierre de la esclerotomía: *el cierre de la esclerotomía se produce en una media de 7,06 días (rango 3-14 días); similar a lo indicado por Taban y cols (334).*

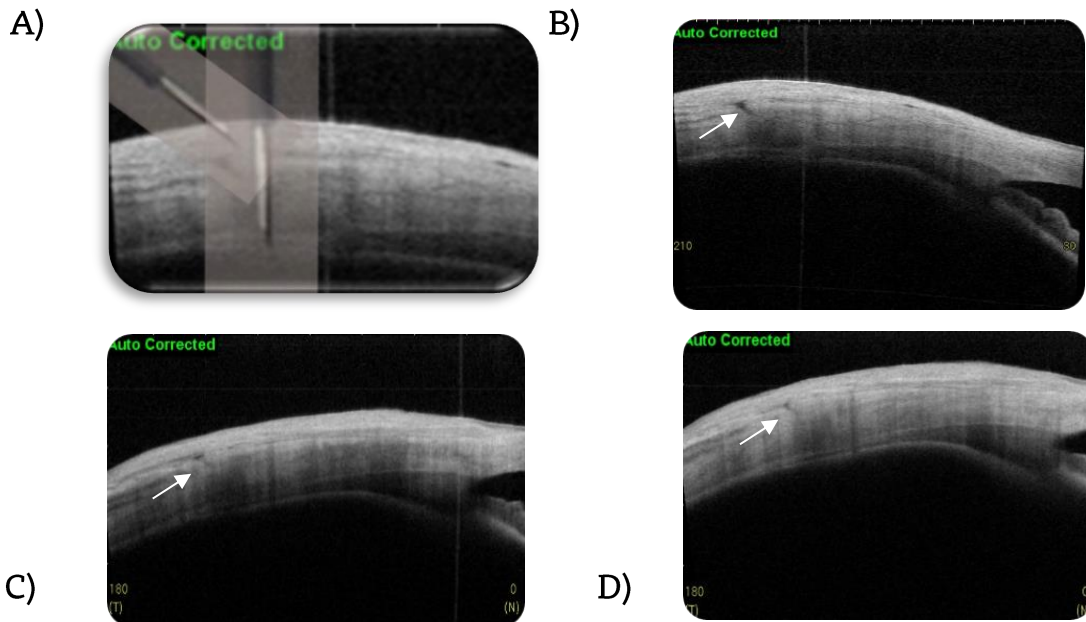


Figura 44: Esclerotomía biplanar en la que se observa el primer trayecto, el oblicuo. A) simulación de la introducción de la aguja; B) esclerotomía día 1; C) Esclerotomía día 3; D) esclerotomía día 7

3) Longitud media del túnel escleral: *la longitud media del túnel escleral fue de 0,928 mm (rango 0,68-1,263 mm); nuestras longitudes fueron más cortas que las publicadas por Chen y cols³³⁹ con las esclerotomías de la vitrectomía 23-G y 25-G. Aunque cabría pensar que debería ser al revés ya que el trocar estándar de vitrectomía es de 4 mm y la longitud de la aguja del dispositivo de dexametasona hasta la cobertura de material plástico es de 6 mm.*

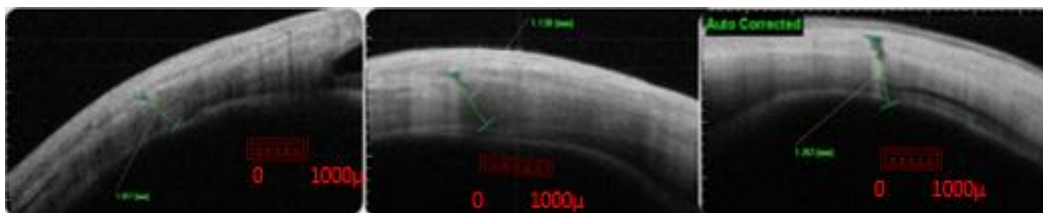


Figura 45: tres imágenes de OCT SS de la medición del túnel escleral.

4) Presencia de desprendimientos ciliocoroideos: *el 88,88% de los pacientes la presencia de desprendimientos ciliocoroideos:*

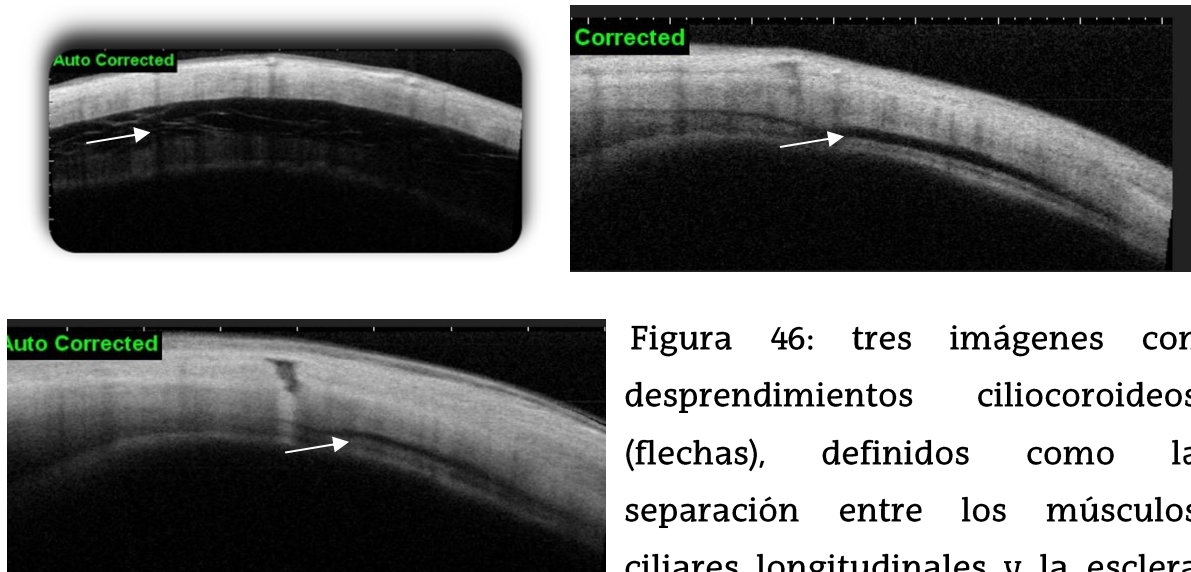


Figura 46: tres imágenes con desprendimientos ciliocoroideos (flechas), definidos como la separación entre los músculos ciliares longitudinales y la esclera desde el espolón escleral hasta las estrellas epicoroideas en la pars plana³⁴³⁻

desde el espolón escleral hasta las estrellas epicoroideas en la pars plana³⁴³⁻

Yamane y cols³³² analizaron las esclerotomías de 25-G con el mismo tomógrafo que nosotros y encontraron 63,3% de desprendimientos ciliocoroideos. Y observaron que el cierre de la esclerotomía era mayor en la revisión del día que en la de las tres horas, mientras que la presencia de desprendimientos ciliocoroideos era mayor en la revisión del día que en la de las tres horas. Las esclerotomías cierran con un tapón de fibrina entre las 6 y 12 horas. Antes de esto, la hipotonía secundaria a la difusión de líquido a través de la herida puede llevar a la formación de un desprendimiento ciliocoroideo. Una vez que este se ha desarrollado, tarda más en desaparecer que la esclerotomía en cerrar. Cabría achacar la diferencia entre los resultados de Yamane y los nuestros a la diferencia de calibre de las agujas ya que 22-G equivalen a 0,643 mm y 25-G a 0,455 mm, por lo que es de esperar un orificio inicial mayor que permita salir el líquido intraocular y un cierre más tardío en las esclerotomías de 22-G.

4) Presencia de incarceration vítreo: y en un 22,22% incarceration vítreo.

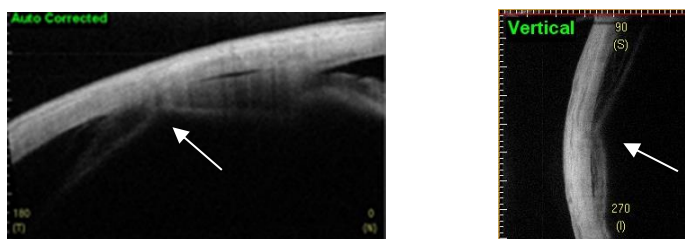


Figura 47: dos imágenes de encarceración vítrea (flechas): definida como presencia de estrías radiales desde el interior de la esclerotomía hacia la cavidad vítrea³⁴⁴.

Publicaciones previas analizando esclerotomías de vitrectomías utilizando la biomicroscopía ultrasónica encontraron encarceración vítrea en el 70-72% de las esclerotomías³⁴³⁻³⁴⁴.

El taponamiento vítreo es uno de los factores más discutidos en el contexto de la pérdida de líquido a través de las esclerotomías tras vitrectomía transconjuntival sin suturas. Las vitrectomías que requieren un afeitado extremo del vítreo son las más propensas a la difusión de líquido debido a la ausencia del taponamiento vítreo y el cierre escleral se da por fibrosis de la herida. Por lo tanto, pacientes con vitrectomía previa tienen más posibilidades de perder líquido a través de la esclerotomía³⁴⁵.

5) Presencia de hipotonía: *hipotonía en un 5,55% con presencia de desprendimiento coroideo, que se resolvió espontáneamente los 8 días; y Lin y cols³⁴⁵ estudiaron los factores de riesgo para pérdida de líquido a través de la incisión en las vitrectomías de 23 g y comunicaron que la incisión oblicua en la esclera, diagnóstico de patología macular, no vitrectomía previa y género femenino eran factores protectores de pérdida de líquido a través de las esclerotomías y por tanto de necesitar sutura escleral.*

En el artículo presentamos la imagen de un desprendimiento coroideo tras inyección intravítrea de dexametasona en paciente vitrectomizado:

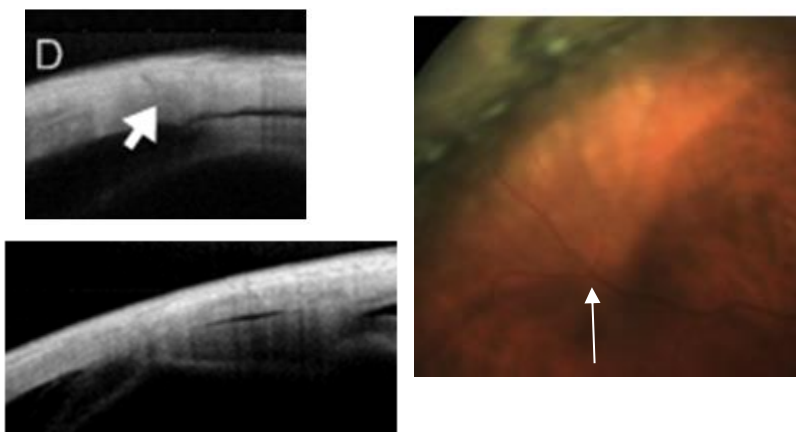


Figura 48: imagen en blanco y negro superior, incisión oblicua; Inferior, encarceración vítrea; color: desprendimiento coroideo

El desprendimiento se resolvió de forma espontánea a los ocho días.

6) Presión intraocular media: La PIO media (\pm DE) basal fue de 15,21 (\pm 3,23) y postoperatoria de 12,2 (\pm 4,41) a la hora, 14,75 (\pm 4,16) a las 5 horas, 13,73 (\pm 4,22) el primer día, 14,09 (\pm 4,29) tercer día, 19,26 (\pm 8,9) el día 7, 17,40 (\pm 3,47) el día 14 y de 18,56 (\pm 3,81) el día 14. La PIO bajó una media de 3 mmHg desde el inicio hasta la primera exploración, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0259$). La PIO se mantuvo por debajo de la basal durante las exploraciones de 1h, 5h, 1 día y 3 días, para sobrepasarla a partir del séptimo día. Los incrementos del día 10 (2,30 mmHg) y 14 (3,17 mmHg) fueron estadísticamente significativas (ambas $p=0,016$).

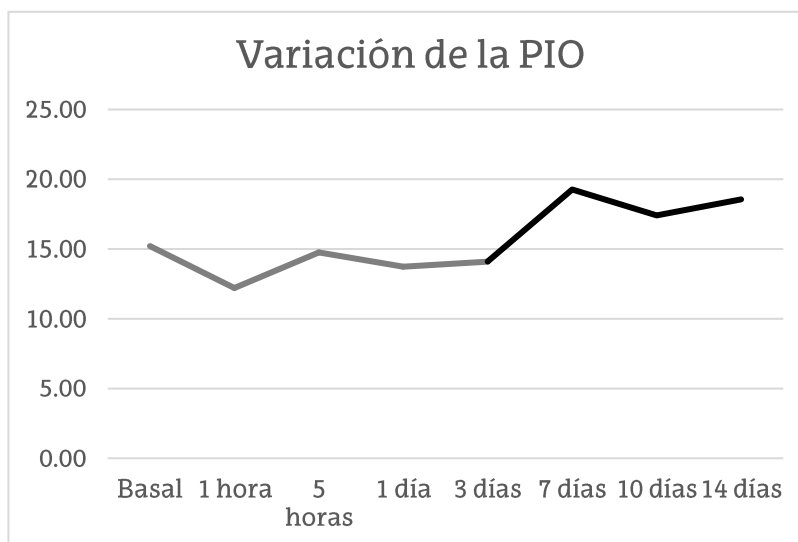


Tabla 18: variación de la PIO. Se observa un descenso con respecto a la basal a la hora, cinco horas, 1 día y 3 días y un incremento en los días 7,10 y 14.

En el estudio de Alagöz y cols³⁴⁰ encuentran que la PIO vuelve a ser igual a

basal a la hora en aquellos pacientes en los que se observa reflujos tras la inyección, mientras que en los que no hay reflujos no observan variación en la PIO. En nuestro estudio no realizamos esta segmentación de inyecciones en función de si existe reflujos o no y además, realizamos el estudio con las agujas iniciales, lo que puede influir en la diferencia entre nuestro estudio y el de Alagöz según demostraron Meyer y cols¹⁸⁸.

Esta carta al editor responde al tercer objetivo principal de este proyecto de investigación, evaluar la seguridad a corto plazo del fármaco.

Con los estudios presentados en las publicaciones 4ª y 5ª que fueron realizados con las primeras agujas, escribimos el capítulo titulado "Valoración de esclerotomías" en la comunicación solicitada OCT de segmento anterior: glaucoma, cornea y cristalino de la Sociedad Española de Oftalmología del 2016²⁹.

A.6 SEXTA PUBLICACIÓN

En la sexta publicación²⁴ el objetivo de este estudio fue evaluar los efectos a largo plazo de los implantes intravítreos de dexametasona en pacientes con edema macular secundario a ORV. Para ello revisamos los registros de las historias médicas de 10 pacientes con un seguimiento mínimo de 5 años tras recibir su primer implante.

Aportaciones de este estudio
<p>Tratamiento efectivo en una muestra de 10 pacientes con edema macular crónico (90%) y resistente a tratamiento (80% tratados previamente):</p> <p> visualmente tras cada inyección (92,5% de las inyecciones mejoran la AV) y durante el seguimiento (90% de los pacientes mejoran)</p> <p> y anatómicamente (tras cada una de las inyecciones mejora el grosor macular central y en todos los pacientes a los 5 años de seguimiento)</p> <p>Tratamiento con una buena tolerancia (35% de picos hipertensivos oculares controlados con medicación tópica y 42,85% de cirugías de catarata).</p> <p> Seguimiento medio de 65,51 meses.</p> <p> Pacientes sin cambio de medicación intravítrea tras la primera inyección de dexametasona.</p>

Si siguiéramos los criterios de inclusión de los estudios GENEVA^{16,17} solamente tres pacientes de los diez los cumplirían.

Tras recibir el primer implante no fueron tratados con otro tipo de inyecciones intravítreas. Revisamos los cambios en la mejor AV corregida, el

grosor y volumen macular centrales y los efectos adversos ocurridos. En este estudio retrospectivo en el que la media de seguimiento fue de 65,5 meses y se recogieron datos de cuarenta inyecciones, observamos los siguientes hallazgos:

a) CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio fueron: edad media de 58 años ($DE \pm 14,54$ años), 60% fueron hombres y 60% presentaban edema macular secundario a ORVR y 40% a OVCR y en el 60% el ojo afectado era el izquierdo. Ninguno de los diez pacientes presentaba isquemia en la angiografía. 70% eran fágquicos al inicio del tratamiento. La mediana de la AV basal en Snellen decimal fue de 0,2 (RIC 0,15-0,4) y cambiado a logMAR 0,7 (RIC 0,4-0,8). Solamente uno de los pacientes tenía historia previa de respuesta hipertensiva ocular al tratamiento con corticoides.

SINTESIS

Resultados

Pacientes Nº.	edades	Sexo	Ojo	Patología asociada	Diagnóstico	Inicio (días)	Nº de tratamiento previo	Nº de inyecciones	AV basal	VA final	MC basal	MC final	MC basal	MC final	sigue active	HTO previa	PIO > 25 mmHg	Situación de lente	Cirugía catarata (meses)	Tratamiento adicional
1	37	H	D	Mutación heterocigota C677t MTHFR	OVCV	246	2	8	0.7	0.1	1093	260	13.2	9,22	No	No	Yes (4)	Fáquico	Si (26.3)	No
2	36	H	I	Cardiopatía congénita	OVCV	95	0	3	1	0	733	263	14.3	7.85	No	No	No	Fáquico	No	No
3	61	H	D	-	OVCV	184	3	10	0.5	0.5	391	203	11.7	7.98	Yes	No	Yes (2)	Fáquico	Si (26.5)	No
4	69	M	D	-	ORVR	540	5	5	0.4	0	368	342	12.8	8.16	No	Yes	Yes (1)	Fáquico	Si (10.5)	Vitrectomía por membrana
5	57	H	LI	-	ORVR	232	1	1	0.3	0.18	693	532	10.5	10,38	No	No	Yes (1)	pseudofáquico	-	Láser argon focal
6	70	M	I	Hipercolesterolemia	ORVR	225	2	1	0.4	0.3	587	596	12.9	9.5	No	no	No	pseudofáquico	-	No
7	43	H	I	-	ORVR	83	0	1	0.3	0.18	534	430	13.8	10.7	No	No	No	pseudofáquico	-	No
8	77	M	I	HTA	ORVR	1007	8	6	1	0.5	450	251	11.9	7.35	No	No	Yes (4)	Fáquico	No	Láser argon focal
9	62	M	I	-	ORVR	619	2	2	0.4	0.2	488	252	12.2	7.92	No	No	Yes (2)	Fáquico	No	No
10	68	M	D	-	OVCV	158	0	3	0.8	0.3	536	261	12.8	8.18	No	No	No	Fáquico	No	No

Tabla 19: características de los pacientes incluidos en el estudio

H Hombre; M Mujer; D ojo derecho; I ojo izquierdo; HTO, Hipertensión Ocular.

Todos los pacientes presentaban una PIO basal menor de 22 mmHg. La media de la PIO basal fue de 16,96 ($\pm 2,77$) mmHg. La media de duración del edema macular hasta la primera inyección fue de 373,8 días, solamente un paciente tenía una duración menor de 90 días y un 70% de los pacientes había sido tratado previamente (no naïve): 2 pacientes habían sido tratados con ranibizumab y pegaptanib, 2 con triamcinolona intravítrea, 2 con bevacizumab y laser y uno con ranibizumab. La mediana del grosor macular central fue de 482 micras (RIC 376-537,5) y del volumen macular central 9,45 mm³ (RIC 8,17-10,46).

b) TRATAMIENTO ADMINISTRADO

Se administraron 40 inyecciones durante el periodo de estudio, con una mediana de 3 inyecciones (RIC 1-6,5). Tres pacientes recibieron una inyección, 1 paciente dos, 2 pacientes 3 inyecciones y un paciente 5,6,8 y 10 inyecciones.

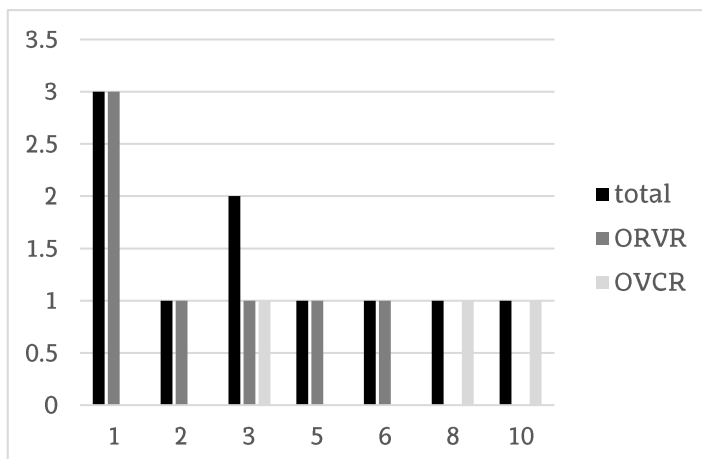


Tabla 20: número de inyecciones por paciente: los pacientes con OVCR recibieron 21 inyecciones y 19 los pacientes con ORVR

El intervalo medio entre inyecciones fue de 286,8 días (rango 141-1.216 días) y el tiempo medio desde la última inyección fue de 1.073,1 días (rango 84-2.052) Todos los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de 60 meses, media de 65,5 meses (rango 60,7-68,3). A la finalización del estudio solamente un paciente seguía en tratamiento activo.

c) ANÁLISIS DE EFICACIA

El análisis de eficacia queda recogido en la tabla 21 donde se observan los resultados tras cada una de las 40 inyecciones y los de los diez pacientes analizados:

Características	Basal (n=40) Media \pm DE	Pico de eficacia tras cada inyección Media \pm DE (n=40)	Basal (n=10) Media \pm DE	Última visita Media \pm DE (n=10)
AV (LogMAR)	0,61 \pm 0,27	0,34 \pm 0,24 (p<0,001)	0,58 \pm 0,27	0,22 \pm 0,17 (p=0,005)
mejoría \geq 3 líneas Snellen		19 (47,50%)		4 (40%)
GMC μ m	480,97 \pm 156,78	249,1 \pm 66,39 (p<0,001)	587,3 \pm 213,16	337,7 \pm 135,71 (p=0,007)
VMC mm ³	11,69 \pm 1,89	9,41 \pm 1,47 (p<0,001)	12,61 \pm 1,09	8,85 \pm 1,08 (p=0,005)
PIO mmHg	16,96 \pm 2,76	24,25 \pm 65,5 (p<0,001)	16,03 \pm 2,9	17,27 \pm 3,09 (p=0,114)

AV agudeza visual;DE desviación estándar; GMC Grosor macular central; n número; VMC volumen macular central PIO presión intraocular.

La AV media basal fue de 0,61 \pm 0,27 logMAR que mejoró a 0,34 \pm 0,24 tras la inyección (p<0,05); en escala Snellen la mediana de la AV basal fue de 0,2 (RIC 0,15-0,4) y de la final 0,5 (RIC 0,3-0,68). Se observó una mejoría estadísticamente significativa de la mejor AV corregida en el 92,5% de las inyecciones (37/40) y esta mejoría fue de tres o más líneas de Snellen en 19/40 casos (47,5%). En la visita final 9 pacientes mejoraron la AV basal de 0,58 (\pm 0,27) logMAR a 0,22 (\pm 0,17) (p<0,005) con una media de mejoría de 3 líneas de Snellen, Hay 4 pacientes que mejoran más de 3 líneas. La AV basal era mayor en los pacientes con ORVR (0,31) que la de los pacientes con OVCR (0,24). En los pacientes con ORVR la AV media mejora tras cada una de las inyecciones menos tras la cuarta inyección.

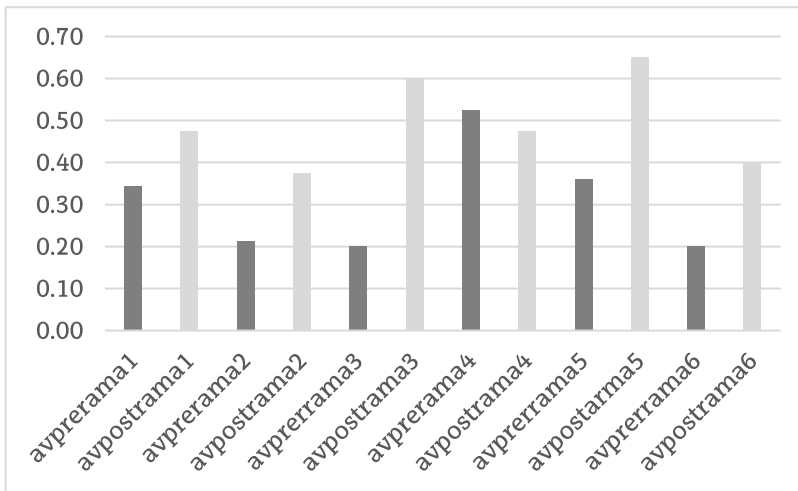


Tabla 22: variaciones medias de AV en pacientes con ORVR,

La media de AV Snellen preinyección en los pacientes con ORVR fue de 0,31 (DE ±0,22) y tras las inyecciones fue de 0,49 (DE ±0,26), con una ganancia media de 0,18 (DE ±0,24).

En los pacientes con OVCR la AV media mejora tras cada una de las inyecciones, desde la primera hasta la octava inyección.

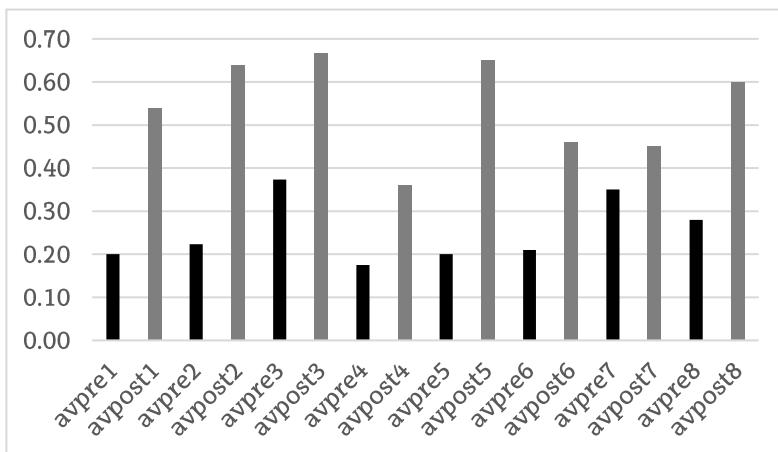


Tabla 23. variaciones medias de AV en pacientes con OVCR,

La media de AV Snellen preinyección en los pacientes con OVCR fue de 0,24 (DE ±0,18). y tras las inyecciones fue de 0,53 (DE ±0,21)., con una ganancia media de 0,29 (DE ±0,17).

Las AV preinyección eran más bajas en los pacientes con OVCR y conseguían una mejoría mayor que los pacientes con ORVR

	Oclusión rama venosa retiniana			Oclusión vena central de la retina		
	Basal	Tras cada inyección	Ganancia	Basal	Tras cada inyección	Ganancia
AV Snellen						
Media	0,31	0,44	0,18	0,24	0,53	0,29
DE	0,22	0,26	0,24	0,18	0,21	0,17
p			0,004			<0,001

Tabla 24 Variación de la agudeza visual media en Snellen decimal en las oclusiones de rama y de vena central.

Tras 39 de las 40 inyecciones se observó una mejoría en el grosor macular central, el descenso fue de 481 micras ($\pm 156,8$) a 249,1 ($\pm 66,4$) micras siendo estadísticamente significativo ($p < 0,05$), con un descenso medio de 217,5 micras. Al final del seguimiento, el grosor macular mejoró en nueve pacientes con respecto a la basal ($p < 0,05$).

El grosor macular basal era mayor en los pacientes con OVCR (739 micras $\pm 351,04$) que la de los pacientes con ORVR (491,33 micras $\pm 70,66$). En los pacientes con ORVR el grosor medio desciende tras cada inyección.

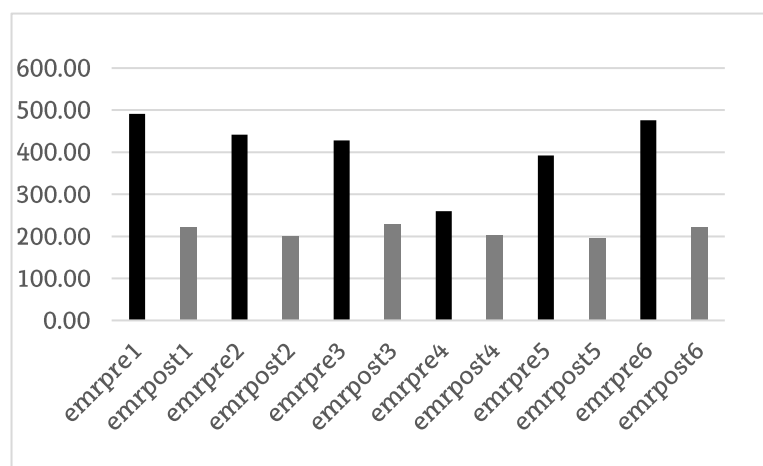


Tabla 25: variaciones medias del grosor macular en pacientes con ORVR,

La media del grosor macular central antes de cada una de las 19 inyecciones en los pacientes con ORVR fue de 450,53 micras (DE $\pm 92,38$). y tras las inyecciones fue de 274,79, (DE $\pm 86,00$) con una ganancia media de 175,74 (DE $\pm 115,99$).

En los pacientes con OVCR el grosor medio desciende tras cada inyección.

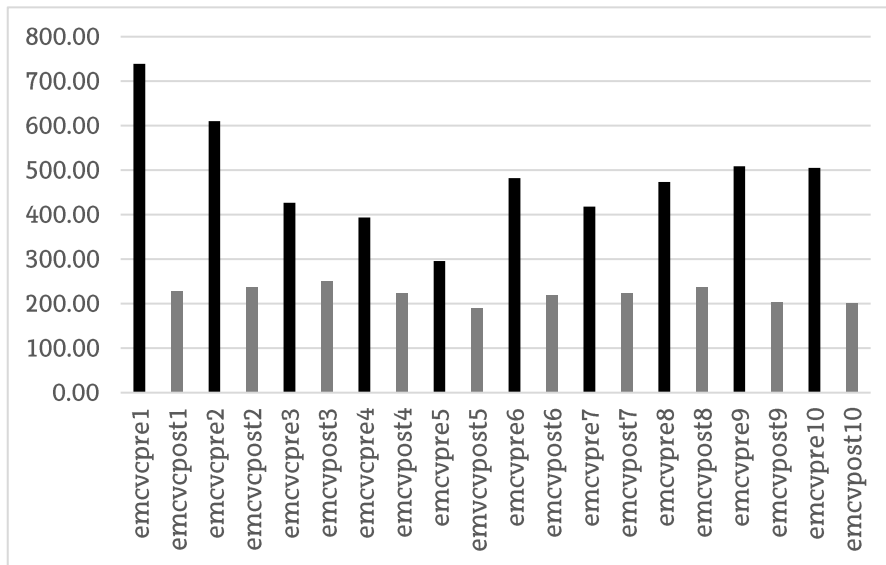


Tabla 26: variaciones medias del grosor macular en pacientes con OVCR,

La media del grosor macular central antes de

cada una de las 22 inyecciones en los pacientes con OVCR fue de 498,52 micras (DE ±191,84) y tras las inyecciones fue de 225,76, (DE ±27,29). con una mejoría media de 272,76 (DE ±189,64).

	Oclusión rama venosa retiniana (n=19 inyecciones)			Oclusión vena central de la retina (n= 21 inyecciones)		
	Basal	Tras cada inyección	Variación	Basal	Tras cada inyección	Variación
Grosor macular central						
Media	450,53	274,79	-175,74	498,52	225,76	-272,76
DE	92,38	86,00	115,99	191,84	27,29	189,64
p			<0,001			<0,001

Tabla 27: variación del grosor macular central en las oclusiones de rama y de vena central.

El grosor macular central medio previo a cada inyección era mayor en los pacientes con OVCR y el posterior a cada inyección también fue menor en OVCR y, por tanto, con un descenso medio mayor.

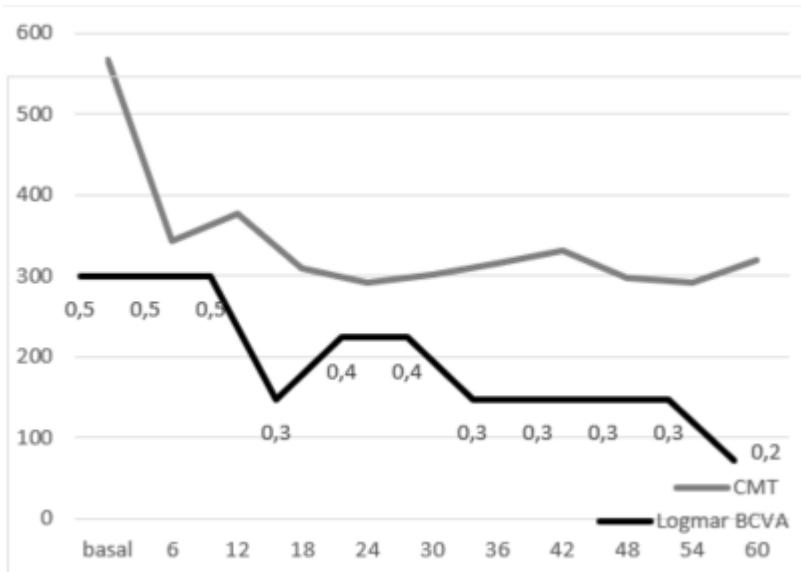


Tabla 28: variación en la AV y en el grosor macular central en función del tiempo de evolución. Se observa mejoría del grosor en los primeros seis meses que se mantiene en el tiempo. Se observa mejoría en la agudeza

visual a los 15 meses, que se mantiene en el tiempo.

Tras cada una de las 40 inyecciones se observó una mejoría en el volumen macular central, el descenso fue de $11.7 \text{ mm}^3 (\pm 1,9)$ a $9,4 (\pm 1,5) \text{ mm}^3$ siendo estadísticamente significativo ($p < 0,05$), con un descenso medio de $2,2 \text{ mm}^3$. Al final del seguimiento, el volumen macular mejoró en todos los pacientes con respecto a la basal ($p < 0,05$).

El volumen macular basal era mayor en los pacientes con ORVR ($13,16 \pm 1,85 \text{ mm}^3$) que la de los pacientes con OVCR ($13,07 \pm 1,31 \text{ mm}^3$). En los pacientes con ORVR el grosor medio desciende tras cada inyección.

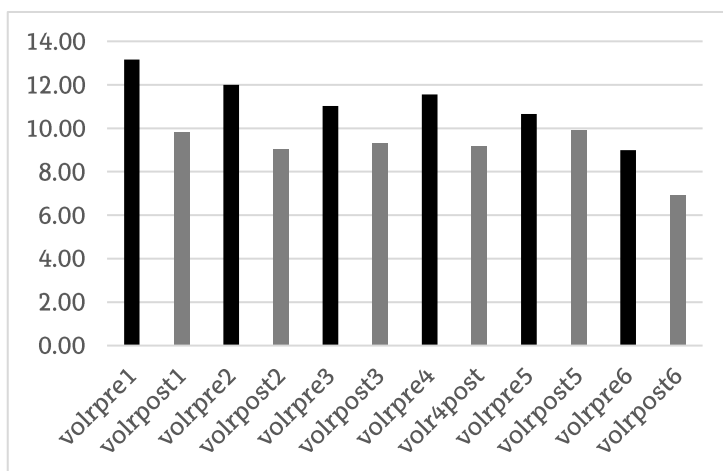


Tabla 29: variaciones medias del volumen macular en pacientes con ORVR,

La media del grosor macular central preinyección en los pacientes con ORVR fue de 11,91 mm³ (DE± 1,98) y tras las inyecciones fue de 9,44 mm³ (DE ±1,50), con una ganancia media de 2,4 (DE ±1,87).

En los pacientes con OVCR el volumen medio desciende tras cada inyección.

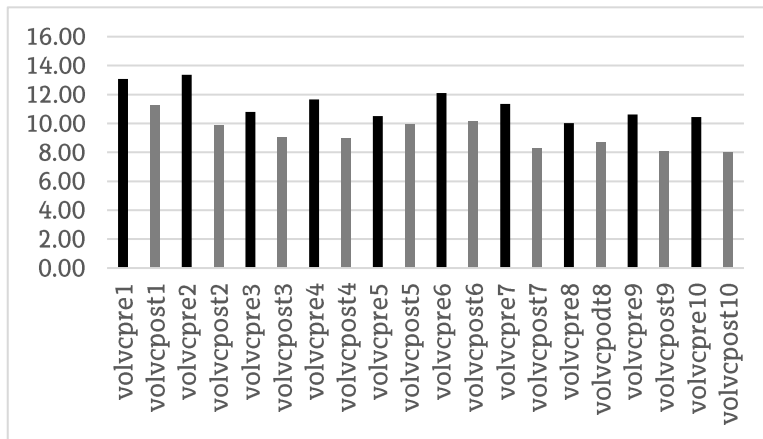


Tabla 30: variaciones medias del grosor macular en pacientes con OVR,

La media del volumen macular central preinyección en los pacientes con OVCR fue de 11,62 mm³ (DE±1,72) y tras las inyecciones fue de 9,44 mm³ (DE ±1,55), con una ganancia media de 2,18 (DE ±1,40).

	Oclusión rama venosa retiniana (n=19 inyecciones)			Oclusión vena central de la retina (n= 21 inyecciones)		
	Basal	Tras cada inyección	Ganancia	Basal	Tras cada inyección	Ganancia
Volumen macular central						
Media	11,91	9,44	-2,4	11,62	9,44	-2,18
DE	1,98	1,50	1,87	1,72	1,55	1,4
p			0,001			<0,001

Tabla 31: variación del volumen macular central en las oclusiones de rama y de vena central.

El volumen macular central medio previo a cada inyección era mayor en los pacientes con ORVR y el posterior a cada inyección fue igual en ambos tipos y por tanto, con un descenso medio mayor en las ORVR

Se observó una mejoría estadísticamente significativa del grosor y volumen macular centrales tras el 97,5% de las inyecciones a pesar de que el

70% de los pacientes habían sido tratados previamente con anti-VEGF y que el 90% de los pacientes presentaban edema macular crónico;

Durante el seguimiento, los oftalmólogos que trataban a los pacientes decidieron realizar fotocoagulación laser en rejilla en dos pacientes y no se observó neovascularización anterior ni posterior en ninguno de los pacientes.

d) EFECTOS ADVERSOS

- *Tres de los pacientes fágicos (42,86%) fueron intervenidos de catarata. La catarata evolucionó de grado LOCS III 1 a subcapsular posterior 4 en dos pacientes y el tercer paciente evoluciono de grado 3 a 4. La media de edad de los pacientes intervenidos fue de 55,3 años. La cirugía de catarata se realizó tras la tercera inyección en un paciente y tras la quinta en dos pacientes. Las tres cirugías trascurrieron sin incidentes.*

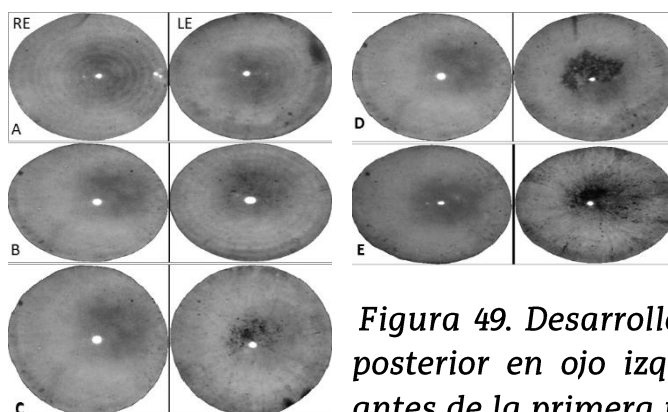


Figura 49. Desarrollo de catarata subcapsular posterior en ojo izquierdo. A) diciembre 2012 antes de la primera inyección; B) mayo 2013; C) octubre 2013; D) marzo 2014; E) julio 2014 antes de la quinta inyección.

- *El segundo efecto adverso más frecuente fue el incremento de la PIO. Basalmente todos los pacientes presentaban una PIO menor de 21 mmHg y un paciente estaba siendo tratado con antihipertensivos tópicos. Antes de la inyección la PIO media era de $16,96 \pm 2,76$ mmHg y se elevó a $24,25 \pm 6,5$ mmHg tras la inyección ($p < 0,05$). La PIO se elevó en 11 de las 40 inyecciones (27,5%) por encima de 10 mmHg de la PIO basal, tras 14 de las 40 inyecciones la PIO fue mayor de 35 mmHg y en 2 casos se elevó por encima de 35 mmHg. Como consecuencia de estas elevaciones 6 de los 10 pacientes requirieron uso de*

tratamiento tópico antihipertensivo. Al finalizar el seguimiento 4 pacientes seguían usando este tratamiento. Ningún paciente requirió tratamiento láser o cirugía incisional de glaucoma.

• Parametros	Pacientes (%)
Elevación de la PIO tras cada inyección (n=40)	
Incremento de la basal \geq 10 mmHg	11 (27.5%)
PIO Post-basal IOP \geq 25 mmHg	14 (35%)
PIO Post-basal IOP \geq 35 mmHg	2 (5%)
Elevación de la PIO en la visita final (n=10)	
Incremento desde la basal \geq 10 mmHg	0
Uso de medicación tópica antihipertensiva durante el estudio (n=10)	
Al inicio	1 (10%)
Durante el estudio	6 (60%)
En la última visita	4 (40%)

Tabla 32. Parámetros de seguridad de la PIO.

- *Un paciente requirió de vitrectomía pars plana por presentar evolución de la membrana epirretiniana.*
- *Ningún paciente sufrió efectos adversos oculares ni sistémicos durante el seguimiento.*

Con los datos obtenidos en este estudio retrospectivo, confirmamos la eficacia y tolerabilidad de las inyecciones intravítreas de dexametasona en el tratamiento a largo plazo del edema macular secundario a oclusiones vasculares, cumpliendo el objetivo principal número dos.

Se trata de una cohorte pequeña de pacientes y que tras la primera inyección de dexametasona no han recibido más tratamiento que implantes intravítreos o láser. Según nuestro conocimiento **no existe ningún estudio publicado con un seguimiento tan extenso y con tratamiento intravítreo exclusivo con dexametasona tras el inicio con esta medicación** por lo que no disponemos de datos con los que comparar nuestros resultados.

Moisseiev y cols¹⁸⁹ publicaron un artículo en el que evaluaban el pronóstico visual y los efectos adversos de 17 pacientes que recibieron inyecciones intravítreas de dexametasona en el estudio GENEVA^{16,17} y que fueron recitados

para evaluación con posterioridad. Se evaluaron la AV, el grosor macular central y las complicaciones. El tiempo medio de seguimiento fue de 50,5 meses (rango 28-67 meses), más bajo que el de nuestro estudio. Se trataba de 8 hombres (47%) y nueve mujeres con una edad media de $68,35 \pm 8,14$ años. En el 82,3% el edema se debía a ORVR y el 17,7% a OVCR. Al inicio todos los pacientes eran naïve y durante el estudio GENEVA 10 recibieron una inyección de dexametasona y 7 pacientes recibieron dos inyecciones y al finalizar el seguimiento 9 pacientes recibieron tratamiento adicional: 6 recibieron laser adicional, 7 bevacizumab, y 2 implantes intravítreos de dexametasona. Por lo tanto, el número de inyecciones medio de dexametasona fue de 1,53, muy inferior al de nuestro estudio que era de 4 inyecciones y, además, recibieron inyecciones de bevacizumab. Por lo que el número de inyecciones fue muy bajo y cabría esperar unos resultados anatómicos y funcionales más bajos que los de nuestro estudio.

La AV basal media fue de $0,7 \pm 0,19$ logMAR y no observaron cambios estadísticamente significativos en la AV final. A pesar de que 10 pacientes mejoraron la AV, dos se quedaron estables y 5 perdieron AV con respecto a la basal. Los pacientes con OVCR presentaron peor pronóstico visual final que los que padecían ORVR ($p=0,023$). Los pacientes de nuestro estudio presentaban una AV media de $0,58 \pm 0,27$ logMAR y mejoraron a $0,22 \pm 0,17$, mejorando la AV en el 90% de los pacientes. 4 de ellos (40%) mejoraron más de tres líneas. Según lo previsto, la recuperación visual del estudio de Moisseiev y cols¹⁸⁹ fue baja.

En cuanto al grosor macular central sí encontraron mejorías estadísticamente significativas entre la basal (496 ± 162 micras) y el grosor final (277 ± 143 micras). Solamente cuatro pacientes (23,53%) presentaron edema macular en la exploración final. En nuestro estudio el 90% de los pacientes mejoraron el grosor macular central al final de estudio y solamente un 10% de los pacientes presentaban edema macular activo. Por lo tanto, también presentamos mejores resultados anatómicos en nuestro estudio.

En cuanto a las complicaciones:

- 58,8% de los pacientes presentaron progresión de la catarata, y seis (35,2%) requirieron cirugía de catarata. 4 pacientes recibieron una inyección y dos pacientes dos inyecciones. El tiempo medio entre la última inyección y la cirugía fue de $28,3 \pm 18,7$ meses (rango 10-64 meses). Presentaron porcentajes inferiores a los nuestros en este aspecto, debido al bajo número de inyecciones recibidas por los pacientes.
- No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la PIO basal y la final. Solamente un paciente (5,9%) presentó una elevación de la PIO por encima de 21 mmHg y fue manejado correctamente con tratamiento tópico. Estas cifras contrastan claramente con nuestros datos, nuevamente debido a la menor cantidad de implantes realizados.
- Un paciente (5,9%) presentó neovascularización y hemorragia vítrea.
- Ningún paciente desarrollo endoftalmitis o desprendimiento de retina.

Por tanto, se trata de un estudio con una evaluación a largo plazo, pero sin un seguimiento continuado, por lo que el número de inyecciones al final del estudio resulta bajo y en consecuencia sus resultados anatómicos y funcionales también.

Alba-Linero y cols³⁴⁶ analizaron el resultado a largo plazo de los implantes intravítreos de dexametasona en 63 pacientes con uveítis, durante un periodo de 82 meses y con resultados a 60 meses. Podría ser un estudio en el que comparar nuestros resultados, pero el tipo de paciente no es comparable al que padece una oclusión venosa, entre otras cosas porque suelen tener tratamiento sistémico asociado que puede facilitar el control del edema macular y disminuir el requerimiento de implantes intravítreos (en este estudio el 90% de los pacientes estaban siendo tratados), el amplio abanico de patologías que incluye las uveítis también condicionan el requerimiento de inyecciones, los pacientes con uveítis presentan un porcentaje más alto de hipertensión ocular³⁴⁷.

En este estudio, presentan una AV basal media de $0,74 \pm 0,48$ logMAR que mejora a $0,56 \pm 0,70$ a los 60 meses, un grosor macular central basal de $452,5 \pm 187,6$ micras que pasa a $286,3 \pm 135,2$ micras y una PIO basal de $13,7 \pm 4,3$ mmHg que pasó a $15,5 \pm 4,5$ mmHg a los 60 meses. Entre los efectos adversos describieron los siguientes: 1,4% de hipotonías oculares, todos los pacientes requirieron tratamiento antihipertensivo tópico, 1,2% requirió cirugía hipotensora y 17% cirugía de catarata.

Spooner y cols³⁴⁸ publicaron un estudio en el que se presentaban los resultados obtenidos en 68 ojos con edema macular secundario a ORV tratados con anti-VEGF con un seguimiento de cinco años. Los resultados del estudio fueron los siguientes. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el tratamiento fue de $8,1 \pm 4,2$ meses, siendo en un 81% menor de 3 meses. El 19% de los pacientes habían sido tratados previamente con láser. El 62% fueron tratados con bevacizumab, 3% con ranibizumab y el resto con varios fármacos. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

	OVCR+HemiC-OVR.	ORVR
Número de pacientes	37	31
Edad media, años	$66,1 \pm 11,1$	$61,4 \pm 11,1$
Sexo, mujer %	35%	39%
Isquémicas	32%	23%
Agudeza Visual basal	$54,1 \pm 14,5$	$61,4 \pm 17,0$
Agudeza visual final		$75,5 \pm 12,7$
Variación grosor macular central, micras	$-152,1 \pm 138,0$	$-257,6 \pm 249,8$
Inyecciones totales, media	$28,4 \pm 16,6$	$29,5 \pm 15,5$

Tabla 33. Resultados del estudio con referencia 348.

Las características basales de los pacientes de este estudio son diferentes a las del nuestro, pero presentan ganancias visuales y descenso en el grosor macular central, con un número siete veces superior de inyecciones que el nuestro.

	Moisseiev ¹⁸⁹	Alba-Linero ³⁴⁶	Nuestro estudio
Pacientes	17	63	10
Seguimiento medio meses	50,5	82	65,5
% mujeres	53%	64,5%	40
Edad media (DE)	68,35(8,14)	56,4 (16,62)	58 (14,54)
% ORVR	82,3	Uveítis	60
Naive	Todos	16,1%	30%
Media inyecciones	1,53	1,6	4
Tratamiento adicional intravítreo	52,94%		no
AV basal LogMAR (DE)	0,7 (0,19)	0,74 (0,48)	0,58 (0,27)
Av final LogMAR (DE)		0,56 (0,7)	0,22 (0,17)
Mejoran AV	58,82%		90%
Grosor macular basal (DE)	496 (162)	452,5 (187,6)	587,3 (213,16)
Grosor macular final (DE)	277 (143)	286,3 (135,2)	337,7 (135,71)
Edema macular activo al final del estudio	23,53%		10%
Facoemulsificación	35,2%	17%	42,86%
PIO media basal (DE)	15,5 (2,1)	13,7 (4,3)	16,96 (2,77)
PIO media final (DE)	14,7 (2,3)	15,5 (4,5)	17,27 (3,09)
Intervención glaucoma		1,2%	0

Tabla 34: comparativa de los estudios a largo plazo.

Los estudios LUMINOUS^{349,350} son estudios prospectivos, multicéntricos que presentan resultados funcionales a un año y los efectos adversos a cinco años tras tratamiento con ranibizumab. En el caso de las ORVR presentaron efectos adversos oculares en el 7,4% de los pacientes siendo los más frecuentes la catarata (2%) y el incremento de PIO (0,7%); y en el caso de OVCR en un 11,3% de los pacientes, siendo las más frecuentes el glaucoma (1,5%), la hipertensión ocular (1,2%) y la catarata (1,2%). Obviamente los efectos adversos oculares de los implantes intravítreos de dexametasona son más frecuentes.

e) LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones:

- Se trata de un estudio retrospectivo de recogida de datos de práctica clínica habitual, por lo que no sigue unos patrones de citación de revisiones o de tratamientos previamente establecidos. Quedaban a criterio del médico prescriptor.
- Debido al criterio estricto de que una vez que se trataban con el implante intravítreo de dexametasona, ya no se incluían pacientes que requirieran otro tipo de tratamiento intravítreo, el número de pacientes recogidos es muy limitado y por tanto los resultados no son extrapolables a una población general.
- Durante los cinco años de seguimiento en el servicio cambiamos de tomógrafo. Se utilizaron dos tipos diferentes (Cirrus de Zeiss y Spectralis de Heidelberg). Ninguna de las tomografías previas a las 40 inyecciones fue realizada con diferente tomografía a la postinyección.

A.7 SÉPTIMA PUBLICACIÓN

En la séptima y última publicación²⁵, analizamos los factores pronósticos a corto plazo de los implantes intravítreos de dexametasona en el tratamiento del edema macular secundario a oclusiones venosas retinianas.

Aportaciones del estudio

Determinar las características basales de los pacientes tratados con implante intravítreo de dexametasona en nuestra organización.

Analizar la seguridad y eficacia a corto plazo del tratamiento.

Determinar los factores pronósticos para mejorar 15 letras, alcanzar una agudeza visual mayor o igual a 80 letras, descender el grosor macular central en igual o más del 50% con respecto al previo a la inyección y el volumen macular central en igual o más del 15% con respecto al previo a la inyección en la práctica clínica habitual.

Determina correlación entre el volumen y grosor maculares previos.

a) CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Las características basales demográficas de los 111 pacientes incluidos se muestran en la Tabla 35. La mediana de edad (RIC) era de 72,81 años (16,91), el 55,85% de los pacientes eran hombres y el 70,27% eran fáquicos al inicio. Catorce pacientes (12,62%) tenía hipertensión ocular preexistente o glaucoma primario de ángulo abierto. En cuanto a la causa subyacente de la OVR, 77 pacientes (69,36%) fueron diagnosticados de ORVR y 34 (30,63%) de OVCR. Se notifica isquemia retiniana detectada con angiografía con fluoresceína en el 9,0% de los pacientes. La mediana de duración del edema macular asociado a OVR antes de la primera inyección de implante intravítreo de dexametasona fue de 367 días, y el edema macular fue crónico (>90 días) en 73 pacientes (65,77%). Un total de 66 pacientes (59,46%) fueron tratados previamente debido al edema macular:

61 inyecciones intravítreas anti-VEGF,

17 fotocoagulación láser,

2 triamcinolona intravítrea,

2 triamcinolona subtenón y

2 pars plana vitrectomía,

y 26 (23,42%) pacientes recibieron más de un procedimiento.

Todos los pacientes que habían sido tratados previamente cambiaron a IID debido a una resolución incompleta del edema a pesar del tratamiento anterior.

Variable	Total (n = 111)	ORVR (n = 77)	OVCR (n = 34)
Edad (años), mediana (RIC)	72,81 (16,91)	73,48 (16,34)	68,16 (15,63)
Sexo, n (%)			
Hombre	62 (55,85)	44 (57,14)	18 (52,94)
Mujer	49 (44,15)	33 (42,86)	16 (47,06)
Ojo, n (%)			
Derecho	54 (48,64)	34 (44,15)	20 (58,82)
Izquierdo	57 (51,36)	43 (55,85)	14 (41,18)
Estado cristalino, n (%)			
Fáquico	78 (70,27)	57 (74,02)	21 (61,76)
Pseudofáquico	33 (29,73)	20 (25,98)	13 (38,24)
Glaucoma en el ojo a estudio, n (%)	14 (12,62)	10 (12,98)	4 (11,76)
Número medio de gotas para el glaucoma	1,82	1,71	2
Isquemia retiniana, n (%)	10 (9,00)	6 (7,79)	4 (11,76)
Tiempo hasta el diagnóstico del edema macular (días),	367,79	421,52	246,12
>90 días, n (%)	73 (65,77)	52 (67,53)	21 (61,76)
Tratamiento del edema macular previo en el ojo a estudio, n (%)			
Ranibizumab	50 (45,05)	37 (48,05)	13 (38,24)
Laser	17 (15,32)	14 (18,18)	3 (8,82)
Aflibercept	11 (9,91)	10 (12,99)	1 (2,94)
Bevacizumab	13 (11,71)	12 (15,58)	1 (2,94)
Triamcinolona intravitrea	2 (1,80)	2 (2,60)	0 (0,00)
Triamcinolona Subtenon	2 (1,80)	2 (2,60)	0 (0,00)
Pegaptanib	2 (1,80)	0 (0,00)	2 (5,88)
Vitrectomía pars plana	2 (1,80)	1 (1,30)	1 (2,94)
>1 procedimiento	26 (23,42)	21 (27,27)	5 (14,70)
AV (escala ETDRS), mediana (RIC)	50 (33,75)	60 (20)	40 (52)
GMC (μm), mediana (RIC)	490,5 (210,25)	470 (180)	599 (299)
VMC (mm^3), mediana (RIC)	10,9 (2,50)	10,38 (2,11)	12,21 (3,13)
PIO (mmHg), mediana (RIC)	15,95 (5,03)	15,95 (5)	15,85 (5,23)

Tabla 35. Características demográficas basales.

En el artículo presentamos una tabla en la que comparamos los datos demográficos de nuestro estudio con otros cinco previamente publicados:

	Haller ¹⁶	Capone ¹⁹⁸	Eter ¹⁹²	Lin ²⁰⁰	Kanra ²⁰¹	Nuestro estudio
Tipo estudio	ECA	Retrospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo
Nº ojos	427	289	573	34	25	111
Nº inyecciones	427	924 (?)	668	61	64	410
% ORVR	68.1	54.3	64	67.65	68	69.36
Media letras AV Basal (Snellen)	54.3±9.43 (20/80)	(20/100)	51 (20/100)	37.38±30.34	0.72± 0.27 logMAR	50 (33.75) mediana (RIC)
GMC Basal $\mu\text{m}\pm\text{DE}$	562±188	438±182		459.2±164.2	539±165	490.5(210.25) Mediana (RIC)
Glaucoma/HTO basal (%)	6.0	31.5	9.8			12.62
Duración del edema macular en días	157.6	18.4 meses 8.2 m				367.79
% EM Crónico	83.6		53.2			65.77
% Naïve	89.8	13.5	59.2			40.54
% fágquicos	88	44.3	54.5	85.29		70.27
VPP previa		12.8%				1,8%

Tabla 36. Características basales demográficas del estudio comparadas con otros 5 estudios publicados previamente. AV: agudeza visual; DE: desviación estándar; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EM: edema macular; GMC: Grosor macular central; HTO hipertensión ocular; m: meses; VPP: vitrectomía pars plana.

Se trata de 4 estudios retrospectivos y dos prospectivos, siendo uno de ellos el pivotal a seis meses¹⁶. El rango de ojos incluidos va de 573 a 25, siendo nuestro estudio el cuarto con más pacientes y el rango de inyecciones realizadas varia de 924 a 61, volviendo a ser el nuestro el cuarto con más inyecciones. El porcentaje de pacientes con ORVR en nuestro estudio es muy similar al de otros cuatro, siendo el de Capone¹⁹⁸ el más bajo (54,3%). La AV basal era similar en cinco de los estudios y el de Lin²⁰⁰ presentaba la AV basal más baja (7,38 letras ETDRS. El grosor macular central era muy variado desde las 438 micras hasta las 562 micras. Como uno de los estudios no aportaba el dato, los datos de nuestro estudio representaban la mediana. En cuanto a pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, solo cuatro presentábamos los

datos, siendo nuestro dato el segundo más alto. Solo tres estudios presentamos la duración del edema macular antes de empezar el tratamiento, siendo los tres con una media mayor de 150 días y así, los porcentajes de pacientes con edema macular crónico son elevados. Cuatro estudios presentan datos sobre tratamiento previo para el edema macular, siendo este dato muy variable, pacientes nave desde el 13,5% hasta el 89,8%. Cinco estudios comentan el estado del cristalino, siendo la mayoría de los pacientes fáquicos. Y como dato adicional, el estudio de Capone¹⁹⁸ presenta que el 12,8% de los pacientes habían sido intervenidos de vitrectomía previamente, en nuestro caso eran un 1,8%.

El estudio pivotal a seis meses¹⁶ presenta unos criterios de inclusión estrictos, que, si los hubiera seguido el nuestro, el tamaño muestral se habría quedado en 43 pacientes.

Analizamos las medianas de las agudezas visuales según el tipo de ORV que presentaban y además si habían sido tratados previamente o si presentaban edema macular crónico.

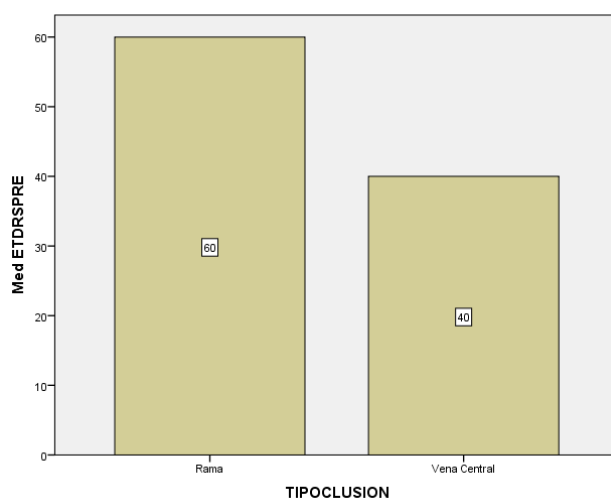


Tabla 37: mediana de la AV en letras ETDRS según el tipo de oclusión presente al inicio.

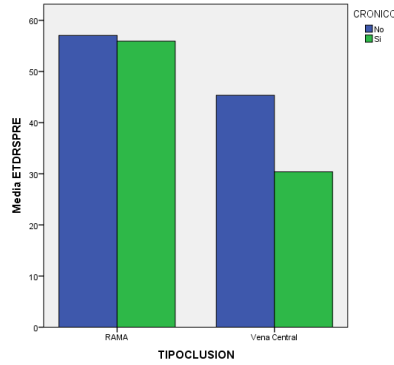
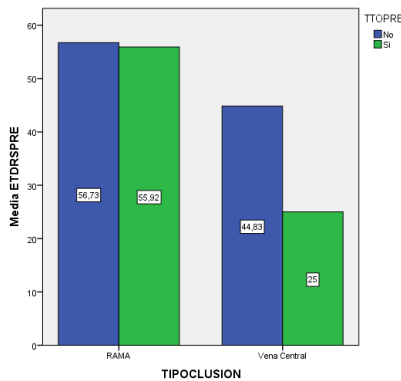


Tabla 38 media de letras ETDRS al inicio izquierda: desglosado por tipo de oclusión

y si había sido tratado previamente o no; la

diferencia en la ORVR no es estadísticamente significativa ($p=0,965$), mientras que la diferencia entre las OVCR sí es estadísticamente significativa ($p=0,027$); y en la imagen de la derecha, desglosado por tipo de oclusión y en función de la antigüedad del edema macular (agudo = menor o igual de 90 días y crónico si es mayor de 90 días de evolución). Las diferencias no son estadísticamente significativas ($p= 0,942$ para ORVR y $p=0,113$ para las OVCR).

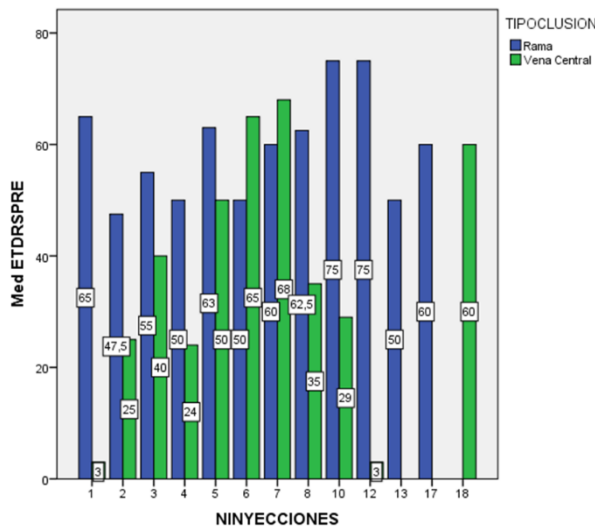


Tabla 39: mediana de letras ETDRS inicial en función del número de inyecciones y del tipo de oclusión.

Con estos datos, este artículo resuelve el objetivo primario número cuatro: determinar las características epidemiológicas de nuestros pacientes.

b) TRATAMIENTO ADMINISTRADO

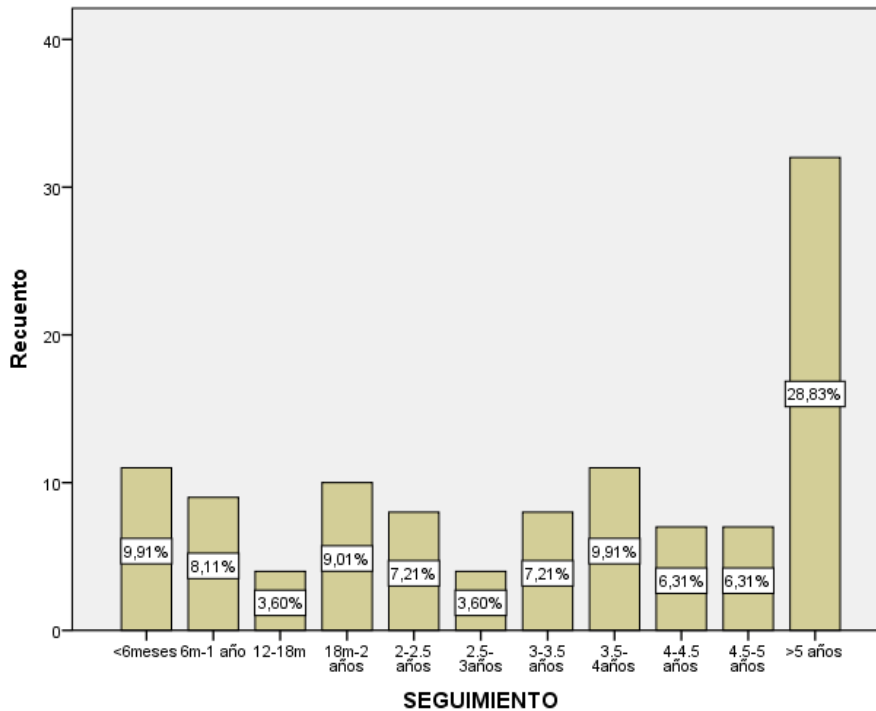
Se administraron un total de 410 inyecciones de implante intravítreo de dexametasona durante un período de seguimiento medio (DE) de .1325,70 ($\pm 37,03$) días (44,2 meses). Los pacientes recibieron una mediana (RIC) de 3 (4) implantes,

cuyo rango va de 1 a 18 inyecciones (tabla 40). Setenta y tres pacientes (65,76%) fueron retratados, 27 (24,32%) recibieron >5 implantes y 8 (7,20%) ≥10 implantes. El tiempo medio (rango) para la reinyección del implante fue de 223,77 (43-1680) días.

	Haller ¹⁶⁾	Capone ¹⁸⁹⁾	Eter ¹⁹²⁾	Lin ²⁰⁰⁾	Kanra ²⁰¹⁾	Nuestro estudio
Seguimiento (meses)	6	1.2 años	155 días	14.59±8.05	17.3±5	44.2
Media inyecciones (DE)	1	3.2(1.5)	1.17		2.6±1	Mediana (RIC) 3(4)

continuación de la Tabla 36.

Nuestro estudio es el que más largo seguimiento presenta:



El 81,98% de los pacientes tienen un seguimiento mínimo de un año, el 69,37% de dos años, el 58,56% de tres años, 41,44% de 4 años y un 28,83% de más de cinco años. Tabla 40.

Y en el que se realizan más inyecciones por paciente (3,69 inyecciones de media por paciente) y con 8 pacientes con 10 o más inyecciones.

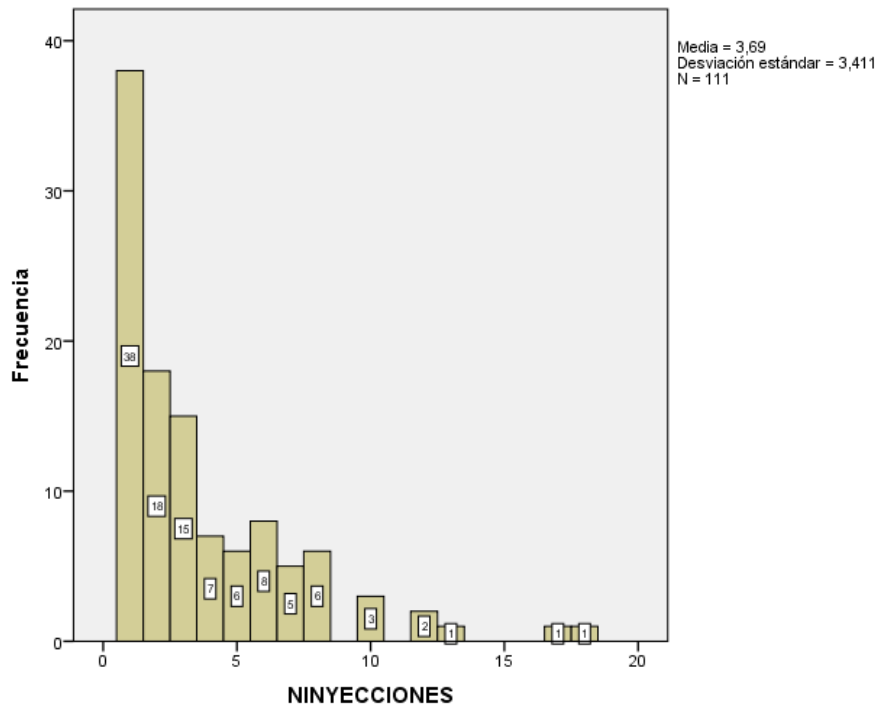


Tabla 41:
Frecuencia absoluta del número de inyecciones

C) ANALISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS PACIENTES

c.1 Análisis de eficacia en los pacientes: Comparamos los datos basales con los datos finales de cada paciente con un seguimiento medio de 44,2 meses.

Se han observado los siguientes cambios entre la basal y la visita final:

• *La mediana (RIC) del cambio de AV en líneas ETDRS entre la basal y la última visita fue de 8 letras (0,00-21,25), siendo este cambio estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Presentamos el dato de la mediana porque en el análisis estadístico resultó no cumplir con criterios de normalidad; pero si usáramos el número medio de letras ganadas ($9,76 \pm 21,37$ letras ETDRS), presentaríamos unos datos mejores que los del resto de estudios comparados en la tabla 35. La diferencia entre nuestros resultados y el del resto de los estudios puede ser explicada por las diferencias en las cohortes, en los tiempos de seguimiento y en los momentos en los que se analiza la AV. Además, el estudio GENEVA¹⁶ tiene criterios de inclusión restrictivos. El 28,53% de nuestros pacientes mejoraron en tres o más líneas la AV, siendo este porcentaje similar al del resto de los estudios comparados salvo el de Capone y cols¹⁸⁹ en el que esta ganancia se da en el 48,1% y el de Lin y cols²⁰⁰ que la ganancia se dio en el 72,22%. Llamamos la atención estas ganancias en el primer caso ya que se trata de una muestra con un porcentaje bajo de pacientes naïve (13,5%) con edema macular crónico; mientras que, en el segundo caso, a pesar de no especificar cuantos pacientes eran naïve o con edema macular crónico, sí presentaban una AV basal más baja y por lo tanto más posibilidad de mejora.*

	Haller ¹⁶	Capone ¹⁸⁹	Eter ¹⁹²	Lin ²⁰⁰	Kanra ²⁰¹	Nuestro estudio
Ganancia letras	5.5-9.5	5	7.8	4.44±38.11	0.13 logMAR	Mediana (RIC) 5(15)
% ≥15 letras ganadas	22	48.1	33.9	72.22	32.0	28.53
Descenso GMC	208±201		200	220.6±168.8	293	Mediana (RIC) 184.5(211)

Continuación de tabla 36: comparativa de los resultados de eficacia. GMC, grosor macular central; RIC, rango intercuartílico.

• *La mediana (RIC) del cambio de micras fue de -201,5 micras (303,75— -110,5), siendo este cambio estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Los cambios medios en el grosor macular son similares en los cinco estudios que presentan el dato, pero quizá en vez de este dato habría que dar el*

porcentaje medio del descenso con respecto a la basal, ya que no es lo mismo descender 220 micras de media con un grosor basal inicial de 459 micras como presenta el estudio de Lin y cols²⁰⁰ (47,93% de descenso medio), que bajar 208 micras desde una basal de 562 micras como presenta el pivotal¹⁶ (37,01% de descenso medio).

- *La mediana (RIC) del cambio de mm³ en el volumen macular central fue de -1,78 mm³ (-3,64— -0,89), siendo este cambio estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Ningún estudio analiza esta variable, ni sus cambios en ORV. No parece ser los mismo utilizar el valor medio del espesor del segmento central de la rejilla ETDRS que reporta el informe de las OCT, que el volumen total de todos los segmentos de la rejilla ETDRS en mm³, ya que el volumen da más información que el grosor medio central. En la tabla 35 presentamos la correlación moderada observada entre el grosor macular central basal y el volumen macular central basal.*

- *Buscamos correlaciones entre el volumen macular previo y el cambio de agudeza visual entre la basal y la última revisión, presentando una correlación muy débil (correlación de Spearman = 0,135, $p = 0,001$. Tabla 42,a); entre el volumen macular previo y el cambio de grosor macular central entre la basal y la última revisión, presentando una correlación moderada inversa (correlación de Spearman = - 0,619, $p < 0,001$. Tabla 42,b);y, entre entre el volumen macular previo .y el cambio de volumen central entre la basal y la última revisión, presentando una correlación débil inversa (correlación de Spearman =- 0, 564, $p < 0,001$. Tabla 42,c);*

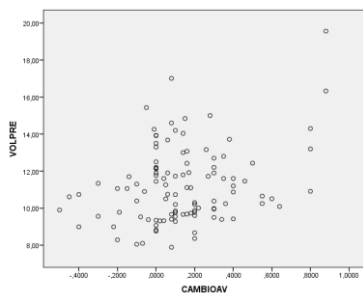


Tabla 42,a

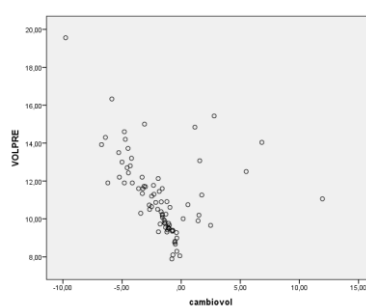


Tabla 42,b

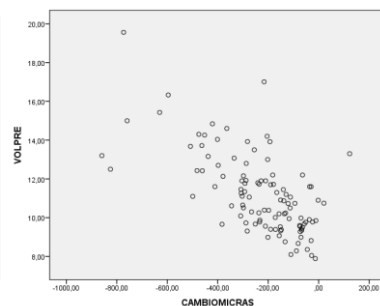


Tabla 42,c

- *Al final del seguimiento 60 pacientes (54,05%) presentaban edema macular activo que requería tratamiento. siendo este cambio estadísticamente significativo ($p < 0,001$).*

c.2 Análisis de seguridad en los pacientes:

Se han observado los siguientes eventos adversos:

- *De los 78 pacientes que eran fágicos al inicio, 25 (32,05%) requirieron cirugía de catarata durante el periodo del estudio. Este porcentaje está en línea con artículos previos, pero dentro de los estudios con los que hemos comparado, se trata del más elevado probablemente debido a nuestro mayor tiempo de seguimiento. La edad media de 68,63 años (mediana 71, RIC 63,48-74,32). Solo ocho pacientes (32%) eran menores de 65 años cuando se les intervino de catarata y en estos la media de inyecciones antes de la cirugía fue de 5,67 inyecciones (mediana 6, RIC 5-7). y se realizó tras una media de 3,72 implantes. No hubo complicaciones intraquirúrgicas. Desde nuestro punto de vista, la presencia de cristalino y la juventud del paciente no deben ser condicionantes para prescribir este tipo de fármacos a la luz de los datos y menos si la previsión del número de inyecciones a realizar es baja. Además, recientemente se ha publicado un metanálisis³⁵¹ en el que analizan seis estudios con 1.051.097 ojos intervenidos de catarata. De ellos 7.034 habían recibido inyecciones intravítreas. Este metaanálisis reveló que el haber recibido inyecciones intravítreas era un factor de riesgo para rotura capsular posterior durante la intervención con un OR de 2,30 (IC 95% 1,39–3,81) y que el riesgo de esta rotura se incrementaba un 4% con cada inyección. Aunque no encuentran relación con el tipo de fármaco inyectado. Concluían que es importante tener en cuenta el número de inyecciones para evaluar el posible riesgo de rotura capsular durante la cirugía de catarata (por ejemplo >10). Y es más elevado el número de inyecciones en pacientes con anti-VEGF que con el implante de dexametasona.*

	Haller ¹⁶	Capone ¹⁸⁹	Eter ¹⁹²	Lin ²⁰⁰	Kanra ²⁰¹	Nuestro estudio
Efectos adversos %	62.9	24.6	7.5			
PIO ≥ 25 mmHg		33.7	13.2	41.2	36.0	16.83
HTO (%)	24.0	29.1	16.6			35.13
	Controlada Con gotas	Controlada Con gotas	Controlada Con gotas			Controlada Con gotas
Cataratas	7.3			29	32.0	
Cirugía de catarata (%)	0.23	15.92	6.1	0	28.0	32.05

Continuación de la Tabla 36: efectos adversos.

- 14 pacientes presentaban glaucoma o hipertensión ocular al inicio y 38 al final, siendo este cambio estadísticamente significativo ($p < 0,001$).
- Al inicio todos los pacientes, incluidos los que presentaban hipertensión ocular o glaucoma, presentaban una PIO ≤ 23 mmHg. 45 pacientes (34,23%) presentaron al menos un episodio de HTO tras el implante. Ocho de los 14 (57,14%) pacientes con glaucoma o HTO previa tuvieron un episodio de HTO. Ningún paciente requirió tratamiento láser o quirúrgico para controlar el pico hipertensivo. La incidencia de HTO encontrada en nuestro estudio es más elevada que lo descrito en el GENEVA¹⁶ (16%), CONSTANCE¹⁹⁴ (20,4%), SAFODEX²⁰³ (28,5%) y Zarranz-Ventura¹⁹⁷ (30%). Esta diferencia probablemente sea debida a una mayor incidencia de pacientes con glaucoma o HTO basal en nuestro estudio (12,62%) y al hecho de que el 57,14% de estos pacientes presentó al menos un episodio de HTO. Posteriormente el estudio SAFODEX-2³⁴⁹ analizó 1.371 inyecciones en 419 ojos con edema macular de diferentes patologías y con un seguimiento medio de 30 meses en el que tuvieron que introducir el tratamiento antihipertensivo tópico en el 36,9% de los ojos y determinaron que los factores de riesgo para padecer la HTO fueron ser hombre, edad joven, uveítis y ORV y presentar glaucoma en tratamiento con 2 o 3 fármacos. Y encontraron que no cambiaba la incidencia de HTO con el incremento del número de inyecciones. Así mismo Rajesh y cols³⁴⁷ analizaron 6015 inyecciones en 2736 ojos de 1441

pacientes también con edema macular de diferentes causas y con un seguimiento medio de 18 meses, en el que el 26,5 % de los pacientes presentaron un pico HTO y el 90% fue tratado con tratamiento tópico y el 0,5% de requirió cirugía filtrante. Sudhalkar y cols³⁵⁰ recogen los factores de riesgo para desarrollar HTO e incluyen la edad menor de 60 años, sexo masculino, presencia de diabetes mellitus tipo I, ORV o uveítis, y pacientes con doble o triple terapia para el tratamiento del glaucoma o de la HTO: además previamente habían publicado³⁵² que la localización del implante intravítreo era un determinante importante y un factor de riesgo independiente de elevación de la PIO. Cuanto más cercano al cuerpo ciliar este el dispositivo, más posibilidades existen de padecer HTO, basándose en la teoría de que la entrada de la molécula esteroidea en la cámara anterior es un componente esencial del desarrollo de la HTO. Bahadorani y cols³⁵³ observaron que los pacientes que experimentaron un incremento de PIO tras una inyección tienen mayor riesgo y experimentar un nuevo incremento tras la reinyección. La frecuencia de HTO (>23 mmHg) tras una reinyección fue de 31%, de dos (26%) y de tres (53%). En los últimos meses se están publicando artículos con uso de diferentes técnicas para disminuir la HTO postinyección e incluso la recidiva tras la siguiente³⁵⁴⁻³⁵⁶. Así, Bennedjai y cols³⁵⁴ describieron el uso de la trabeculoplastia selectiva laser en 26 ojos de 22 pacientes y observaron un descenso medio de la PIO del 30,9% al mes, del 33,6% a los tres meses y de 34,9% a seis meses, mostrando un descenso persistente y significativo de la PIO ($p < 0,01$). Ocho ojos (31%) requirieron un segundo implante tras la trabeculoplastia sin experimentar un incremento de la PIO (>20%). El número medio de fármacos fue significativamente inferior a uno, tres y seis meses tras la trabeculoplastia. El 23% de los pacientes requirió tratamiento tópico antiglaucomatoso a los seis meses. Rezkallah y cols³⁵⁵ describieron el uso de dispositivos Xen para controlar la HTO tras inyecciones de implante intravítreo de dexametasona y Guemes-Villahoz y cols³⁵⁶ presentaron un caso de uso de GTS400 iStent como un procedimiento alternativo para la HTO inducida por los esteroides.

- *Un paciente desarrolló una endoftalmitis tras la cuarta inyección representando un 0,9% de los pacientes y un 0,24% de las inyecciones. En el estudio de Rajesh y cols³⁴⁷ muestran un 0,07% de endoftalmitis, y 0,03% de hemorragia vítrea y un 0,03% de desprendimiento de retina. Nuestro porcentaje es más alto que el de este estudio quizá debido a un conjunto de circunstancias como pueden ser la curva de aprendizaje, ya que fue de los primeros casos, la aguja antigua que presentaba el dispositivo...*
- *Un paciente desarrolló una catarata traumática que requirió cirugía, debida a una inadecuada inyección durante la curva de aprendizaje de la inyección del implante. Esta complicación ya estaba descrita previamente por Koller y cols³⁵⁷ entre otros en una publicación del año 2012.*
- *2 pacientes presentaron hipotonía (1,8%), uno de ellos presentando un desprendimiento coroideo que se resolvió al cuarto día y el otro paciente requirió sutura de la esclerotomía.*

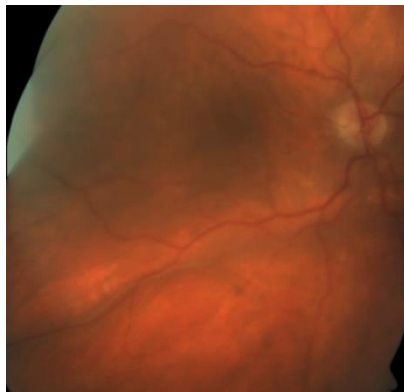


Foto 50 Desprendimiento coroideo inferior.

- *No hubo casos de desgarros o desprendimientos de retina ni hemorragias vítreas registrados.*
- *No se recogieron eventos adversos sistémicos ni muertes debidas a la inyección. Como en otros estudios^{16,17,347,348}.*

Con estos datos este estudio también resuelve el objetivo primario número dos de la tesis: efectividad y seguridad a largo plazo.

d) ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS TRAS CADA INYECCIÓN

d.1 Análisis de eficacia tras cada inyección:

- La mediana del pico (RIC) del cambio de la AV desde la basal hasta 4-20 semanas tras el implante fue de 5 (0-15) letras ETDRS ($p < 0.001$) y la media de la mejoría fue de 8,95 letras.

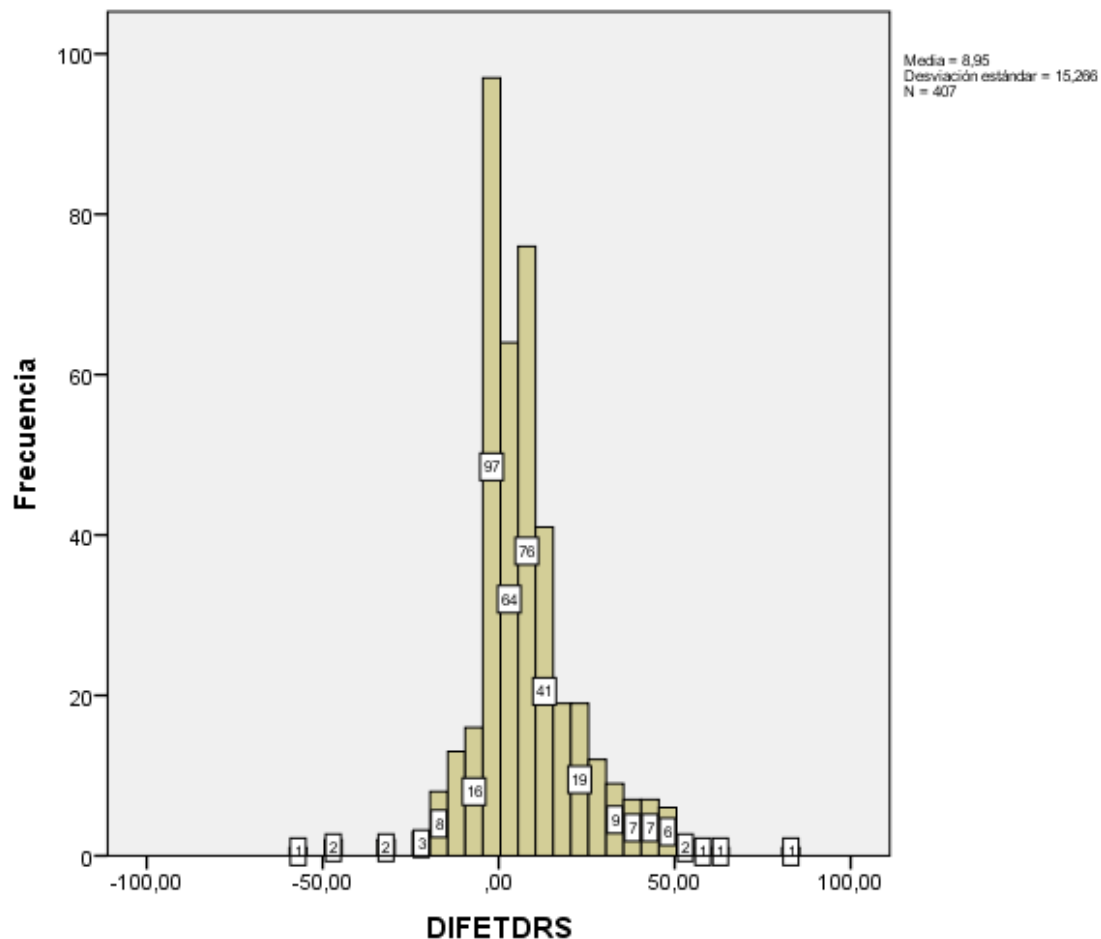
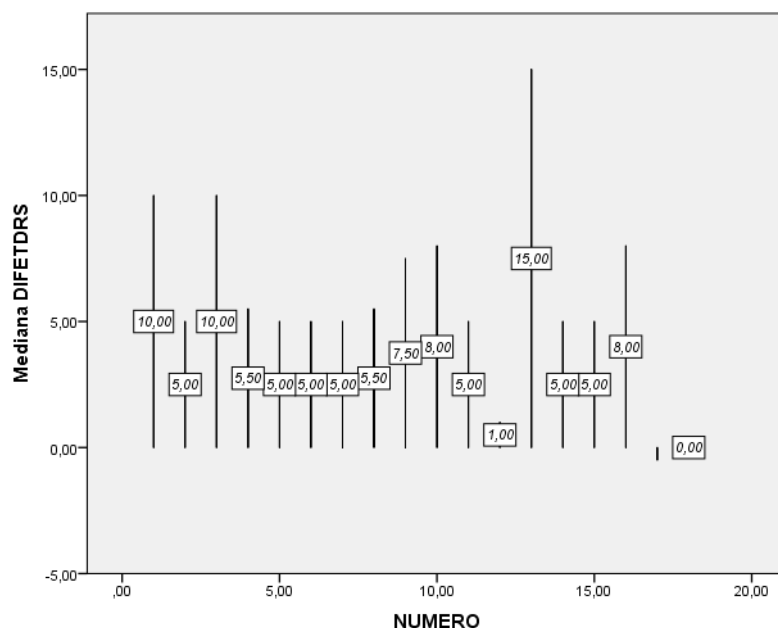


Tabla 43: Número de inyecciones que generan una determinada variación letras ETDRS tras cada inyección.

La media (\pm DE) de la diferencia en la mejoría de letras ETDRS entre los pacientes fáquicos ($8,48 \pm 15,49$) y pseudofáquicos ($9,41 \pm 15,16$) no fue estadísticamente significativa ($p = 0,33$).

En la tabla 44 se reportan las medianas de mejora de la AV en función del número de inyecciones realizadas y no se observa que haya un agotamiento de este resultado en función del número de inyecciones recibidas.



La mediana (RIC) de la AV basal fue de 55 letras ETDRS (45-70) y la mediana de la mejor AV tras el implante fue de 65 letras (50-75). La AV se quedó estable o mejoró tras 355 inyecciones (86,58%). En la Tabla 45 se presentan los factores que tras análisis de regresión logística aparecen como predictores de mantenimiento o mejora de la AV tras cada inyección:

Variable	Significación	Exp (B)	IC 95% para Exp (B)	
			Inferior	Superior
Hombre	0,049	1,822	1,003	3,307
AV ≤60 ETDRS letras	0,002	2,565	1,421	4,628

Tabla 45. Factores predictivos de estabilización o mejoría de la AV tras el implante intravítreo de dexametasona.

- *La AV mejoró ≥ 15 ETDRS letras tras 117 de los 410 implantes (28,53%) implantados. Se realizó análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre la mejoría de la AV en más de 14 letras ETDRS y las variables clínicas basales previamente comentadas. Los siguientes factores se asociaron de forma estadísticamente significativa con esta mejoría:*

Variable	Significación	Exp (B)	IC 95% para Exp (B)	
			Inferior	Superior
OVCR	0,039	1,939	1,036	3,630
VMC >12mm³	0,003	2,923	1,444	5,917
Primer implante	0,005	2,988	1,384	6,452
AV ≤60 ETDRS letras	0,0001	50,600	6,817	375,589

Tabla 46. Factores predictivos de mejoría de ≥ 15 letras ETDRS de agudeza visual tras el implante. AV, agudeza visual, OVCR, oclusión vena central de la retina; VMC, volumen macular central.

Este análisis responde al primer objetivo secundario de la tesis: determinar las variables que influyen en la mejora de quince letras ETDRS.

Un estudio retrospectivo multinacional¹⁹⁶ que incluía 155 pacientes identificó que una mayor ganancia visual estaba asociada con una menor AV basal, con una ganancia de más de 5 letras ETDRS a los dos meses y de no requerir más tratamiento intravítreo durante el seguimiento y una menor ganancia estaba asociada con el tratamiento previo con anti-VEGF. Un estudio retrospectivo²⁰¹ que incluía 25 pacientes asociaba la ganancia de AV con la AV basal y con el estado de la zona de elipsoides. Un estudio retrospectivo²⁰⁰ que incluía a 34 pacientes identificó la edad mayor de 55 años y un grosor macular central $>$ de 400 micras eran los factores de riesgo para recibir un implante adicional. Los resultados presentados en la tabla 38 están en línea con el estudio de Yeh y cols²⁰² excepto por la larga duración del edema macular que no fue un predictor significativo en nuestro estudio. Esta diferencia podía explicarse porque alrededor del 60% de los pacientes de nuestro estudio habían recibido tratamiento previo y el estudio de Yeh solo incluía pacientes sin tratamiento previo.

- *Previo a la inyección se observó una AV ≥80 letras ETDRS en 13 ocasiones (3.17%) y, en 41 ocasiones (10%) tras el IID. Las características basales relacionadas con esta mejoría fueron:*

Variable	Significación	Exp (B)	CI 95% para Exp (B)	
			Inferior	Superior
Naïve	0.037	3.351	1.078	10.414
EM no crónico	0.019	3.875	1.244	12.066
AV ≤60 letras ETDRS	0.002	7.893	2.122	29.352

Tabla 47. Factores predictivos de presentar una AV ≥80 letras ETDRS tras el implante. AV, agudeza visual; EM edema macular.

Estos resultados refuerzan la idea de que cuanto antes se inicia el tratamiento con el implante de dexametasona, mejores resultados visuales se consiguen, como otros autores han predicho para un resultado visual a largo plazo^{196,201,202}.

Este análisis responde al segundo objetivo secundario de esta tesis: determinar las variables que influyen en la adquisición de una AV mayor o igual de 80 letras ETDRS

- *La mediana (RIC) del grosor macular central mejoró de 490.50 (210.25) μm basal a 271.00 (68.75) μm tras dos meses del implante, representando un descenso significativo (P <0.001) mediana de 184.5 (211) μm.*

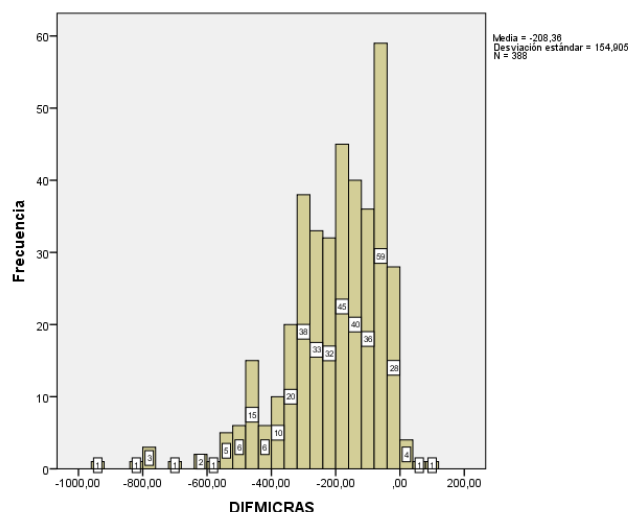
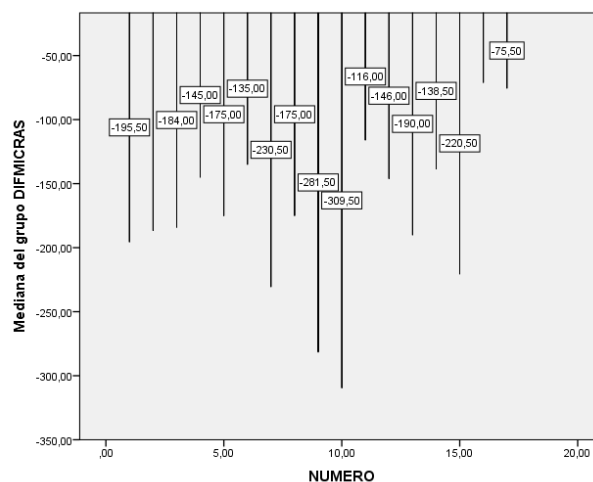


Tabla 48: número de inyecciones que generan las variaciones en micras del grosor macular central.

En la tabla 49 se representa la mediana de la mejora del grosor macular central en función del número de inyecciones realizadas y tampoco se observa un patrón de pérdida de eficacia según aumenta el número de inyecciones.

Es muy poco frecuente que el grosor macular central no responda tras la inyección de un implante de dexametasona, de forma que solo tras el 1,4% de las inyecciones se observó un empeoramiento del grosor macula central. *Los implantes intraviteos de dexametasona están también asociados con una reducción media significativa del grosor macular central, consistente con resultados previamente publicados*^{191,192,196,198}.

Además, se consiguió un descenso $\geq 50\%$ del grosor macular central tras 110 implantes (28.15% de las inyecciones). La **Tabla 50** lista los factores predictores de conseguir esta mejoría:



Variable	Significación	Exp (B)	CI 95% para Exp (B)	
			Inferior	Superior
GMC $\geq 400 \mu\text{m}$	$<0,001$	49,083	1,882	202,755
Edad ≤ 50 años	0,005	3,750	1,490	9,439
VMC $\geq 12 \text{ mm}^3$	$<0,001$	4,235	2,539	7,063
AV ≤ 60 letras ETDRS	$<0,001$	3,613	2,126	6,141
OVCR	$<0,001$	2,396	1,528	3,758
DNS	$<0,001$	3,116	1,981	4,902
No Naïve	0,029	1,670	1,053	2,657
EM crónico	0,011	1,9	1,156	3,124

Tabla 50. Factores predictores de conseguir una reducción del grosor macular central $\geq 50\%$ tras el implante. GMC, grosor macular central; VMC, volumen macular central; DNS, desprendimiento neurosensorial; EM, edema macular;

Uno de los predictores significativos de la reducción del grosor macular central es la edad menor de 50 años de acuerdo con el estudio de Lin y cols²⁰⁰. La edad puede disminuir la efectividad de los implantes debido a los cambios involutivos en el epitelio pigmentado de la retina y la función dañada de las células retinianas²⁰⁰. Más aún, los nuevos predictores que hemos hallado y que están en relación con la cronicidad (pacientes tratados previamente y aquellos con edema macular crónico), con la presencia de edema (grosor y volumen macular centrales) y con las características tomográficas de inflamación (presencia de desprendimiento neurosensorial) soportan la eficacia de los implantes incluso en casos severos.

A diferencia del estudio de Lin y cols²⁰⁰ en el que los pacientes con un grosor central mayor de 400 micras tienen mayor riesgo de recibir una segunda inyección en comparación con aquellos que tienen un grosor menor de 400 micras, en nuestro estudio los pacientes con mayor grosor y volumen presentaban más posibilidades de mejorar el grosor macular central.

Este análisis responde al tercer objetivo secundario de esta tesis, determinar las variables que influyen en la mejora del grosor macular central en igual o más del 50% con respecto a la situación de antes de la inyección.

El grosor macular central basal se correlacionó significativamente con el volumen macular central basal (correlación de Spearman = 0,678, $p < 0,001$).

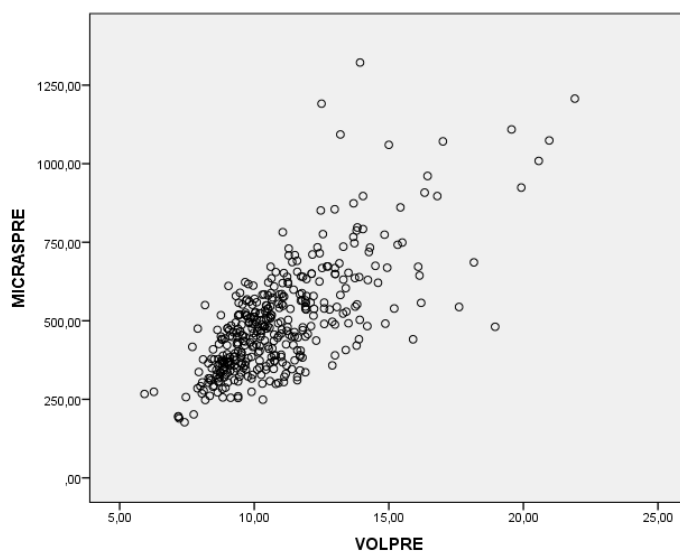
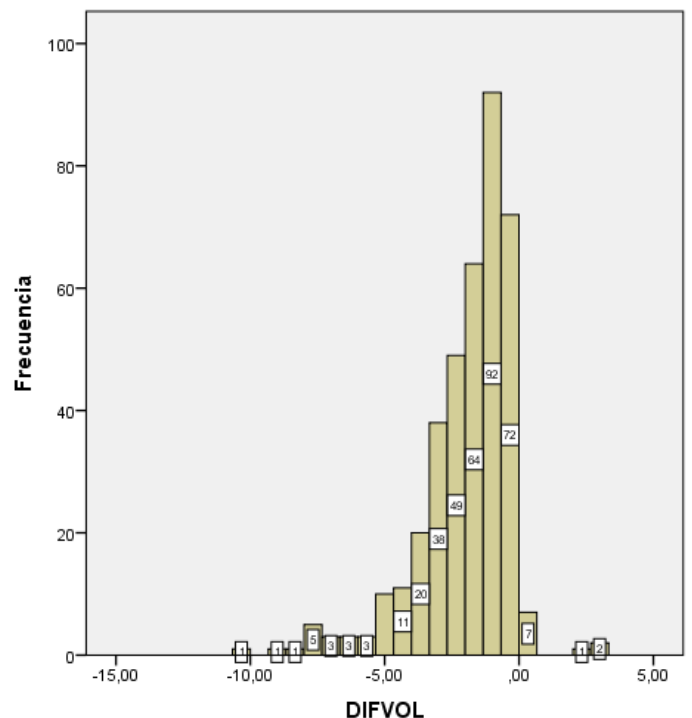


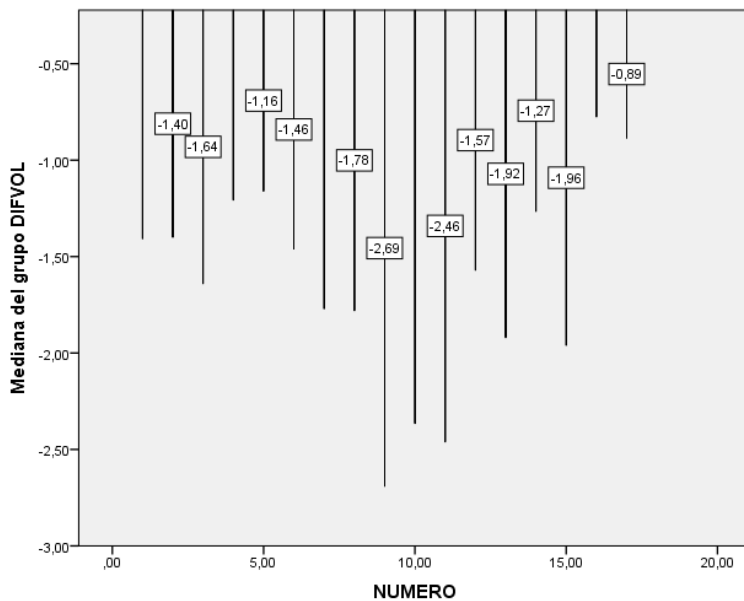
Tabla 51: correlación entre grosor y volumen macular centrales basales.

Este análisis responde al quinto objetivo secundario de esta tesis, determinar si existe correlación entre el volumen macular y el grosor macular previo a la inyección.

- *Una de las características diferenciales de este estudio es el análisis del cambio del volumen macular central tras los implantes, ya que **desde nuestro conocimiento no hay estudios previos que realicen este análisis en edema macular secundario a ORV**. El estudio de Escobar-Barranco y cols³³¹ el volumen macular central disminuía tras el implante en pacientes con edema macular secundario a diabetes en la misma línea que nuestro estudio lo observa en pacientes con edema macular secundario a ORV. Es importante remarcar la correlación existente entre el grosor y volumen macular centrales en la revisión basal ya que indica una asociación entre el grosor y el volumen macular central del escan tomográfico. Más aún, nuestro estudio sugiere la importancia de considerar el volumen como un factor predictivo de los cambios anatómicos y funcionales.*

El volumen macular central mejoró significativamente desde la basal al disminuir de una mediana (RIC) de 10,44 (1,42) mm³ a 8,64 (1,33) mm³, con una mediana de descenso de 1,48 (1,89) mm³. En la tabla 5244 se dibujan el número de inyecciones que generan una determinada diferencia en el volumen macular central tras la inyección. Solo tras el 2,60% de los implantes se observa empeoramiento del volumen macular central.





En la tabla 53 se representa la mediana de la mejora del volumen macular central en función del número de inyecciones realizadas y tampoco se observa un patrón de pérdida de eficacia según aumenta el número de inyecciones.

Se consiguió una reducción de $\geq 15\%$ del volumen macular central tras 44.17% de las inyecciones. La Tabla 54 muestra las siete variables que se asocian significativamente con esta mejoría:

Variable	Significación	Exp (B)	CI 95% para Exp (B)	
			Inferior	Superior
AV ≤ 60 letras ETDRS	$<0,001$	2,412	1,561	3,726
GMC $\geq 400 \mu\text{m}$	$<0,001$	11,471	6,459	20,371
VMC $\geq 12\text{mm}^3$	$<0,001$	10,284	5,221	20,258
OVCR	0,001	2,074	1,343	3,202
PSEUDOFÁQUICO	$<0,001$	2,182	1,444	3,299
DNS	$<0,001$	2,888	1,862	4,480
PHR	0,002	2,010	1,287	3,141

Tabla 54. Factores predictores de conseguir mejoría de $\geq 15\%$ del volumen macular central tras los implantes. GMC, grosor macular central; VMC, volumen macular central; DNS, desprendimiento neurosensorial; PHR, puntos hiperreflectivos.

De las siete variables encontradas en este análisis de regresión, cinco son compartidas con la mejora del grosor macular y hay otras dos (presencia de puntos hiperreflectivos y estar operado de cataratas) diferentes.

Este análisis responde al cuarto objetivo secundario de esta tesis, determinar que variables influyen en la mejora del volumen macular central igual o mayor de un 15% con respecto a la situación previa a cada inyección.

Durante el seguimiento, los oftalmólogos realizaron fotocoagulación laser en rejilla debido a una mejoría incompleta del edema macular en 9 ojos, e inyección de anti-VEGF en 28 ojos (12 debido a un episodio de HTO >de 25 mmHg y 16 debido a resolución incompleta del edema macular).

Con estos datos, este estudio responde al objetivo número tres, determinar la efectividad a corto plazo de los implantes intravítreos de dexametasona en edema macular secundario a ORV

d.2. Análisis de seguridad tras cada inyección

Los datos sobre los efectos adversos fueron extraídos de las historias electrónicas de los pacientes.

- Como ya hemos comentado previamente, no hubo ningún fallecimiento ni ningún efecto adverso serio relacionado con los implantes. Un paciente desarrolló una endoftalmitis infecciosa tras la cuarta inyección y un paciente una catarata traumática debido a una inadecuada inyección durante la curva de aprendizaje y requirió intervención. Entre los 78 pacientes fáquicos al inicio, 25 (32,05%) fueron intervenidos de catarata durante el periodo del estudio. La media de edad durante la cirugía de catarata fue de 68,63 años, y el procedimiento fue realizado tras una media de 3,72 inyecciones de implantes de dexametasona y no se reportaron complicaciones.

- Al inicio, todos los pacientes incluidos aquellos con glaucoma preexistente, tuvieron una $PIO \leq 23$ mmHg.

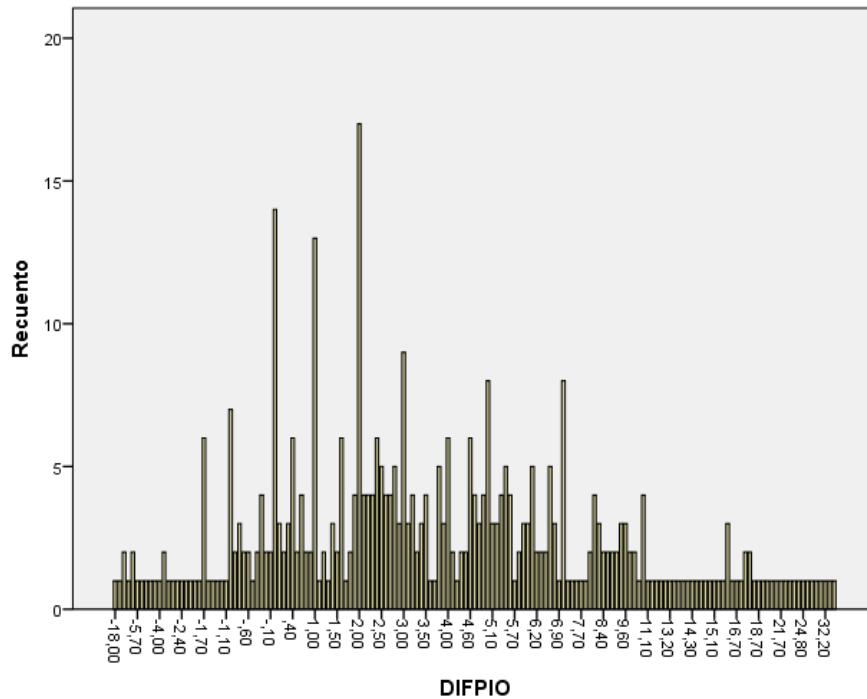


Tabla 55: recuento de diferencias de presión entre la basal y la postinyección

Se observaron un total de 69 episodios de HTO en 45 pacientes (34,23%), 11 de ellos (15,94%) tuvieron una $PIO \geq 35$ mmHg y 19 (27,53%) se dieron en pacientes con glaucoma. Ocho de los 14 pacientes con glaucoma (57,14%) tuvieron por lo menos un episodio de HTO. Tras 56 implantes (13,65%), el incremento de la PIO con respecto a la basal fue ≥ 10 mmHg.

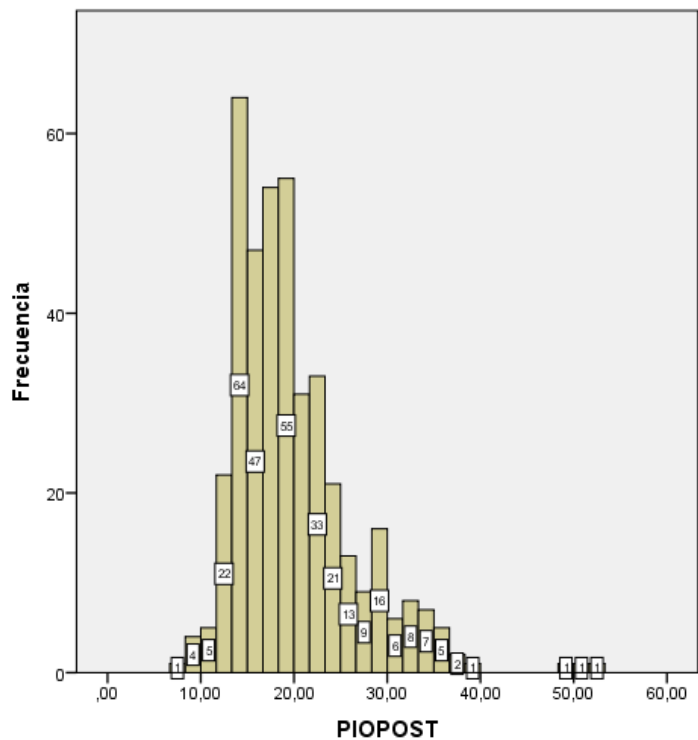


Tabla 56: Número de inyecciones que presentan

una PIO determinada en la medición postoperatoria.

La PIO basal se correlaciona de forma débil con la PIO postinyección (correlación de Spearman = 0,416, $P < 0,001$), tabla 57:

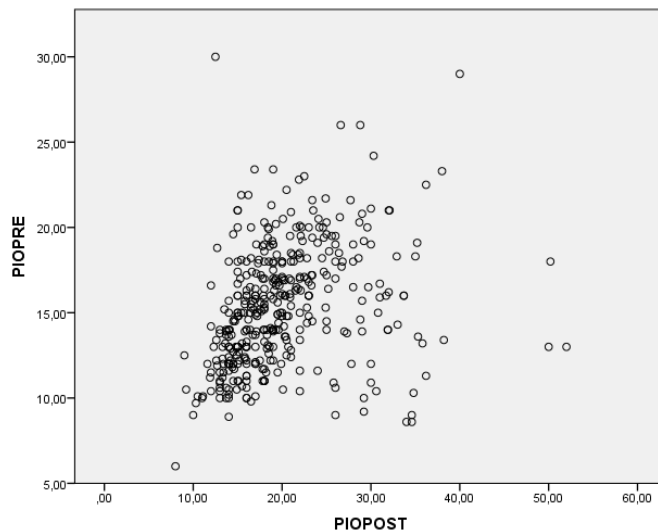


Tabla 57:
correlación entre la PIO basal y la postinyección

Se realizó

análisis de regresión logística para saber qué factores predecían la aparición de un incremento de PIO ≥ 10 mmHg y se presentan en la tabla 58:

Variable	Significación	Exp (B)	CI 95% para Exp (B)	
			Inferior	Superior
Edad < 50 años	<0,001	5,045	1,933	13,173
Edad >80 años	0,047	2,140	1,011	4,532
HTO previa	0,003	2,724	1,4	5,301
Tratamiento tópico previo	0,001	3,173	1,648	6,11
VMC ≥ 12 mm³	0,029	1,915	1,071	3,715
DNS	0,004	2,334	1,311	4,156

Tabla 58. Factores predictores de aumentar la PIO ≥ 10 mmHg. DNS, desprendimiento neurosensorial; HTO, hipertensión ocular; VMC; volumen macular central

Se realizó análisis similar para determinar los factores que se relacionan con la presencia de una PIO ≥ 25 tras cada inyección:

Variable	Significación	Exp (B)	CI 95% para Exp (B)	
			Inferior	Superior
Edad mayor 50 años	0,001	4,490	1,831	11,008
Edad mayor 80 años	0,009	2,472	1,25	4,887
OVCR	0,028	1,766	1,063	2,935
Fáquico	<0,001	2,718	1,581	4,672
HTO previa	0,008	2,288	1,239	4,226
Tratamiento tópico previo	<0,001	2,654	1,465	4,807
Volumen >12 mm ³	0,005	2,221	1,276	3,868
DNS	0,001	2,297	1,376	3,836
No PHR	0,043	1,712	1,018	2,879

Tabla 59: Factores predictores de PIO ≥ 25 mmHg tras la inyección. . DNS, desprendimiento neurosensorial; HTO, hipertensión ocular; OVCR, Oclusión de vena central de la retina; PHR, puntos hiperreflectivos.

Y también para una PIO ≥ 35 mmHg, tabla 52:

Variable	Sig	Exp (B)	CI 95% para Exp (B)	
			Superior	Inferior
HTO previa	<0,001	9,685	2,748	34,141
Tratamiento tópico previo	0,001	11,156	2,809	44,304

Tabla 60: Factores predictores de PIO ≥ 35 mmHg tras la inyección. HTO, hipertensión ocular.

El estudio SAFODEX-2³⁴⁹ encontraron factores de riesgo para presentar HTO en la edad joven y glaucoma previo como en nuestro estudio, además del sexo masculino y la causa del edema macular uveítis y ORV. Y no encontraron relación con el número de inyecciones

Al final del seguimiento, el 35,13% de los pacientes usaban tratamiento tópico antiglaucomatoso. Ningún paciente requirió tratamiento laser o cirugía incisional de glaucoma durante el periodo del estudio.

Con estos datos, este estudio responde al objetivo número uno, determinar la seguridad a corto plazo.

e) LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se han observado las siguientes limitaciones:

.- Se trata de un estudio no intervencionista ambispectivo, con gran componente retrospectivo, por lo que limita la capacidad de extrapolar los resultados obtenidos.

.- Es un estudio que se realiza con pacientes de la UGC de Oftalmología de la OSI Araba de Vitoria en la que trabajan diferentes oftalmólogos con diferentes criterios de seguimiento y tratamiento de la patología.

.- Debido a que no existe un protocolo estricto de tratamiento, los retratamientos con el mismo fármaco o con otros y el tiempo del retratamiento queda a criterio del oftalmólogo generando amplitud de posibilidades, por lo que no podemos comparar directamente los datos obtenidos en este estudio con los de ensayos clínicos o estudios de práctica clínica real previos.

.- El número de pacientes y el número de inyecciones aun siendo altos y comparables con los de otros estudios publicados, pueden ser mejorados con estudios multicéntricos más amplios.

A pesar de las limitaciones este estudio representa una contribución importante de vida real en el tratamiento del edema macular secundario a ORV con implantes intravítreos de dexametasona que aporta datos de eficacia y

seguridad a corto plazo. Las mejorías anatómicas y funcionales comunicadas en nuestro estudio parecen consistentes con las publicadas previamente. Este estudio identifica nuevos predictores potenciales de respuesta anatómica y funcional, principalmente el volumen macular central mayor de 12 mm³. Este estudio este estudio remarca la importancia de los datos de vida real para identificar aquellos subgrupos de pacientes con una mayor oportunidad de éxito terapéutico con los implantes intravítreos de dexametasona.

B. PROPUESTAS DE FUTURO

1.-En los últimos años los estudios de práctica clínica están adquiriendo gran relevancia debido a su mayor facilidad de realización, a que incluye a más pacientes y es más barato que los ensayos clínicos aleatorizados. Por ello, se está generalizando el uso de registros de datos de diferentes patologías³⁵⁸. En estos registros se están incluyendo los datos clínicos de los pacientes en cada una de las visitas realizadas. A las mediciones de los resultados obtenidos con estos datos se les llama en inglés "Clinical reported outcome measurement" (CROM) y para recogerlos se han estandarizado los datos mínimos necesarios^{359,360}. Con estos datos podemos valorar la efectividad del tratamiento realizado. Estos registros asocian un cuestionario de calidad de vida percibida por el paciente tras o durante el proceso asistencial. A la medición de los resultados reportados por el paciente se les llama en inglés "Patient reported outcome measurement" (PROM)³⁶¹⁻³⁶⁴. Con estas mediciones podemos correlacionar y comparar los resultados funcionales u anatómicos obtenidos con la percepción del paciente. Y, por último, algunos registros están recogiendo también la percepción del paciente durante el proceso asistencial, que piensan sobre todo el proceso (por ejemplo, sobre demoras, trato recibido, tiempos de estancia hospitalaria, entre otras cuestiones). A la medición de la experiencia del paciente se le denomina "Patient reported Experience measurement" (PREM)³⁶⁵. Debemos incluir la opinión del paciente en el proceso asistencial.

Con estas mediciones, se debe trabajar con un registro multicéntrico que permita la recogida masiva de datos de pacientes con oclusiones vasculares. En los Estados Unidos de América existe la red IRIS de registro de datos (Intelligent Research In Sight) promovida por la Academia Americana de Oftalmología³⁶⁶⁻³⁶⁸. Este registro permite al oftalmólogo evaluar sus patrones de práctica y mejorar su calidad asistencial, comparar sus resultados con los de otros compañeros, demostrar a los pagadores su calidad asistencial, y participar en estudios de investigación. De esta manera, en Octubre de este año han publicado un estudio epidemiológico sobre las oclusiones retinianas estudiando una población de 1.251.476 pacientes³⁶⁶.

El Save Sight Institute de Sidney (Australia) ha desarrollado un registro de patología macular denominado "Fighth Retinal Blindness! Project"³⁶⁹ donde se recogen los CROM y PROM de pacientes con degeneración macular asociada a la edad, edema macular diabético, membranas neovasculares de otros orígenes y oclusiones venosas retinianas. Recientemente han publicado sus conclusiones en dos estudios comparativos. Comparan³⁷⁰ los resultados obtenidos a doce meses en pacientes tratados con ranibizumab o aflibercept en OVCR y observan que los dos tratamientos son eficaces, pero encuentran diferencias a favor de aflibercept en varios conceptos:

.- mayor ganancia media de AV +16,6 (12,9, 20,4) letras para aflibercept versus +9,8 (5,5, 14,1) letras para ranibizumab (p = 0,001).

.- mayor cambio medio en el grosor macular central: -304 (-276, -333) μm aflibercept versus -252 (-220, -282) μm ranibizumab (p < 0,001).

.- ambos grupos tuvieron una mediana (RIC) de 7 (5, 9) inyecciones y 10 (8,13) visitas.

.- los edemas maculares de los pacientes tratados con aflibercept se inactivaron antes (p = 0,02).

.- el cambio de medicación ocurrió más frecuentemente en pacientes con ranibizumab (26 ojos, 21%) que con aflibercept (9 ojos, 5%) (p < 0,001).

Y presentan estudio similar en las oclusiones de rama³⁷¹, donde encuentran que ambos tratamientos son efectivos, pero con algunas ventajas para aflibercept:

.- mayor cambio medio en el grosor macular central: -170 (-153 a -187) μm aflibercept versus -147 (-130, -164) μm ranibizumab ($p = 0,001$).

.- los primeros grados de inactividad ocurren antes con aflibercept ($p=0,01$)

.- el cambio de medicación fue más frecuente con ranibizumab (37 ojos, 23%) que con aflibercept (17 ojos, 11%).

Esta plataforma Web ha sido introducida en España por el Dr. Javier Zarranz-Ventura en más de 50 hospitales, y que acaba de presentar su primer reporte sobre la creación de una base de datos a través de una página web para recoger resultados en pacientes con degeneración macular asociada a la edad y los resultados visuales alcanzados³⁷².

En esta plataforma está establecido un set mínimo de datos clínicos que hay que recoger de forma fácil y con una interfaz amigable que podemos observar en las figuras 51 a 54.

Figura 51. Certificado de participación en el registro Fight Retinal Blindness.



Figura 52. Inserción de nuevo paciente en la base de datos.

Los datos generales de los pacientes son pocos facilitando su realización: edad, sexo, fecha de nacimiento, fumador o no, y presencia concomitante de diabetes mellitus y/o hipertensión arterial.

En la figura 53 se observan los datos que hay que introducir en la visita basal: ojo a incluir en el registro, condiciones oculares asociadas, tratamiento previo realizado, resultado de la angiografía si se ha realizado, presencia de hipertensión ocular y los datos de la exploración basal, agudeza visual y en que escala se introduce, presión intraocular, grosor macular central, presencia de edema macular. Si se realiza el tratamiento en el momento y si existen complicaciones asociadas a la ORV. Además, se pueden registrar los datos del ojo adelfo. Además, se puede observar en la parte inferior de la imagen una gráfica de la evolución de las visitas realizadas.

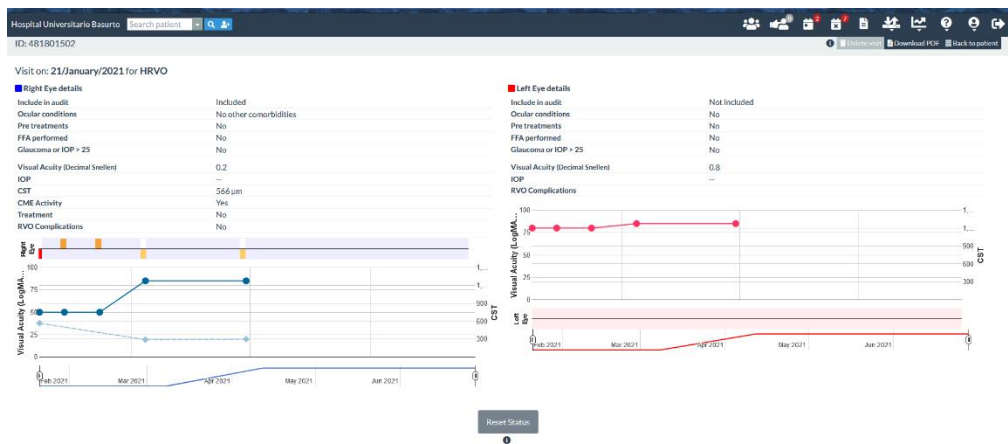


Figura 53: introducción de datos basales

AVAILABLE AUDITS: BRVO

QUESTIONNAIRES - THERE ARE NO QUESTIONNAIRE RESPONSES RECORDED FOR THE PATIENT

BASELINES						RIGHT EYE						LEFT EYE					
Date	VA	IOP	CST	CME	Treatment	VA	IOP	CST	CSME	Treatment	VA	IOP	CST	CSME	Treatment	Updated By	
06/09/2013 (Final)	74	17	311µm			--	--	--	--		--	--	--	--		Dr GARAY-ARAMBURU (13/11/2018)	
FOLLOW-UPS						RIGHT EYE						LEFT EYE					
Date	VA	IOP	CST	CME	Treatment	VA	IOP	CST	CSME	Treatment	VA	IOP	CST	CSME	Treatment	Updated By	
29/05/2015 (Final)	74	336	270µm			--	--	--	--		--	--	--	--		Dr GARAY-ARAMBURU (13/11/2018)	
04/06/2015 (Final)	74	--	--		Ozurdex	--	--	--	--		--	--	--	--		Dr GARAY-ARAMBURU (13/11/2018)	
07/07/2015 (Final)	77	17	278µm			--	--	--	--		--	--	--	--		Dr GARAY-ARAMBURU (13/11/2018)	
15/09/2015 (Final)	70	18	359µm		Ozurdex	--	--	--	--		--	--	--	--		Dr GARAY-ARAMBURU (13/11/2018)	
17/11/2015 (Final)	75	18	246µm			--	--	--	--		--	--	--	--		Dr GARAY-ARAMBURU (13/11/2018)	
19/01/2016 (Final)	74	17	389µm		Ozurdex	--	--	--	--		--	--	--	--		Dr GARAY-ARAMBURU (13/11/2018)	
16/03/2016 (Final)	78	18	268µm			--	--	--	--		--	--	--	--		Dr GARAY-ARAMBURU (13/11/2018)	
11/05/2016 (Final)	72	21	306µm		Ozurdex	--	--	--	--		--	--	--	--		Dr GARAY-ARAMBURU (13/11/2018)	
13/07/2016 (Final)	68	30	270µm		Laser prp / sectoral prp	--	--	--	--		--	--	--	--		Dr GARAY-ARAMBURU (13/11/2018)	
13/09/2016 (Final)	20	12	278µm			--	--	--	--		--	--	--	--		Dr GARAY-ARAMBURU (13/11/2018)	
22/12/2016 (Final)	44	--	337µm			--	--	--	--		--	--	--	--		Dr GARAY-ARAMBURU (13/11/2018)	
29/12/2016 (Final)	44	--	--		Ozurdex	--	--	--	--		--	--	--	--		Dr GARAY-ARAMBURU (13/11/2018)	

Follow-ups: Displaying 13 - 24 of 31 in total

Figura 54 resumen de los registros de un paciente.

Y en la figura 54 observamos la gráfica resumen de las visitas realizadas por el paciente con los datos de agudeza visual, PIO, grosor macular central, actividad del edema macular y tratamiento realizado, así como los datos del ojo adelfo en caso de que se hayan introducido, persona que recoge los datos y situación de los datos (provisional o definitivos).

El programa puede dar información sobre los datos recogidos (figura 55) y compararlos con la cohorte española introducida o con la de todo el mundo.

Hospital Universitario Basurto

RVO (Visits from 2016 to 2021 for Dr GARAY-ARAMBURU)

Practico(s): Unidad de Gestión Clínica de Oftalmología, Hospital de Tránsito (PV)

Compare to: Only Spain All available cohort

Treatment outcomes	2016		2017		2018		2019		2020		2021	
	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs
Patients Treated	2	7.3	2	6.9	2	7.6	1	7.6	0	6.7	0	6.9
Eyes Treated	2	7.6	2	7.1	2	7.6	1	7.6	0	6.8	0	7.5
Eyes Starting Treatment	1	2.7	1	3.1	0	3.8	0	3.2	0	3.0	0	1.7
Visits Total	14	56.7	10	52.8	13	53.1	4	50.4	0	35.1	0	29.9
Injections Total	0	20.1	0	19.3	3	21.5	0	23.5	0	18.2	0	18.5
Visits with injections (%)	0.0%	34.3%	0.0%	36.0%	23.1%	40.5%	0.0%	46.5%	0.0%	51.6%	0.0%	61.8%
Interventions	2016		2017		2018		2019		2020		2021	
	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs	Me	Other DRs
Anti-weg - avastin	0	2.3	0	1.6	0	2.5	0	3.5	0	4.0	0	2.6
Anti-weg - eyes	0	12.0	0	11.2	0	10.6	0	10.3	0	6.0	0	7.5
Anti-weg - locosts	0	3.9	0	6.6	3	8.4	0	9.7	0	6.1	0	6.4
Anti-weg - 20v/40v (1.25mg and 2.00mg)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Laser prp / sectoral prp	1	0.9	0	0.9	0	1.0	0	0.9	0	0.2	0	0.1
Laser induced choroidal neovascularization	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sub-threshold laser	0	0.0	0	0.0	0	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Steroid (Triamcinolone and Durolone)	5	3.7	3	4.3	2	4.1	1	3.3	0	3.0	0	3.0
Adverse events for the period: 2016 to 2021							My patients		Other doctors' patients			
Infectious endophthalmitis							0.00%		0.00%			
Non-infectious endophthalmitis							0.00%		0.00%			
Outcomes for eyes completing 12 months of Treatment												
	2016		2017		2018		2019		2020			
Eyes	1	1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Mean injections	1	0.0(4.3)	--	-(5.3)	--	-(5.4)	--	-(5.4)	--	-(6.1)	--	--
Eyes without visit after 8 months	1	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

12 months mean VA change from Baseline

Figura 55. Informe de resultados introducidos y comparativa con la cohorte española.

Y presenta una pantalla para la recogida del cuestionario sobre calidad visual. Para esto utiliza el cuestionario Impact Visual Impairment³⁷³ o su versión reducida³⁷⁴ y recomienda que se realice solo con pacientes naïve y dentro de los siete primeros días de la visita basal y posteriormente con una periodicidad anual. En la actualidad esta traducido y validado al castellano,

catalán, gallego y euskera tras una colaboración del Singapore Eye Research Institute, la Sociedad Española de Retina y Vitreo y Novartis en la que han participado el Hospital Doce de Octubre de Madrid, Vall d'Hebron de Barcelona, el Complejo Hospitalario Universidad de Santiago de Compostela, y la OSI Bilbao Basurto y esperamos que se pueda utilizar con normalidad en los próximos meses.

Las ventajas que los registros aportan son variadas: facilidad en la recolecta de elevado número de pacientes, conocer epidemiología de los pacientes por patología, conocer resultados anatómicos y funcionales, correlacionar resultado anatómicos con funcionales, correlacionar CROM con PROM, realizar estudios de investigación, comparar resultados obtenidos entre diferentes centros, comparar resultados entre diferentes fármacos, búsqueda de nichos de tratamiento, facilitar las decisiones terapéuticas, establecer algoritmos de tratamiento, establecer grupos/comunidades de trabajo para la mejora continua , y establecer guías de práctica clínica entre otras.

Los inconvenientes que presentan también son variados: necesidad de extracción de datos de forma manual lo que implica mayor trabajo, necesidad de implicar a los oftalmólogos en esta recogida, cambio cultural de los profesionales, necesidad de introducir los datos en una plataforma externa, necesidad de pasar un consentimiento informado específico al paciente.

Pero las ventajas resultan mayores que los inconvenientes, por lo que se convierte en una actividad a realizar si queremos progresar en el conocimiento de las patologías que tratamos.

Para obviar la necesidad de introducir los datos en la historia electrónica del hospital, y en la plataforma, el programa permite la introducción de datos de forma masiva desde un Excel. Esto requiere la adecuación de las columnas del Excel generado a partir de los datos introducidos en la historia de nuestro hospital para que el volcado encaje con la base de datos de la plataforma. Así, podemos establecer un formulario de

registro de datos dentro de la historia clínica electrónica de nuestro hospital y facilitar el trabajo.

Figura 56. Registro de tratamiento intravítreo de la historia clínica electrónica de Osakidetza (Osabide Global).

Que permita revisar con un solo clicado de ratón la evolución de las últimas visitas de forma retrospectiva. De manera que cada H que aparece en la figura 56 despliega una ventana (figura 57) en la que se observa la fecha del dato, el valor del dato por cada fecha y el usuario que registrar el dato, facilitando el seguimiento del paciente.

Fecha Dato	Valor	Tipo de Dato	Usuario
09/01/2019 8:57	0,16	Clinico	ALDAZABAL ECHEVESTE, MAIALEN
06/03/2019 8:54	0,16	Clinico	YUNES ABUMOHOR, TOMAS FEDERICO
06/03/2019 8:55	0,16	Clinico	YUNES ABUMOHOR, TOMAS FEDERICO
15/05/2019 8:58	0,16	Clinico	ETCHEVERRY SAAVEDRA, JAVIER MARTIN
15/05/2019 9:43	0,16	Clinico	ETCHEVERRY SAAVEDRA, JAVIER MARTIN

Figura 57. Despliegable del histórico

2.-El segundo punto de mejora viene de la mano del anterior, el análisis de los datos obtenidos nos tiene que facilitar el encontrar nichos de tratamiento. En la actualidad el tratamiento se basa más en el criterio del oftalmólogo que en otros criterios. Quizá sea debido a que no están claros cuales son esos otros criterios. El estudio epidemiológico y de resultados a gran escala nos debería reportar una clasificación de pacientes

respondedores a determinado tratamiento y establecer un árbol de decisión y tratamiento.

3.-Desarrollo de nuevas líneas de investigación:

En la actualidad las oclusiones venosas retinianas no tienen tratamiento. Solo tratamos los secundarios ocasionados en el ojo: edema macular y la proliferación vascular.

Duración del fármaco: la mayor parte de los fármacos actuales requieren tratamientos consecutivos y continuos. Deben buscarse nuevos fármacos con duraciones más prolongadas o tratamientos definitivos. Puede ser que al no estar completamente aclarado el mecanismo fisiopatológico de la oclusión venosa y de la formación del edema macular y de los neovasos, no este claro el mecanismo de abordaje de esta patología. Hay que buscar alternativas para que los pacientes y sus acompañantes acudan lo menos posible al hospital a recibir el tratamiento.

Vías alternativas de tratamiento: los tratamientos actuales y los que vayan a comercializarse en los próximos años son por vía intravítrea. Hay que buscar vías alternativas de tratamiento para evitar la incomodidad que supone al paciente la inyección intravítrea y sus efectos adversos.

El desarrollo de nuevos fármacos debe facilitar la gestión del proceso asistencial.

La utilización de la inteligencia artificial en los procesos asistenciales facilita el diagnóstico, permite la asociación de parámetros demográficos o clínicos, optimizar las imágenes tomográficas eliminando el ruido de las imágenes, predice resultados clínicos con imágenes tomográficas o los resultados de la terapia intravítrea³⁷⁵ y facilitará la toma de decisión por parte del especialista basándose en la evidencia de cada momento.

4.- Establecer comunidades de trabajo: participar en grupos de trabajo con intereses comunes y de diferentes lugares, incrementa el número de pacientes incluidos en los estudios, facilita el análisis de resultados, encuentra biomarcadores con más facilidad (asociaciones entre datos clínicos o de imágenes con resultados), genera guías de práctica clínica,

facilita la investigación y la comunicación de resultados, permite igualar los resultados clínicos conseguidos por el mejor centro asistencial y mejorar el proceso asistencial de forma constante.

5.- Implantar el acto único en la asistencia de la patología macular. Como consecuencia del establecimiento de un grupo de trabajo liderado por el Dr. Maximiliano Abraldes, recientemente hemos publicado los documentos "Unidad de Terapia Intravítrea. Documento ejecutivo"³¹, "Unidad de Terapia Intravítrea. Documento de consenso"³², "Unidad de Terapia Intravítrea. Estándares de calidad asistencial"³³ y "Estándares de calidad de las Unidades de Terapia Intravítrea"³⁴ avalados por las sociedades Española de Oftalmología, Española de Retina y Vitreo, de Calidad Asistencial y de Directivos de Salud y patrocinado por Novartis. "Los objetivos de este proyecto son la mejora de la práctica clínica en el ámbito de la terapia intravítrea, la búsqueda de la mejor forma de organización posible para asegurar los mejores resultados en salud a los pacientes susceptibles de recibir estas terapias y el análisis de los procesos necesarios para garantizar la mayor eficiencia de esta organización, como medio para obtener el mayor valor de estos tratamientos y hacerlos accesibles a toda la población susceptible. Para ello, el proyecto profundiza en cómo debería configurarse una Unidad de Terapia Intravítrea, y las mejoras que la creación de estas unidades aportaría a los pacientes, el sistema sanitario, sus profesionales y la sociedad en general"³¹. Las ventajas que presenta el acto único son las siguientes:

- "La terapia intravítrea consiste en un tratamiento hospitalario continuado. Los buenos resultados se consiguen con una aplicación estricta de las pautas de tratamiento. Si no se trata adecuadamente (infratratamiento) o no se respetan los intervalos de tratamiento, los resultados visuales no son los esperados. Mal tratamiento implica un gasto inadecuado con repercusiones negativas e irreversibles en la función visual de los pacientes.

- En una Unidad de terapia intravítrea se programa la actividad de forma independiente al quirófano convencional, permitiendo mayor flexibilización y adecuación tanto para los pacientes como para los profesionales. Por ello es menos probable que se produzcan demoras o cancelaciones.

- Las citas pueden programarse de forma que permitan a los pacientes y a sus cuidadores compaginar el tratamiento con sus actividades laborales o domésticas.

- Mejora la adherencia al seguimiento, monitorización y tratamiento por parte del paciente, mejorando los resultados.

- Permite la realización de las pruebas complementarias, la consulta de oftalmología y el tratamiento en el mismo día, disminuyendo la cantidad de veces que el paciente debe trasladarse al hospital, lo que reduce la carga económica tanto para el paciente y su familia como para el sistema.

- Este modelo de atención propicia un uso más eficiente de los recursos, así como una reducción de las listas de espera y los tiempos de demora para otros procedimientos.

- Modelo de acto único, que permite el uso más eficiente de los recursos.³¹

En el documento de estándares de calidad ³³, "se complementa esa perspectiva y se presenta un conjunto de estándares que sirven de base para la certificación de los diferentes niveles de calidad con la que los pacientes pueden ser atendidos en las Unidades de Terapia Intravítrea".

6.- Asociar los datos clínicos a la contabilidad: análisis coste-efectividad y coste-utilidad. Existen diferentes publicaciones internacionales que realizan estudios de coste efectividad en el tratamiento del edema macular secundario a las ORV³⁷⁶⁻³⁷⁹:

- Smiddy en 2011³⁷⁶ realizó un análisis de los ensayos clínicos publicados con láser, inyecciones intravítreas de corticoides y antiVEGF y con la vitrectomía. Los resultados que obtuvo en el análisis fueron:

- líneas ganadas en ORVR entre 0,74 y 4,92 y en OVCR entre 1,2 y 3,75,
- coste por línea ganada para ORVR entre 494 y 13039 dólares y en OVCR entre 704 y 7611 dólares,
- coste de línea por año para ORVR de 25 a 754 dólares y de OVCR entre 45 y 473 dólares,
- y coste de años de vida ajustados por calidad (AVA.C.) entre 824 y 25566 dólares

- Laouri y cols³⁸⁰ en el 2011 realizaron una revisión bibliográfica a propósito de la carga que suponían y que iban a suponer los tratamientos anti-VEGF y los implantes de dexametasona intravitreos en el cuidado de la patología macular. Concluían diciendo que una mejor comprensión del impacto económico y social de la ORV ayudará a los tomadores de decisiones a evaluar las intervenciones médicas emergentes para esta enfermedad que amenaza la visión.
- Pennington y cols en abril del 21³⁷⁷ han publicado un estudio de costes y AVA.C.s utilizando el estudio LEAVO²⁴⁶ durante 100 semanas en OVCR y han observado:
 - Bevacizumab es la intervención más barata seguida de ranibizumab y aflibercept (bevacizumab: £6.292, ranibizumab: £13.014, aflibercept: £14.328) y en un modelo a largo plazo (bevacizumab: £18.353, ranibizumab: £30.226, aflibercept: £35.026).
 - Los tres fármacos generaron similar AVA.C.s en ambos análisis.
 - Bevacizumab resulta siempre la intervención más coste-efectiva, en el campo de £30.000 por AVA.C..
- Thom y cols³⁷⁸ desarrollaron un modelo multinomial y un modelo comparativo Bayesiano indirecto para resultados multinomiales para comparar los resultados obtenidos con ranibizumab y el implante intravitreo de dexametasona y observaron que:
 - El modelo multinomial ajustaba correctamente con los resultados observados.
 - Con el modelo Bayesiano de comparación indirecta, las probabilidades de alcanzar ≥ 20 letras, con intervalos de credibilidad de 95%, al mes 1 en pacientes con ORVR fue de 0,191 (0,130, 0,261) con ranibizumab y de 0,093 (0,027, 0,213) con dexametasona. En pacientes con OVCR, las probabilidades fueron de 0,133 (0,082, 0,195) (ranibizumab) y 0,063 (0,016, 0,153) (dexametasona). Las probabilidades de ganar ≥ 10 letras en ORVR fueron 0,500

(0,365, 0,650) Vs 0,459 (0,248, 0,724) y en OVCR 0,459 (0,332, 0,602) Vs 0,498 (0,263, 0,791) para ranibizumab y dexametasona respectivamente.

- La comparación también favoreció a ranibizumab en el mes 6 aunque los cambios de fármaco después de los tres meses pudieron genera algún sesgo.
- Rani y Das³⁷⁹ comentan que tras los resultados del estudio LEAVO²⁴⁶ hay que tener en cuenta el coste de los fármacos y que debemos consultarlo con el paciente a la hora de iniciar un tratamiento.

Existen dos publicaciones españolas que aportan información sobre la situación española:

- Lozano y cols³⁸¹ realizan un estudio para analizar el coste-efectividad del implante de dexametasona en edema macular donde el 16,3 % (14 pacientes) presentaban OVCR y 32,5% (28 pacientes) ORVR
 - Los estudios de eficacia no diferían con los publicados previamente
 - Y para los estudios de coste utilizaron los siguientes valores (tabla 61):

Coste exploraciones	
Examen oftalmológico	55 euros
Angiografía fluoresceínica	190 euros
OCT	35 euros
Inyección intravítrea	140 euros
Ozurdex	988 euros
TOTAL	1.413 euros

- Y el coste anual por línea de AV ganada en OVCR, ORVR con las terapias disponibles fue de (tabla 62)

	Trata mientos	Vistas	OCT	AGF	Coste euros	Línea AV ganada	Euros línea ganada	por AV
ORVR								
Bevacizumab	4,3	5	5	0	1.806	4,92	367	
Triamcinolona	2,2	3	4	0	1.176	1,4	840	
Laser	1,43	3	4	1	1.257	1,1	1.142	
Ozurdex	2	10	8	1	3.286	1,53	1.428	
Ranibizumab	11,4	13	13	0	21.313	2,2	9.687	
OVCR								
Triamcinolona	2,1	3	4	0	1.140	2,18	522	
Bevacizumab	8,1	9	9	0	3.275	3,75	873	
Ozurdex	2	10	8	1	4.718	2,3	2.051	
Ranibizumab	8,7	5	5	0	15.944	2,82	5.653	

- El estudio muestra el menor coste en dos fármacos que no están autorizados en España para su uso en el edema macular secundario a ORV; de los autorizados, el más coste-efectivo resulta el implante de dexametasona tanto para las ORVR como para las OVCR.
- El estudio, por ser del año 2015, no incluye el aflibercept y tampoco tiene en cuenta el coste de las jeringas precargadas. Por lo que podría ser interesante actualizarlo.
- Abraldes y cols³⁸² realizaron un análisis de los costes asociados al manejo y morbilidad del edema macular diabético y el edema macular secundario a oclusión venosa de la retina. Extrayendo los pacientes con ORVR observaron en 193 pacientes que:
 - El coste de diagnóstico fue de 1.856 euros (mayores que en el edema macular diabético, $p>0,001$) y los costes médicos agregados de 4.639 euros (menores que en el edema macular diabético, $p<0,001$).

- El coste por incapacidad laboral permanente fue de 1.052 euros (menor que el edema macular diabético; $p < 0,05$).

Concluyen el estudio con reflexiones importante "Los pacientes afectos de edema macular presentan un significativo deterioro en su calidad de vida³⁸³. Solo por este motivo está justificada la provisión de recursos en investigación y manejo de estos pacientes. Pero este planteamiento no tiene que suponer, de forma ineludible, una carga inadmisibles para la sociedad. Tal como demostró un estudio australiano, el retorno de cada dólar invertido en prevención y cuidado de las enfermedades oculares era de 5 dólares"³⁸⁴.

- Lin y cols³⁸⁵ realizaron un análisis de coste utilidad de los tres antiVEGF en el tratamiento de las OVCR usando los resultados del estudio LEAVO²⁴⁶ y observaron que Bevacizumab era el de mejor coste-utilidad y que aflibercept mantiene un coste de por vida aceptable por AVA.C., mientras que tiene un coste-utilidad favorable en comparación con ranibizumab.

- Hykin y cols³⁸⁶ han publicado en junio un artículo evaluando el coste utilidad de los anti-VEGF en el tratamiento del edema macular secundario a OVCR. Y El estudio mostró que aflibercept no es inferior a ranibizumab. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que bevacizumab sea peor que ranibizumab y aflibercept por 5 letras de agudeza visual. Bevacizumab es una alternativa de tratamiento económicamente atractiva y conduciría a ahorros sustanciales de costos para el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido y otros sistemas de atención médica. Sin embargo, la incertidumbre acerca de su efectividad relativa debe discutirse exhaustivamente con los pacientes, sus representantes y financiadores antes de considerar el tratamiento.

Por lo tanto, parece que queda trabajo por realizar en el campo de los análisis de coste efectividad y coste utilidad con todos los tratamientos disponibles en la actualidad tanto a corto plazo como a largo plazo.

5. Fuentes

1. Tesis por compendio de publicaciones - Doctorado - UPV/EHU. Doctorado. Último acceso 06/02/2022. <https://www.ehu.eus/es/web/doktoregoa/tesis-dOCToral/tesis-por-compendio-de-publicaciones>
2. EURETINA Whitebook on Prevalence, Incidence and Healthcare Needs for Retinal Diseases in Europe – EURETINA. Último acceso 06/02/2022 <https://euretina.org/resource/euretina-whitebook-on-prevalence-incidence-and-healthcare-needs-for-retinal-diseases-in-europe/>
3. Retinal Vein Occlusion (RVO) Consultation Document. Último acceso 17/02/2022. https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2021/09/RVO_Guidelines_Full.pdf
4. Manejo de las Oclusiones venosas de la retina. Guia de practica clinica de la SERV. Disponible en www.serv.es, último acceso 09/01/2021
5. Pulido JS, Flaxel CJ, Adelman RA, Hyman L, Folk JC, Olsen TW. Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern® Guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):P182-P208. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.045
6. Ip. Retinal Vein Occlusion Review. *Asia-Pac J Ophthalmol*. Published online 2019. doi:10.22608/APO.2017442
7. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222. doi:10.1159/000458539
8. Ho M, Liu DTL, Lam DSC, Jonas JB. RETINAL VEIN OCCLUSIONS, FROM BASICS TO THE LATEST TREATMENT. *Retina*. 2016;36(3):432-448. doi:10.1097/IAE.0000000000000843
9. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal Vein Occlusion: Beyond the Acute Event. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(4):281-299. doi:10.1016/j.survophthal.2010.11.006
10. Arrigo A, Crepaldi A, Viganò C, et al. Real-Life Management of Central and Branch Retinal Vein Occlusion: A Seven-Year Follow-Up Study. *Thromb Haemost*. 2021;121(10):1361-1366. doi:10.1055/s-0041-1725197
11. de Salles MC, Epstein D. Real-life study of the use of anti-VEGF therapy versus dexamethasone implant for treatment of macular edema in retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(9):2653-2660. doi:10.1007/s00417-021-05146-8
12. Ang JL, Ah-Moye S, Kim LN, et al. A systematic review of real-world evidence of the management of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye*. 2020;34(10):1770-1796. doi:10.1038/s41433-020-0861-9
13. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of Retinal Vein Occlusion – Consensus Document. *Ophthalmologica*. 2011;226(1):4-28. doi:10.1159/000327391
14. FDA. Drug Approval Package: Brand Name (Generic Name) NDA #. Accessed February 6, 2022. https://www.accessdata.FDA.gov/drugsatFDA_docs/nda/2009/022315_ozurdex_toc.cfm

15. EMA. Ozurdex. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed February 6, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozurdex>
16. Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-1146.e3. doi:10.1016/j.ophtha.2010.03.032
17. Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453-2460. doi:10.1016/j.ophtha.2011.05.014
18. FICHA TECNICA OZURDEX 700 microgramos IMPLANTE INTRAVITREO EN APLICADOR. último acceso 06/02/2022. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10638001/FT_10638001.html
19. Garay-Aramburu G, Cabrerizo J. Intravitreal Injection Technique. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2654-2655.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2012.08.033
20. Cabrerizo J, Garay-Aramburu G. Re: Intravitreal dexamethasone implant fragmentation. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(4):343. doi:10.1016/j.jcjo.2013.05.023
21. Garay-Aramburu G, Gomez-Moreno A. Choroidal Detachment Due to Hypotony After Intravitreal Injection of Dexamethasone Implant. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(10):1. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.2526
22. Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno Á, Urcola JA, Diaz-de-durana-Santa-coloma E, Cabrerizo FJ, Larrauri-Arana A. 22-gauge sclerotomy architecture evaluated by anterior segment optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(2):280-281. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303801
23. Garay-Aramburu G, Gomez-Moreno A. Response #2 to Immediate Intraocular Pressure Tendency Following Intravitreal Delivery of Dexamethasone Implant; Alagöz et al. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 32:44-49, 2016. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32(6):344-345. doi:10.1089/jop.2016.0029
24. Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno Á. A 5-Year Follow-Up Study of the Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion Using Dexamethasone Intravitreal Implants. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018;34(6):436-441. doi:10.1089/jop.2017.0148
25. Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno Á, Urcola A. Short-term effectiveness prognostic factors after dexamethasone intravitreal implant in macular edema due to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. Published online July 13, 2021:112067212110325. doi:10.1177/11206721211032520
26. Adán A, Pelegrín L, Rey A, et al. DEXAMETHASONE INTRAVITREAL IMPLANT FOR TREATMENT OF UVEITIC PERSISTENT CYSTOID MACULAR EDEMA IN VITRECTOMIZED PATIENTS. *Retina*. 2013;33(7):1435-1440. doi:10.1097/IAE.0b013e31827e247b
27. Abordaje de la OVR en la práctica clínica. 2014. Edición YOU&US. ISBN 978-84-697-1209-2.

28. Alagöz N, Alagöz C, Y Imaz I, et al. Immediate Intraocular Pressure Changes Following Intravitreal Dexamethasone Implant. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32(1):44-49. doi:10.1089/jop.2015.0087
29. Urcola Carrera JA, Vila Arteaga J, Sociedad Española de Oftalmología C. *OCT de segmento anterior: glaucoma, córnea y cristalino : comunicación solicitada, 92 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, Málaga 2016.* Sociedad Española de Oftalmología; 2016.
- 30.- https://www.youtube.com/watch?v=7x8oSREf_cU, comunicación titulada "Oftalmología basada en resultados" dentro de la mesa Resultados en Salud del 37º Congreso de la SECA, Donostia 2019
- 31.- Documento ejecutivo de las Unidades de Terapia intravítrea https://serv.es/pdf/UTIV_Doc_Ejecutivo.pdf, ultimo acceso 26/11/2021.
- 32.- Documento completo de las Unidades de Terapia intravítrea https://serv.es/pdf/UTIV_Doc_Completo.pdf, ultimo acceso 26/11/2021.
- 33.- Estándares de calidad de las Unidades de Terapia intravítrea, https://serv.es/pdf/UTIV_Estandares_Calidad.pdf, último acceso 26/11/2021
- 34.- Recomendación y medidas de adaptacion de la gestión de la UTIV ante la situacion de pandemia por la COVID-19, https://serv.es/pdf/UTIV_Anexo_COVID_19.pdf, ultimo acceso 29/01/2022.
35. Liebreich R. Ophthalmoskopische Notizen. *Arch Für Ophthalmol.* 1855;1(2):333-356.
36. Jonas JB, Monés J, Glacet-Bernard A, Coscas G. Retinal Vein Occlusions. In: Coscas G, Loewenstein A, Cunha-Vaz J, Soubrane G, eds. *Developments in Ophthalmology.* Vol 58. S. Karger AG; 2017:139-167. doi:10.1159/000455278
37. Hayreh SS. Occlusion of the central retinal vessels. *Br J Ophthalmol.* 1965;49(12):626-645. doi:10.1136/bjo.49.12.626
38. Hayreh S. An experiemental study of the central retinal vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1964;84:586-595.
39. Coscas G, Dhermy P. [Retinal venous occlusions]. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol.* 1978;90:1-30.
40. Hayreh SS. Classification of Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 1983;90(5):458-474. doi:10.1016/S0161-6420(83)34530-9
41. Baseline and Early Natural History Report: The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(8):1087. doi:10.1001/archopht.1993.01090080083022
42. Clarkson JG, Chuang E, Gass D, et al. Evaluation of Grid Pattern Photocoagulation for Macular Edema in Central Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 1995;102(10):1425-1433. doi:10.1016/S0161-6420(95)30849-4
43. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology.* 1995;102(10):1434-1444.

44. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(3):201-217. doi:10.1007/BF00920022
45. Marcos de la Huerga A, López Guajardo L, Sociedad Española de Oftalmología, Congreso. *Tratamiento actualizado de las obstrucciones vasculares de la retina*. Sociedad Española de Oftalmología; 2006.
46. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol*. 1994;42(3):109-132.
47. CRVS. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1997;115(4):486-491. doi:10.1001/archophth.1997.01100150488006
48. Leber T. Die Krankheite der Netzhaut U. des Schner ven. In: Graefe-Saemisch Handbuch der Cesamten Augenheikunde. Leipzig, 1st ed., vol.5, pp. 531, 1877. Published online 1877.
49. Hayreh SS. Hemi-Central Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Clinical Features, and Natural History. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(9):1600. doi:10.1001/archophth.1980.01020040452011
50. Hayreh SS, Zimmerman MB. Hemicentral retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *Retina Phila Pa*. 2012;32(1):68-76. doi:10.1097/IAE.0b013e31821801f5
51. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health*. 2019;9(1):010427. doi:10.7189/jogh.09.010427
52. Klein R. The 15-Year Cumulative Incidence of Retinal Vein Occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(4):513. doi:10.1001/archophth.126.4.513
53. Vieira MJ, Campos A, do Carmo A, Arruda H, Martins J, Sousa JP. Thrombophilic risk factors for retinal vein occlusion. *Sci Rep*. 2019;9(1):18972. doi:10.1038/s41598-019-55456-5
54. Wong TY, Scott IU. Retinal-Vein Occlusion. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2135-2144. doi:10.1056/NEJMcp1003934
55. Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Macular Edema Secondary to Retinal Vascular Diseases. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:1-6. doi:10.1155/2014/432685
56. Funk M, Kriechbaum K, Prager F, et al. Intraocular Concentrations of Growth Factors and Cytokines in Retinal Vein Occlusion and the Effect of Therapy with Bevacizumab. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2009;50(3):1025. doi:10.1167/iovs.08-2510
57. Mateo J, Ascaso FJ, Jiménez B, Cristóbal JA. Jugular venous thrombosis secondary to idiopathic myelofibrosis: a rare cause of bilateral optic disc swelling. *Clin Exp Optom*. 2015;98(3):286-289. doi:10.1111/cxo.12241
58. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of Macular Edema With Branch Retinal Vein Occlusion and Intraocular Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin-6. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(2):256.e1-256.e7. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.003

59. Oppenheim JJ, ed. *Cytokine Reference: A Compendium of Cytokines and Other Mediators of Host Defense*. Acad. Press; 2001.
60. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye*. 2008;22(1):42-48. doi:10.1038/sj.eye.6702498
61. Boyd SR. Correlation of Increased Vascular Endothelial Growth Factor With Neovascularization and Permeability in Ischemic Central Vein Occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(12):1644. doi:10.1001/archophth.120.12.1644
62. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol*. Published online July 2010:809. doi:10.2147/OPHT.S7631
63. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 Induces the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor. *J Biol Chem*. 1996;271(2):736-741. doi:10.1074/jbc.271.2.736
64. Rehak J, Rehak M. Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. *Curr Eye Res*. 2008;33(2):111-131. doi:10.1080/02713680701851902
65. Duker JS. Anterior Location of the Crossing Artery in Branch Retinal Vein Obstruction. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(7):998. doi:10.1001/archophth.1989.01070020060029
66. Takahashi K, Muraoka K, Kishi S, Shimizu K. Formation of retinochoroidal collaterals in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(1):91-99. doi:10.1016/S0002-9394(98)00069-5
67. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al. Arteriovenous Crossing Patterns in Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 1993;100(3):423-428. doi:10.1016/S0161-6420(93)31633-7
68. Kumar B, Yu DY, Morgan WH, Barry CJ, Constable IJ, McAllister IL. The distribution of angioarchitectural changes within the vicinity of the arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1998;105(3):424-427. doi:10.1016/S0161-6420(98)93022-6
69. Rehak M, Rehak J, Müller M, et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors: Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2008;99(11):925-929. doi:10.1160/TH07-11-0658
70. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina Phila Pa*. 1981;1(1):27-55.
71. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(4):493-519. doi:10.1016/j.preteyeres.2004.12.001
72. Beaumont PE. Clinical characteristics of retinal venous occlusions occurring at different sites. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(5):572-580. doi:10.1136/bjo.86.5.572
73. Dev S, Herndon L, Shields MB. Retinal Vein Occlusion After Trabeculectomy With Mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(4):574-575. doi:10.1016/S0002-9394(14)72120-8

74. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1996;114(5):545-554.
75. Fong AC, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol*. 1993;37(6):393-417. doi:10.1016/0039-6257(93)90138-w
76. Pe'er J, Folberg R, Itin A, Gnessin H, Hemo I, Keshet E. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1998;105(3):412-416. doi:10.1016/S0161-6420(98)93020-2
77. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2009;116(1):87-93. doi:10.1016/j.ophtha.2008.09.034
78. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313-319.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2009.07.017
79. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina Phila Pa*. 2013;33(5):901-910. doi:10.1097/IAE.0b013e3182870c15
80. Sperduto RD, Hiller R, Chew E, et al. 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(5):765-771. doi:10.1016/S0161-6420(98)95012-6
81. Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology*. 1992;99(4):509-514. doi:10.1016/s0161-6420(92)31940-2
82. Elman MJ, Bhatt AK, Quinlan PM, Enger C. The risk for systemic vascular diseases and mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1990;97(11):1543-1548. doi:10.1016/s0161-6420(90)32379-5
83. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(3):286-296.
84. Bertelsen M, Linneberg A, Christoffersen N, Vorum H, Gade E, Larsen M. Mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2014;121(3):637-642. doi:10.1016/j.ophtha.2013.07.025
85. Koizumi H, Ferrara DC, Bruè C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):858-863. doi:10.1016/j.ajo.2007.07.036
86. Dodson PM, Galton DJ, Hamilton AM, Blach RK. Retinal vein occlusion and the prevalence of lipoprotein abnormalities. *Br J Ophthalmol*. 1982;66(3):161-164. doi:10.1136/bjo.66.3.161
87. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):61-77. doi:10.1016/s0002-9394(00)00709-1
88. Lisa Gracia M, Vieitez Santiago M, Salmón Gonzalez Z, Qiu Liu S, Hernández Hernández JL, Napal Lecumberri JJ. [Hypertension and Framingham general vascular risk

score in retinal vein occlusion]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2019;36(4):193-198.
doi:10.1016/j.hipert.2018.12.004

89. Shahsuvaryan ML, Melkonyan AK. Central retinal vein occlusion risk profile: a case-control study. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13(5):445-452. doi:10.1177/112067210301300505
90. Wang Y, Wu S, Wen F, Cao Q. Diabetes mellitus as a risk factor for retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(9):e19319. doi:10.1097/MD.00000000000019319
91. Wang YX, Zhang JS, You QS, Xu L, Jonas JB. Ocular diseases and 10-year mortality: the Beijing Eye Study 2001/2011. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2014;92(6):e424-428. doi:10.1111/aos.12370
92. 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(3):203-208. doi:10.1136/bjo.80.3.203
93. Avashia JH, Fath DF. Bilateral central retinal vein occlusion in Waldenström's macroglobulinemia. *J Am Optom Assoc*. 1989;60(9):657-658.
94. Ingerslev J. Thrombophilia: a feature of importance in retinal vein thrombosis? *Acta Ophthalmol Scand*. 1999;77(6):619-621. doi:10.1034/j.1600-0420.1999.770601.x
95. Castañón C, Amigo MC, Bañales JL, Nava A, Reyes PA. Ocular vaso-occlusive disease in primary antiphospholipid syndrome. *Ophthalmology*. 1995;102(2):256-262. doi:10.1016/s0161-6420(95)31028-7
96. Cahill M, Karabatzaki M, Meleady R, et al. Raised plasma homocysteine as a risk factor for retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(2):154-157. doi:10.1136/bjo.84.2.154
97. Vine AK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(5):640-644. doi:10.1016/s0002-9394(99)00476-6
98. Romiti GF, Corica B, Borgi M, et al. Inherited and acquired thrombophilia in adults with retinal vascular occlusion: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2020;18(12):3249-3266. doi:10.1111/jth.15068
99. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langner A, McBane RD, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):129-143. doi:10.1007/s11239-015-1308-1
100. Kirwan JF, Tsaloumas MD, Vinall H, Prior P, Kritzinger EE, Dodson PM. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye Lond Engl*. 1997;11 (Pt 1):53-56. doi:10.1038/eye.1997.11
101. Song D, Nadelmann J, Yu Y, VanderBeek BL. Association of Retinal Vascular Occlusion With Women Filling a Prescription for Female Hormone Therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(1):42-48. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.4884
102. Verhoeff fh. the effect of chronic glaucoma on teh central retinal vessels. *Arch Ophthalmol* 1913;42:145-152

103. Larsson S, Nord B. Some remarks on retinal vein thrombosis and its treatment with anticoagulants. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1950;28(2):187-201. doi:10.1111/j.1755-3768.1950.tb05350.x
104. Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2004;111(1):133-141. doi:10.1016/j.ophtha.2003.03.002
105. Moore RF. *Retinal Venous Thrombosis: A Clinical Study of Sixty-Two Cases Followed over Many Years*. Geo. Putnam & Sons; 1924.
106. Duke-Elder S and Dobree JH (1967): Diseases of the retina, Vol. X. In: Duke-Elder S (ed.). System of ophthalmology. London: Kimpton 101-102.
107. Mohammadi M, Bazvand F, Makateb A, et al. COMPARISON OF ANTERIOR SEGMENT OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY PARAMETERS BETWEEN CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION AND NORMAL EYES: Is Primary Angle Closure a Risk Factor for Central Retinal Vein Occlusion? *Retina Phila Pa*. 2015;35(9):1795-1799. doi:10.1097/IAE.0000000000000549
108. Xu K, Wu L, Ma Z, Liu Y, Qian F. Primary angle closure and primary angle closure glaucoma in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2019;97(3):e364-e372. doi:10.1111/aos.13879
109. Lindblom B. Open angle glaucoma and non-central retinal vein occlusion--the chicken or the egg? *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(3):329-333. doi:10.1034/j.1600-0420.1998.760315.x
110. Yin X, Li J, Zhang B, Lu P. Association of glaucoma with risk of retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2019;97(7):652-659. doi:10.1111/aos.14141
111. Antman G, Keren S, Kurtz S, Rosenblatt A, Rachmiel R. The Incidence of Retinal Vein Occlusion in Patients with Pseudoexfoliation Glaucoma: A Retrospective Cohort Study. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2019;241(3):130-136. doi:10.1159/000492401
112. Laurik KL, Milioti G, Abdin A, Leonhard M, Tsintarakis T, Seitz B. [Retinal Vein Occlusion - Atypical Primary Manifestation of Ocular Toxoplasmosis]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2020;237(8):976-979. doi:10.1055/a-0972-1515
113. Ghadiali Q, Ghadiali LK, Yannuzzi LA. BARTONELLA HENSELAE NEURORETINITIS ASSOCIATED WITH CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION, CHOROIDAL ISCHEMIA, AND ISCHEMIC OPTIC NEUROPATHY. *Retin Cases Brief Rep*. 2020;14(1):23-26. doi:10.1097/ICB.0000000000000612
114. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(10):2291-2293. doi:10.4103/ijo.IJO_2380_20
115. Bialasiewicz AA, Farah-Diab MS, Mebarki HT. Central retinal vein occlusion occurring immediately after 2nd dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Int Ophthalmol*. 2021;41(12):3889-3892. doi:10.1007/s10792-021-01971-2
116. Nalcaci S, Degirmenci C, Akkin C, Menten J. Etiological factors in young patients with Retinal Vein Occlusion. *Pak J Med Sci*. 2019;35(5):1397-1401. doi:10.12669/pjms.35.5.546

117. Chen TY, Uppuluri A, Zarbin MA, Bhagat N. Risk factors for central retinal vein occlusion in young adults. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(5):2546-2555. doi:10.1177/1120672120960333
118. Koh YY, Lai CC, Wu WC, et al. Baseline clinical features predict visual outcome in young patients with central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2020;258(7):1367-1377. doi:10.1007/s00417-020-04679-8
119. Rothman AL, Thomas AS, Khan K, Fekrat S. CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION IN YOUNG INDIVIDUALS: A Comparison of Risk Factors and Clinical Outcomes. *Retina Phila Pa*. 2019;39(10):1917-1924. doi:10.1097/IAE.0000000000002278
120. Jonas JB, Wang N, Wang YX, et al. Incident retinal vein occlusions and estimated cerebrospinal fluid pressure. The Beijing Eye Study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2015;93(7):e522-526. doi:10.1111/aos.12575
121. Berdahl JP, Fleischman D, Zaydlarova J, Stinnett S, Allingham RR, Fautsch MP. Body mass index has a linear relationship with cerebrospinal fluid pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(3):1422-1427. doi:10.1167/iovs.11-8220
122. Ren R, Wang N, Zhang X, Tian G, Jonas JB. Cerebrospinal fluid pressure correlated with body mass index. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2012;250(3):445-446. doi:10.1007/s00417-011-1746-1
123. Jonas JB, Wang N, Wang S, et al. Retinal vessel diameter and estimated cerebrospinal fluid pressure in arterial hypertension: the Beijing Eye Study. *Am J Hypertens*. 2014;27(9):1170-1178. doi:10.1093/ajh/hpu037
124. Glacet-Bernard A, Leroux les Jardins G, Lasry S, et al. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2010;128(12):1533-1538. doi:10.1001/archophthalmol.2010.272
125. Chou KT, Huang CC, Tsai DC, et al. Sleep apnea and risk of retinal vein occlusion: a nationwide population-based study of Taiwanese. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(1):200-205.e1. doi:10.1016/j.ajo.2012.01.011
126. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:133-141; discussion 141-143.
127. Mansour AM, Walsh JB, Henkind P. Mortality and morbidity in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 1992;204(4):199-203. doi:10.1159/000310294
128. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology*. 2007;114(3):520-524. doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.061
129. Xu L, Liu WW, Wang YX, Yang H, Jonas JB. Retinal vein occlusions and mortality: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):972-973. doi:10.1016/j.ajo.2007.07.015
130. Priluck IA, Robertson DM, Hollenhorst RW. Long-term follow-up of occlusion of the central retinal vein in young adults. *Am J Ophthalmol*. 1980;90(2):190-202. doi:10.1016/s0002-9394(14)74853-6

131. Wu CY, Riangwiwat T, Limpruttidham N, Rattanawong P, Rosen RB, Deobhakta A. ASSOCIATION OF RETINAL VEIN OCCLUSION WITH CARDIOVASCULAR EVENTS AND MORTALITY: A Systematic Review and Meta-analysis. *Retina Phila Pa.* 2019;39(9):1635-1645. doi:10.1097/IAE.0000000000002472
132. Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements. *Retina Phila Pa.* 2010;30(7):1046-1050. doi:10.1097/IAE.0b013e3181d87e04
133. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2011;118(1):119-133.e1-2. doi:10.1016/j.ophtha.2010.04.019
134. Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in central retinal vein occlusion. *Retina Phila Pa.* 2015;35(1):29-42. doi:10.1097/IAE.0000000000000256
135. Hayreh SS, Zimmerman MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina Phila Pa.* 2012;32(8):1553-1565. doi:10.1097/IAE.0b013e318246912c
136. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Branch retinal artery occlusion: natural history of visual outcome. *Ophthalmology.* 2009;116(6):1188-1194.e1-4. doi:10.1016/j.ophtha.2009.01.015
137. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1983;90(5):488-506. doi:10.1016/s0161-6420(83)34542-5
138. Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in branch retinal vein occlusion. *Retina Phila Pa.* 2015;35(5):1016-1027. doi:10.1097/IAE.0000000000000418
139. Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P. Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective clinical trial. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 1993;206(1):1-14. doi:10.1159/000310354
140. Paques M, Girmens JF, Rivière E, Sahel J. Dilation of the minor arterial circle of the iris preceding rubeosis iridis during retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(6):1083-1086. doi:10.1016/j.ajo.2004.06.080
141. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation.* 1961;24:82-86. doi:10.1161/01.cir.24.1.82
142. Turczy ska MJ, Krajewski P, Brydak-Godowska JE. Wide-Field Fluorescein Angiography in the Diagnosis and Management of Retinal Vein Occlusion: A Retrospective Single-Center Study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2021;27:e927782. doi:10.12659/MSM.927782
143. Minturn J, Brown GC. Progression of nonischemic central retinal vein obstruction to the ischemic variant. *Ophthalmology.* 1986;93(9):1158-1162. doi:10.1016/s0161-6420(86)33599-1
144. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1997;115(4):486-491. doi:10.1001/archopht.1997.01100150488006

145. 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(4):429-441. doi:10.1016/s0002-9394(14)70001-7
146. Tan CS, Li KZ, Sadda SR. Wide-field angiography in retinal vein occlusions. *Int J Retina Vitreol*. 2019;5(Suppl 1):18. doi:10.1186/s40942-019-0163-1
147. Spaide RF. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina Phila Pa*. 2011;31(5):829-837. doi:10.1097/IAE.0b013e31820c841e
148. Witmer MT, Kiss S. Wide-field imaging of the retina. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(2):143-154. doi:10.1016/j.survophthal.2012.07.003
149. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Soliman AZ, Aiello LM, Aiello LP. Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2587-2595. doi:10.1016/j.ophtha.2013.05.004
150. Tan CS, Sadda SR, Hariprasad SM. Ultra-widefield retinal imaging in the management of diabetic eye diseases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45(5):363-366. doi:10.3928/23258160-20140909-07
151. Friberg TR, Pandya A, Eller AW. Non-mydriatic panoramic fundus imaging using a non-contact scanning laser-based system. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*. 2003;34(6):488-497.
152. *Tomografía de Coherencia Óptica*. 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, Rebolleda 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.
153. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2013;229(1):32-37. doi:10.1159/000342159
154. Hwang HS, Chae JB, Kim JY, Kim DY. Association Between Hyperreflective Dots on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Macular Edema and Response to Treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(13):5958-5967. doi:10.1167/iovs.17-22725
155. Ogino K, Murakami T, Tsujikawa A, et al. Characteristics of optical coherence tomographic hyperreflective foci in retinal vein occlusion. *Retina Phila Pa*. 2012;32(1):77-85. doi:10.1097/IAE.0b013e318217ffc7
156. Mo B, Zhou HY, Jiao X, Zhang F. Evaluation of hyperreflective foci as a prognostic factor of visual outcome in retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(4):605-612. doi:10.18240/ijo.2017.04.17
157. Tang F, Qin X, Lu J, Song P, Li M, Ma X. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY PREDICTORS OF SHORT-TERM VISUAL ACUITY IN EYES WITH MACULAR EDEMA

SECONDARY TO RETINAL VEIN OCCLUSION TREATED WITH INTRAVITREAL CONBERCEPT. *Retina Phila Pa.* 2020;40(4):773-785. doi:10.1097/IAE.0000000000002444

158. Chatziralli IP, Sergentanis TN, Sivaprasad S. HYPERREFLECTIVE FOCI AS AN INDEPENDENT VISUAL OUTCOME PREDICTOR IN MACULAR EDEMA DUE TO RETINAL VASCULAR DISEASES TREATED WITH INTRAVITREAL DEXAMETHASONE OR RANIBIZUMAB. *Retina Phila Pa.* 2016;36(12):2319-2328. doi:10.1097/IAE.0000000000001070

159. Mimouni M, Segev O, Dori D, Geffen N, Flores V, Segal O. Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes With Macular Edema Secondary to Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2017;182:160-167. doi:10.1016/j.ajo.2017.08.005

160. Babiuch AS, Han M, Conti FF, Wai K, Silva FQ, Singh RP. Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Visual Acuity Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(1):38-46. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.4484

161. Ko J, Kwon OW, Byeon SH. Optical coherence tomography predicts visual outcome in acute central retinal vein occlusion. *Retina Phila Pa.* 2014;34(6):1132-1141. doi:10.1097/IAE.0000000000000054

162. Rahimy E, Sarraf D, Dollin ML, Pitcher JD, Ho AC. Paracentral acute middle maculopathy in nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(2):372-380.e1. doi:10.1016/j.ajo.2014.04.024

163. Oclusiones vasculares retinianas. Autores: Abraldes López-Veiga M, Diez Sotelo M, Gómez-Ulla de Irazazabal F, Mera Yáñez P. Angiografía por Tomografía de coherencia óptica (OCTA). Ponencia del 97 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología 2021. Industria Gráfica MAE S.L. Ed. Sociedad Española de Oftalmología. Madrid, Pag 309-333. ISBN: 978-84-89085-78-7.163.

164. Seknazi D, Coscas F, Sellam A, et al. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN RETINAL VEIN OCCLUSION: Correlations Between Macular Vascular Density, Visual Acuity, and Peripheral Nonperfusion Area on Fluorescein Angiography. *Retina Phila Pa.* 2018;38(8):1562-1570. doi:10.1097/IAE.0000000000001737

165.- Ouederni M, Khalifa MBH, Sassi H, Nefaa F, Ayed O, Cheour M. Quantitative Analysis of Microvascular Network with Optical Coherence Tomography Angiography and its Correlation with Visual Acuity in Retinal Vein Occlusion. *J Curr Ophthalmol.* 2022 Jan 6;33(4):453-460. doi: 10.4103/joco.joco_163_21. PMID: 35128194; PMCID: PMC8772502.

166.- Fan L, Zhu Y, Liao R. Evaluation of macular microvasculature and foveal avascular zone in patients with retinal vein occlusion using optical coherence tomography angiography. *Int Ophthalmol.* 2022 Jan;42(1):211-218. doi: 10.1007/s10792-021-02015-5. Epub 2021 Aug 22. PMID: 34423405.

167. Kimura M, Nozaki M, Yoshida M, Ogura Y. Wide-field optical coherence tomography angiography using extended field imaging technique to evaluate the nonperfusion area in retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2016;10:1291-1295. doi:10.2147/OPHTH.S108630

168. Bae K, Bang SK, Kang SW, Kim ES, Yu SY. GAP IN CAPILLARY PERFUSION AND BURDEN OF TREATMENT IN BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION: A Wide-Field Optical

Coherence Tomography Angiography Study. *Retina Phila Pa.* 2021;41(6):1227-1235. doi:10.1097/IAE.0000000000003006

169. Glacet-Bernard A, Miere A, Houmane B, Tilleul J, Souied E. NONPERFUSION ASSESSMENT IN RETINAL VEIN OCCLUSION: Comparison Between Ultra-widefield Fluorescein Angiography and Widefield Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina Phila Pa.* 2021;41(6):1202-1209. doi:10.1097/IAE.0000000000002993

170. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, Nguyen HP, Wang JJ, Wong TY. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117(6):1094-1101.e5. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.058. PMID: 20430447.

171. Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2006; 26(3):354–6.

172. Beutel J, Peters S, Lüke M, Aisenbrey S, Szurman P, Spitzer MS, Voeruek E; the Bevacizumab Study Group, Grisanti S. Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88: 103-9.

173. Cornish KS, Ramamurthi S, Saidkasimova S, Ramaesh K. Intravitreal bevacizumab and augmented trabeculectomy for neovascular glaucoma in young diabetic patients. *Eye Lond Engl.* 2009;23(4):979-981. doi:10.1038/eye.2008.113.

174 Korobelnik J-F, Holz FG, Roider J, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology.* 2014;121(1):202-208. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.012

175 Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. 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(3):429-437.e7. doi:10.1016/j.ajo.2012.09.026

176. Feltgen N, Ogura Y, Boscia F, et al. Impact of Baseline Retinal Nonperfusion and Macular Retinal Capillary Nonperfusion on Outcomes in the COPERNICUS and GALILEO Studies. *Ophthalmol Retina.*2019;3(7):553-560. doi:10.1016/j.oret.2019.02.010

177. Brown DM, Wykoff CC, Wong TP, et al. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina Phila Pa.* 2014;34(9):1728-1735. doi:10.1097/IAE.0000000000000191

178. Hogg HDJ, Talks SJ, Pearce M, Simplicio SD. Real-World Visual and Neovascularisation Outcomes from anti-VEGF in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Epidemiol.* 2021;28(1):70-76. doi:10.1080/09286586.2020.1792937

179. McAllister IL, Smithies LA, Chen FK, Mackey DA, Sanfilippo PG. Two-Year Efficacy of Ranibizumab Plus Laser-Induced Chorioretinal Anastomosis vs Ranibizumab Monotherapy for Central Retinal Vein Occlusion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(12):1391-1397. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.4973

180. Felinski EA, Antonetti DA. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2005; 30(11):949—57

181. Jeanneteau F, Garabedian MJ, Chao MV. Activation of Trk neurotrophin receptors by glucocorticoids provides a neuroprotective effect. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Mar; 105(12):4862-7.
182. Flynn HW Jr, Scott IU. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema associated with diabetic retinopathy and venous occlusive disease: it's time for clinical trials. *Arch Ophthalmol*. 2005 Feb;123(2):258-9.
183. Eibenberger K, Schmetterer L, Rezar-Dreindl S, Wozniak P, Told R, Mylonas G, et al. Effects of intravitreal dexamethasone implants on retinal oxygen saturation, vessel diameter, and retrobulbar blood flow velocity in me secondary to rvo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 OCT;58(12):5022-9
184. Blumenkranz MS. New therapy for central retinal vein occlusion: are intravitreal steroids a possible answer? *Arch Ophthalmol*. 2005 Feb;123(2):259-61.
185. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al.; 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 Sep;127(9):1115-28
186. Ficha técnica de Triesence, https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74673/74673_ft.pdf, ultimo acceso 30/10/21.
187. Ficha técnica de Iluvien; https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/76832/FT_76832.html, último acceso 19/02/2022
188. Meyer CH, Liu Z, Brinkmann CK, Rodrigues EB, Bertelmann T; German Retinal Vein Occlusion Group. Penetration force, geometry, and cutting profile of the novel and old Ozurdex needle: the MONO study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014 Jun;30(5):387-91. doi: 10.1089/jop.2013.0231. Epub 2014 May 6. PMID: 24801111; PMCID: PMC4043432.
189. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, Barak A, Loewenstein A. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*. 2013 Jan;27(1):65-71. doi: 10.1038/eye.2012.226. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23154502; PMCID: PMC3545388.
190. Korobelnik JF, Kodjikian L, Delcourt C, Gualino V, Leaback R, Pinchinat S, Velard ME. Two-year, prospective, multicenter study of the use of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in the clinical setting in France. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Dec;254(12):2307-2318. doi: 10.1007/s00417-016-3394-y. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27286894; PMCID: PMC5116315.
191. Bezatis A, Spital G, Höhn F, Maier M, Clemens CR, Wachtlin J, Lehmann F, Hattenbach LO, Feltgen N, Meyer CH. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up -- the SOLO study. *Acta Ophthalmol*. 2013 Aug;91(5):e340-7. doi: 10.1111/aos.12020. Epub 2013 May 3. PMID: 23638803.
192. Eter N, Mohr A, Wachtlin J, Feltgen N, Shirlaw A, Leaback R; German Ozurdex in RVO Real World Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusion: real-life data from a prospective, multicenter clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Jan;255(1):77-87. doi: 10.1007/s00417-016-3431-x. Epub 2016 Jul 26. Erratum in: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Jan;255 (1):89. PMID: 27460280; PMCID: PMC5203822.

193. Singer MA, Capone A Jr, Dugel PU, Dreyer RF, Dodwell DG, Roth DB, Shi R, Walt JG, Scott LC, Hollander DA; SHASTA Study Group. Two or more dexamethasone intravitreal implants as monotherapy or in combination therapy for macular edema in retinal vein occlusion: subgroup analysis of a retrospective chart review study. *BMC Ophthalmol.* 2015 Apr 1;15:33. doi: 10.1186/s12886-015-0018-y. PMID: 25885285; PMCID: PMC4391088.
194. Tufail A, Lightman S, Kamal A, Pleyer U, Paniagua NMG, Dot C, Li XY, Jiao J, Lou J, Hashad Y; CONSTANCE Study Group. Post-marketing surveillance study of the safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion or noninfectious posterior segment uveitis. *Clin Ophthalmol.* 2018 Dec 6;12:2519-2534. doi: 10.2147/OPHTH.S181256. PMID: 30584271; PMCID: PMC6287662.
195. Augustin AJ, Holz FG, Haritoglou C, Mayer WJ, Bopp S, Scheuerle AF, Maier M, Sekundo W, Sandner D, Shirlaw A, Hattenbach LO. Retrospective, observational study in patients receiving a dexamethasone intravitreal implant 0.7 mg for macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica.* 2015;233(1):18-26. doi: 10.1159/000368840. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25503473.
196. Busch C, Rehak M, Sarvariya C, Zur D, Iglicki M, Lima LH, Invernizzi A, Viola F, Agrawal K, Sinawat S, Couturier A, Mehta A, Juneja R, Jain H, Agarwal AK, Goel N, Nagpal M, Gupta V, Banker A, Loewenstein A, Okada M, Saatci AO, Mansour AM, Chhablani J. Long-term visual outcome and its predictors in macular oedema secondary to retinal vein occlusion treated with dexamethasone implant. *Br J Ophthalmol.* 2019 Apr;103(4):463-468. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311805. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29891733.
197. Zarranz-Ventura J, Sala-Puigdollers A, Velazquez-Villoria D, Figueras-Roca M, Copete S, Distefano L, Boixadera A, García-Arumi J, Adan A; Hospital Clínic—Hospital Vall de Hebron Intravitreal Dexamethasone Implant study group. Long-term probability of intraocular pressure elevation with the intravitreal dexamethasone implant in the real-world. *PLoS One.* 2019 Jan 4;14(1):e0209997. doi: 10.1371/journal.pone.0209997. PMID: 30608950; PMCID: PMC6319768.
198. Capone A, Singer MA, Dodwell DG, et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (shasta study). *Retina* 2014; 34(2): 342– 351.
199. Pommier S, Meyer F, Guigou S, et al. Long-term real-life efficacy and safety of repeated ozurdex® injections and factors associated with macular edema resolution after retinal vein occlusion: the REMIDO 2 Study. *Ophthalmologica* 2017; 236(4): 186–192.
200. Lin CJ, Chen HS, Su CW, et al. The effect of age and initial central retinal thickness on earlier need of repeat ozurdex treatment for macular edema due to retinal vein occlusion: a retrospective case series. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017; 33(10): 763–772.
201. Kanra AY, Akçakaya AA, Yaylal SA, et al. The efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema related to retinal vein occlusion: real-life data and prognostic factors in a Turkish population. *Turk J Ophthalmol* 2017; 47(6): 331–337.
202. Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, et al. Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. *Ophthalmology* 2012; 119(6): 1190–1198.

203. Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex). *Retina* 2017; 37(7): 1352–1359.
204. Blanc J, Deschasse C, Kodjikian L, et al. Safety and longterm efficacy of repeated dexamethasone intravitreal implants for the treatment of cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion with or without a switch to anti-VEGF agents: a 3-year experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(8): 1441–1448
205. Wallsh J, Luths C, Kil H, Gallemore R. Initial Ten Years of Experience with the Intravitreal Dexamethasone Implant: A Retrospective Chart Review. *Clin Ophthalmol*. 2020 OCT 7;14:3097-3108. doi: 10.2147/OPTH.S264559. PMID: 33116361; PMCID: PMC7548337.
206. Garweg JG, Zandi S. Retinal vein occlusion and the use of a dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) in its treatment. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2016;254:1257–65.
207. Lam WC, Albiani DA, Yoganathan P, Chen JC, Kherani A, Maberley DA, et al. Real-world assessment of intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg) in patients with macular edema: the CHROME study. *Clin Ophthalmol*. 2015 Jul;9:1255–68.
208. Maggio E, Polito A, Guerriero M, Pertile G. Intravitreal dexamethasone implant for macular edema secondary to retinal vein occlusion: 12-month follow-up and prognostic factors. *Ophthalmologica*. 2014;232(4):207–15.
209. Erogul O, Yozgat Z, Sabaner MC, Dogan M, Gobeka HH. The effect of intravitreal dexamethasone implant on central foveal thickness and choroidal thickness in retinal vein occlusion. *Niger J Clin Pract*. 2021 Jan;24(1):121-126. doi: 10.4103/njcp.njcp_87_20. PMID: 33473037.
210. 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 Jul;91(7):760–8. 98
211. Veritti D, Macor S, Lanzetta P. Early effects of dexamethasone implant on macular morphology and visual function in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2014; 232(3): 144–8.
212. Winterhalter S, Vom Brocke GA, Klamann MK, Müller B, Jousen AM. Monthly microperimetry (MP1) measurement of macular sensitivity after dexamethasone implantation (Ozurdex) in retinal vein occlusions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Nov;253(11):1873–82.
213. Coscas G, Augustin A, Bandello F, de Smet MD, Lanzetta P, Staurenghi G, et al. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Jan-Feb;24(1):1–9.
214. Bakri SJ, Omar AF, Iezzi R, Kapoor KG. Evaluation of multiple dexamethasone intravitreal implants in patients with macular edema associated with retinal vein occlusion. *Retina*. 2016 Mar;36(3):552–7.
215. Eun Young Choi, Hyun Goo Kang, Sung Chul Lee, Min Kim. Intravitreal dexamethasone implant for central retinal vein occlusion without macular edema *BMC Ophthalmol* 2019 Apr 17;19(1):92. doi: 10.1186/s12886-019-1097-y.

216. 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 Jan;119(1):132-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.019. Epub 2011 Sep 14. PMID:21924503.
217. Ribeiro F, Falcão MS. Off-Label Use of 0.19 mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant: A Systematic Review. *J Ophthalmol*. 2021 May 17;2021:6678364. doi: 10.1155/2021/6678364. PMID: 34055398; PMCID: PMC8149232.
218. Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994 Dec;331(22): 1480-7.
219. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al: 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 e1121.
220. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, et al: Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: Implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther*. 2008;16:791-799.
221. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994 Dec;331(22): 1480-7.
222. Ficha técnica Lucentis®, https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/106374003/ft_106374003.html, último acceso 19/02/2022.
223. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al: 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 e1101.
224. 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.
- 225.- 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.
226. Ficha técnica Eylea®, https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797002/FT_112797002.html, último acceso 19/02/2022.
227. Boyer D, Heier J, Brown DM, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012;119:1024-32. Erratum in: *Ophthalmology* 2012;119:204.
228. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, et al. 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

229. Ficha técnica Avastin[®], https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300001/FT_04300001.html, último acceso 19/02/2022.
230. 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.
231. 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
232. Wang DX. Comparative Studies of Conbercept with Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion. NanChang: NanChang University; 2016.
233. Lian HY, Ding Q, Chen ZS. Short-term efficacy of conbercept versus ranibizumab for macular edema in central retinal vein occlusion. *Chin J Ocul Fundus Dis* 2016;32:367-71.
234. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, et al.; SCORE2 Investigator Group. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the score2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 May;317(20):2072-87.
235. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, King J, et al.; SCORE2 Investigator Group. Baseline factors associated with 6-month visual acuity and retinal thickness outcomes in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion or hemiretinal vein occlusion: Score2 study report 4. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Jun;135(6): 639-49.
236. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelvemonth outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011 OCT;118(10):2041-9.
237. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, Heier JS, et al.; RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):209-19.
238. Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Monés J, Tadayoni R, et al.; CRYSTAL Study Group. Individualized ranibizumab regimen driven by stabilization criteria for central retinal vein occlusion: twelve-month results of the crystal study. *Ophthalmology*. 2016 May;123(5):1101-11.
239. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1594-602.
240. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Pearce I, Priglinger S, et al.; BRIGHTER study group. group Bs: Individualized stabilization criteria-driven ranibizumab versus laser in branch retinal vein occlusion: Sixmonth results of brighter. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1332-44.

241. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: longterm follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):802–9.
242. Guichard MM, Xavier AR, Türksever C, Prunte C, Hatz K. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography-Driven Treat-and-Extend and Pro Re Nata Regimen in Patients with Macular Oedema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Month Evaluation and Outcome Predictors. *Ophthalmic Res*. 2018;60(1):29-37. doi: 10.1159/000487489. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29566387; PMCID: PMC6050640.
243. Callizo J, Ziemssen F, Bertelmann T, Feltgen N, Vögeler J, Koch M, Eter N, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S, Spital G. Real-World Data: Ranibizumab Treatment For Retinal Vein Occlusion In The OCEAN Study. *Clin Ophthalmol*. 2019 Nov 7;13:2167-2179. doi: 10.2147/OPHTH.S209253. PMID: 31806930; PMCID: PMC6847987.
244. Pielen A, Clark WL, Boyer DS, Ogura Y, Holz FG, Korobelnik JF, et al. Integrated results from the COPERNICUS and GALILEO studies. *Clin Ophthalmol*. 2017 Aug;11:1533–40.
245. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the vibrant study. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):330– 6.
246. Hykin P, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical Effectiveness of Intravitreal Therapy With Ranibizumab vs Aflibercept vs Bevacizumab for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. Published online August 29, 2019. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.3305
247. Rhoades, W., Dickson, D., Nguyen, Q. D., & Do, D. V. (2017). Management of macular edema due to central retinal vein occlusion - The role of aflibercept. *Taiwan journal of ophthalmology*, 7(2), 70–76. doi.org/10.4103/tjo.tjo_9_17
248. 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.
249. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, et al. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2432-2442. doi:10.1016/j.ophtha.2014.06.011
250. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, et al. Comparison of Monthly vs Treat-and-Extend Regimens for Individuals With Macular Edema Who Respond Well to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Medications: Secondary Outcomes From the SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(4):337-345. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.6843
251. Ip MS, Oden NL, Scott IU, et al. Month 12 Outcomes After Treatment Change at Month 6 Among Poor Responders to Aflibercept or Bevacizumab in Eyes With Macular Edema Secondary to Central or Hemiretinal Vein Occlusion: A Secondary Analysis of the SCORE2 Study. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(3):281-287. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.6111
- 252.- Aref AA, Scott IU, VanVeldhuisen PC, King J, Ip MS, Blodi BA, Oden NL; Study of Comparative Treatments for Retinal Vein Occlusion 2 (SCORE2) Investigator Group. Intraocular Pressure-Related Events After Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion or Hemiretinal Vein Occlusion: SCORE2 Report 16 on a Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*.

- 2021 Dec 1;139(12):1285-1291. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.4395. PMID: 34709363; PMCID: PMC8554687.
253. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, Paulus EM, Schmitz-Valckenberg S, Pielen A, Puri P, Berk H, Eter N, Wiedemann P, Lang GE, Rehak M, Wolf A, Bertelmann T, Hattenbach LO; COMRADE-C Study Group. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol*. 2016 Sep;169:258-267. doi: 10.1016/j.ajo.2016.04.020. Epub 2016 May 7. PMID: 27163237.
254. Feltgen N, Hattenbach LO, Bertelmann T, Callizo J, Rehak M, Wolf A, Berk H, Eter N, Lang GE, Pielen A, Schmitz-Valckenberg S, Quiring C, Rose U, Hoerauf H; COMRADE Study Group. Comparison of ranibizumab versus dexamethasone for macular oedema following retinal vein occlusion: 1-year results of the COMRADE extension study. *Acta Ophthalmol*. 2018 Dec;96(8):e933-e941. doi: 10.1111/aos.13770. Epub 2018 May 31. PMID: 29855153.
255. Chatziralli I, Theodossiadis G, Kabanarou SA, Parikakis E, Xirou T, Mitropoulos P, Theodossiadis P. Ranibizumab versus dexamethasone implant for central retinal vein occlusion: the RANIDEX study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 OCT;255(10):1899-1905. doi: 10.1007/s00417-017-3719-5. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28620704.
256. Jumper JM, Dugel PU, Chen S, Blinder KJ, Walt JG. Anti-VEGF treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion: patterns of use and effectiveness in clinical practice (ECHO study report 2). *Clin Ophthalmol*. 2018 Apr 3;12:621-629. doi: 10.2147/OPTH.S163859. PMID: 29662298; PMCID: PMC5892950.
257. Gao L, Zhou L, Tian C, Li N, Shao W, Peng X, Shi Q. Intravitreal dexamethasone implants versus intravitreal anti-VEGF treatment in treating patients with retinal vein occlusion: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2019 Jan 8;19(1):8. doi: 10.1186/s12886-018-1016-7. PMID: 30621640; PMCID: PMC6325672.
258. Hu, Q., Li, H., Xu, W., Du, Y., Ma, C., & He, J. (2019). Comparison between Ozurdex and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusion-related macular edema: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian journal of ophthalmology*, 67(11), 1800–1809. doi.org/10.4103/ijo.IJO_382_19
259. Lashay A, Riazi-Esfahani H, Mirghorbani M, Yaseri M. Intravitreal Medications for Retinal Vein Occlusion: Systematic Review and Meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019 Jul 18;14(3):336-366. doi: 10.18502/jOVR.v14i3.4791. PMID: 31660113; PMCID: PMC6815330.
260. Ming S, Xie K, Yang M, He H, Li Y, Lei B. Comparison of intravitreal dexamethasone implant and anti-VEGF drugs in the treatment of retinal vein occlusion-induced oedema: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Open*. 2020 Jun 28;10(6):e032128. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032128. PMID: 32595145; PMCID: PMC7322510.
261. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Barton F, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Worrall M, Fish GE; Study of Comparative Treatments for Retinal Vein Occlusion 2 Investigator Group. Patient-Reported Visual Function Outcomes After Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Macular Edema Due to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion: Preplanned Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019 Aug 1;137(8):932-938. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.1519. PMID: 31169862; PMCID: PMC6555474.

262. Mangione CM, Berry S, Spritzer R, et al. . Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(2):227-233. doi:10.1001/archopht.116.2.227
263. Iu LP, Zhao P, Yeung IV, et al. Sequential therapy withranibizumab and dexamethasone intravitreal implant is better than dexamethasone monotherapy for macular oedema due to retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2015;99:210-214.
264. Maturi RK, Chen V, Raghinaru D, et al. A 6-month, subjectmasked, 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;8:1057-1064.
265. Fan C, Wang Y, Ji Q, et al. 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;39:938-943.
266. Wang HY, Li X, Wang YS, et al. Intravitreal injection of bevacizumab alone or with triamcinolone acetonide for treatment of macular edema caused by central retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2011;4:89-94.
267. Singer MA, Bell DJ, Woods P, et al. Effect of combination therapy with bevacizumab and dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion. *Retina* 2012; 328:1289-1294.
268. Mayer WJ, Remy M, Wolf A, Kook D, Kampik A, Ulbig M, Reznicek L, Haritoglou C. Comparison of intravitreal bevacizumab upload followed by a dexamethasone implant versus dexamethasone implant monotherapy for retinal vein occlusion with macular edema. *Ophthalmologica*. 2012;228(2):110-6. doi: 10.1159/000338732. Epub 2012 Jun 23. PMID: 22739239.
269. Lip PL, Cikatricis P, Sarmad A, Damato EM, Chavan R, Mitra A, Elsherbiny S, Yang Y, Mushtaq B. Efficacy and timing of adjunctive therapy in the anti-VEGF treatment regimen for macular oedema in retinal vein occlusion: 12-month real-world result. *Eye (Lond)*. 2018 Mar;32(3):537-545. doi: 10.1038/eye.2017.230. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29099501; PMCID: PMC5848273.
270. Horner F, Lip PL, Mushtaq B, Chavan R, Mohammed B, Mitra A. Combination Therapy for Macular Oedema in Retinal Vein Occlusions: 3-Year Results from a Real-World Clinical Practice. *Clin Ophthalmol*. 2020 Mar 27;14:955-965. doi: 10.2147/OPHTH.S241044. PMID: 32273680; PMCID: PMC7108880.
271. Giuffrè C, Cicinelli MV, Marchese A, Coppola M, Parodi MB, Bandello F. Simultaneous intravitreal dexamethasone and aflibercept for refractory macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Apr;258(4):787-793. doi: 10.1007/s00417-019-04577-8. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31897703.
272. Wolf S, Arend O, Bertram B, et al. Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year results of a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32:33-39. 97.
273. Brunner R, Heinen A, Konen W, et al. Therapy of retinal vascular disorders by modification of blood viscosity—a randomized double-blind study [in German]. *Fortschr Ophthalmol* 1984;81:440-443.

274. Heinen A, Brunner R, Hossmann V, et al. Changes in hemorheologic and physiologic coagulation parameters in different methods of therapy of retinal vascular disorders– a randomized double-blind study [in German]. *Fortschr Ophthalmol* 1984;81:444–448. 99.
275. Hansen LL, Danisevskis P, Arntz HR, et al. A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1985;69:108–116.
276. Hansen LL, Wiek J, Wiederholt M. A randomised prospective study of treatment of non-ischaemic central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol* 1989; 73:895–899.
277. Poupard P, Eledjam JJ, Dupeyron G, et al. Role of acute normovolemic hemodilution in treating retinal venous occlusions [in French]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986;5:229–233
278. Lahey JM, Fong DS, Kearney J. Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:427–434.
279. Weiss JN. Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into a retinal vein. *Am J Ophthalmol* 1998;126:142–144.
280. Kumagai K, Ogino N, Fukami M, Furukawa M. Vitrectomy for macular edema due to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2019 Jun 13;13:969-984. doi: 10.2147/OPHTH.S203212. PMID: 31354231; PMCID: PMC6580136.
281. Reich M, Dacheva I, Nobl M, Siwy J, Schanstra JP, Mullen W, Koch FH, Kopitz J, Kretz FT, Auffarth GU, Koss MJ. Proteomic Analysis of Vitreous Humor in Retinal Vein Occlusion. *PLoS One*. 2016 Jun 30;11(6):e0158001. doi: 10.1371/journal.pone.0158001. PMID: 27362861; PMCID: PMC4928959.
282. Opremcak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: 117 consecutive cases. *Retina* 2006;26:297–305.
283. Aggermann T, Brunner S, Krebs I, et al. A prospective, randomised, multicenter trial for surgical treatment of central retinal vein occlusion: results of the Radial Optic Neurotomy for Central Vein Occlusion (ROVO) study group. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1065–1072.
284. Hahn P. Successful treatment of neovascular age-related macular degeneration following single bevacizumab failure using aflibercept in a vitrectomized eye. *Clin Ophthalmol*. 2014 OCT;8:2129–31.
285. Pang JP, Son G, Yoon YH, Kim JG, Lee JY. COMBINED VITRECTOMY WITH INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT FOR REFRACTORY MACULAR EDEMA SECONDARY TO DIABETIC RETINOPATHY, RETINAL VEIN OCCLUSION, AND NONINFECTIOUS POSTERIOR UVEITIS. *Retina*. 2020 Jan;40(1):56-65. doi: 10.1097/IAE.0000000000002358. PMID: 30312262.
286. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, et al. Scatter Photocoagulation Does Not Reduce Macular Edema or Treatment Burden in Patients with Retinal Vein Occlusion: The RELATE Trial. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1426-1437. doi:10.1016/j.ophtha.2015.04.006

287. Wykoff CC, Ou WC, Wang R, et al. Peripheral Laser for Recalcitrant Macular Edema Owing to Retinal Vein Occlusion: The WAVE Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(6):919-921. doi:10.1016/j.ophtha.2017.01.049
288. Hayreh S, S, Rubenstein L, Podhajsky P: Argon Laser Scatter Photocoagulation in Treatment of Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica* 1993;206:1-14. doi: 10.1159/000310354
289. Hayreh SS. Photocoagulation for retinal vein occlusion. *Prog Retin Eye Res*. 2021 Mar 11:100964. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100964. Epub ahead of print. PMID: 33713810.
290. 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;157:237-247 e231.
291. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, Scott AW, Solomon S, Zimmer-Galler I, et al. Scatter photocoagulation does not reduce macular edema or treatment burden in patients with retinal vein occlusion: the relate trial. *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1426-37
292. Eng VA, Leng T. Subthreshold laser therapy for macular oedema from branch retinal vein occlusion: focused review. *Br J Ophthalmol*. 2020 Sep;104(9):1184-1189. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315192. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32034007.
293. Shalchi Z, Mahroo O, Bunce C, Mitry D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul 7;7(7):CD009510. doi: 10.1002/14651858.CD009510.pub3. PMID: 32633861; PMCID: PMC7388176.
294. Ang JL, Ah-Moye S, Kim LN, Nguyen V, Hunt A, Barthelmes D, Gillies MC, Mehta H. A systematic review of real-world evidence of the management of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*. 2020 OCT;34(10):1770-1796. doi: 10.1038/s41433-020-0861-9. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32313172; PMCID: PMC7608462.
295. Results of intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:438-42.
296. 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.
297. 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.
298. Lee KH, Kang EC, Koh HJ. Dexamethasone Intravitreal Implant Rescue Treatment for Bevacizumab Refractory Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Korean J Ophthalmol*. 2017 Apr;31(2):108-114. doi: 10.3341/kjo.2017.31.2.108. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28367038; PMCID: PMC5368083.
299. Ayar O, Alpay A, Koban Y, Akdemir MO, Yazgan S, Canturk Ugurbas S, Ugurbas SH. The Effect of Dexamethasone Intravitreal Implant on Retinal Nerve Fiber Layer in Patients Diagnosed with Branch Retinal Vein Occlusion. *Curr Eye Res*. 2017 Sep;42(9):1287-1292. doi: 10.1080/0271

300. Arifoglu HB, Duru N, Altunel O, Baskan B, Alabay B, Atas M. Short-term effects of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX®) on choroidal thickness in patients with naive branch retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol.* 2016 Jul-Aug;79(4):243-6. doi: 10.5935/0004-2749.20160069. PMID: 27626149.3683.2017.1313430. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28632411.
301. Altunel O, Gökta A, Duru N, Özköse A, Arifoglu HB, Atas M. The Effect of Age on Dexamethasone Intravitreal Implant (Ozurdex®) Response in Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(2):179-184. doi: 10.1080/08820538.2016.1188128. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27599562.
302. Huang YT, Lin CJ, Chen HS, Tien PT, Lai CT, Hsia NY, Lin JM, Chen WL, Tsai YY. Risk factors for repeated dexamethasone intravitreal implant therapy for macular edema due to treatment-naïve branch retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol.* 2021 Mar 20;21(1):142. doi: 10.1186/s12886-021-01904-8. PMID: 33743610; PMCID: PMC7981849.
303. 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.
304. 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]
305. 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.
306. Mayer WJ, Remy M, Wolf A, Kook D, Kampik A, Ulbig M, et al. Comparison of intravitreal bevacizumab upoad followed by a dexamethasone implant versus dexamethasone implant monotherapy for retinal vein occlusion with macular edema. *Ophthalmologica.* 2012;228:110-6
307. Sangroongruangsri S, Ratanapakorn T, Wu O, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U. Comparative efficacy of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Sep;11(9):903-916. doi: 10.1080/17512433.2018.1507735. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30071180.
308. Azhar MN, Muzaffar W, Arain MA, Farooq O. Intravitreal Bevacizumab (IVB) for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO). *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018 OCT;28(10):758-761. PMID: 30266119.
309. Tsagkatakaki 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.
310. 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.

311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. 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.
315. Setta M, Ozaki S, Tabuchi A. [Long-term Outcomes in Eyes Receiving of Bevacizumab Early in the Course of Branch Retinal Vein Occlusion]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2016 May;120(5):396-402. Japanese. PMID: 27311272.
316. 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.
318. 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.
319. 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.
320. 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.
321. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, et al. Sustained Benefits of Ranibizumab with or without Laser in Branch Retinal Vein Occlusion: 24-Month Results of the BRIGHTER Study. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1778-1787. doi:10.1016/j.ophtha.2017.06.027
322. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH; MARVEL study group. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jul;99(7):954-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306543. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25631483.
323. Narayanan R, Panchal B, Stewart MW, Das T, Chhablani J, Jalali S, Hasnat Ali M. Grid laser with modified pro re nata injection of bevacizumab and ranibizumab in macular edema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL report no 2. *Clin Ophthalmol*. 2016 Jun 2;10:1023-9. doi: 10.2147/OPHTH.S104459. PMID: 27330272; PMCID: PMC4898411.
324. Narayanan R, Stewart MW, Chhablani J, Panchal B, Pappuru RR, Das T, Jalali S, Ali MH. Baseline morphological characteristics as predictors of final visual acuity in patients with

branch retinal vein occlusions: MARVEL report no. 3. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Sep;66(9):1291-1294. doi: 10.4103/ijo.IJO_342_18. PMID: 30127143; PMCID: PMC6113821.

325. Chen G, Chen P, Chen X, Wang J, Peng X. The laser combined with intravitreal injection of ranibizumab for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jan 29;100(4):e23675. doi: 10.1097/MD.00000000000023675. PMID: 33530168; PMCID: PMC7850661.

326. Pranata R, Vania A, Vania R, Victor AA. Intravitreal ranibizumab versus dexamethasone implant in macular edema due to branch retinal vein occlusion: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Jul;31(4):1907-1914. doi: 10.1177/1120672120947595. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32757629.

327. Hattenbach L-O, Feltgen N, Bertelmann T, et al. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2018;96(1):e10-e18. doi:10.1111/aos.13381

328. Noma H, Funatsu H, Sakata K, Mimura T, Hori S. Macular microcirculation before and after vitrectomy for macular edema with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Mar;248(3):443-5. doi: 10.1007/s00417-009-1250-z. Epub 2009 Dec 3. PMID: 19956967.

329. Nishida A, Kojima H, Kameda T, Mandai M, Kurimoto Y. Five-year outcomes of pars plana vitrectomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2017 Feb 17;11:369-375. doi: 10.2147/OPHTH.S123419. PMID: 28255227; PMCID: PMC5322837.

330. Arai M, Yamamoto S, Mitamura Y, Sato E, Sugawara T, Mizunoya S. Efficacy of vitrectomy and internal limiting membrane removal for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2009;223(3):172-6. doi: 10.1159/000197113. Epub 2009 Jan 28. PMID: 19174614.

331. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone Implants in Patients with Naïve or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. 2015;233(3-4):176-85. doi: 10.1159/000371770. Epub 2015 Feb 6. PMID: 25661239.

332. Yamane S, Inoue M, Arakawa A, et al. Early postoperative hypotony and ciliochoroidal detachment after microincision vitrectomy surgery. *Am J Ophthalmol* 2012;153:1099–103.e1.

333. Carsten H. Meyer, Zengping Liu, Christian K. Brinkmann, Eduardo B. Rodrigues, Thomas Bertelmann, and On behalf of the German Retinal Vein Occlusion Group. Penetration Force, Geometry, and Cutting Profile of the Novel and Old Ozurdex Needle: The MONO Study. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. Jun 2014.387-391.

334. Celik N, Khoramnia R, Auffarth GU, Sel S, Mayer CS. Complications of dexamethasone implants: risk factors, prevention, and clinical management. *Int J Ophthalmol*. 2020 OCT 18;13(10):1612-1620. doi: 10.18240/ijo.2020.10.16. PMID: 33078113; PMCID: PMC7511382.

335. Furino C, Recchimurzo N, Boscia F, Alessio G. Cauterization of Ozurdex wound for the prevention of scleral leakage in vitrectomized eyes. *Eur J Ophthalmol*. 2018 May;28(3):341-343. doi: 10.5301/ejo.5001059. Epub 2017 OCT 31. PMID: 29108392.

336. Schoenberger SD, Riemann CD. Profound postoperative hypotony with globe collapse after 25-gauge pars plana vitrectomy. *Retin Cases Brief Rep.* 2012 Fall;6(4):415-8. doi: 10.1097/ICB.0b013e31824f70f6. PMID: 25389945.
337. Im JC, Shin JP, Kim IT, Park DH. Does Intravitreal Dexamethasone Implant Fragmentation Affect Clinical Outcomes in Macular Edema from Branch Retinal Vein Occlusion? *Ophthalmologica.* 2016;236(2):74-80. doi: 10.1159/000446880. Epub 2016 Jun 18. PMID: 27318489.
338. Taban M, Sharma S, Ventura AA, et al. Evaluation of wound closure in oblique 23-gauge sutureless sclerotomies with visante optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009;147:101-7
339. Chen D, Lian Y, Cui L, et al. Sutureless vitrectomy incision architecture in the immediate postoperative period evaluated in vivo using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010;117:2003-9. 6
340. Alagöz N, Tatar IT, Altan C, Alagöz C, Demir G, Ta kapili M. Rate of hypotony and intraocular pressure fluctuation immediately after intravitreal dexamethasone implantation in vitrectomized eyes. *J Fr Ophtalmol.* 2020 Feb;43(2):103-110. doi: 10.1016/j.jfo.2019.07.023. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31952876.
341. Panjaphongse R, Stewart JM. Risk Factors for wound leakage after Ozurdex Injection. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23:410-1.
342. Guemes-Villahoz N, Gómez-Calleja V, López-Guajardo L, Donate-López J. Choroidal detachment secondary to intravitreal dexamethasone implant in a patient with Coats' disease. *J Fr Ophtalmol.* 2021 OCT;44(8):1306-1307. doi: 10.1016/j.jfo.2020.09.025. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34452764.
343. López-Guajardo L, Vleming-Pinilla E, Pareja-Esteban J, Teus-Guezala MA. Ultrasound biomicroscopy study of direct and oblique 25-gauge vitrectomy sclerotomies. *Am J Ophthalmol* 2007;143:881-883.
344. Gutfleisch M, Dietzel M, Heimes B, Spital G et al. Ultrasound biomicroscopic findings of conventional and sutureless sclerotomy sites after 20-, 23-, and 25-G pars plana vitrectomy. *Eye.* 2010;24:1268-72.
- 345.- Lin AL, Ghatge DA, Robertson ZM, O'Sullivan PS, May WL, Chen CJ. Factors affecting wound leakage in 23-gauge sutureless pars plana vitrectomy. *Retina.* 2011 Jun;31(6):1101-8. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181ff0d77. PMID: 21386764.
346. Alba-Linero C, Sala-Puigdollers A, Romero B, Llorenç V, Adan A, Zarranz-Ventura J. Long-Term Intravitreal Dexamethasone Implant Outcomes in Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):228-237. doi: 10.1080/09273948.2019.1578380. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30994370.
347. Rajesh B, Zarranz-Ventura J, Fung AT, Busch C, Sahoo NK, Rodriguez-Valdes PJ, Sarao V, Mishra SK, Saatci AO, Udaondo Mirete P, Querques G, Farah ME, Lanzetta P, Arevalo JF, Kodjikian L, Chhablani J; for International Ozurdex Study Group. Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants. *Br J Ophthalmol.* 2020 Jan;104(1):39-46. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-313991. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31040132.

348. Spooner K, Fraser-Bell S, Hong T, Chang AA. Five-year outcomes of retinal vein occlusion treated with vascular endothelial growth factor inhibitors. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019 Mar 29;4(1):e000249. doi: 10.1136/bmjophth-2018-000249. PMID: 30997407; PMCID: PMC6440600.
349. Rezkallah A, Mathis T, Abukhashabah A, Voirin N, Malclès A, Agard É, Lereuil T, Denis P, Dot C, Kodjikian L. LONG-TERM INCIDENCE AND RISK FACTORS OF OCULAR HYPERTENSION FOLLOWING DEXAMETHASONE-IMPLANT INJECTIONS: THE SAFODEX-2 STUDY. *Retina.* 2021 Jul 1;41(7):1438-1445. doi: 10.1097/IAE.0000000000003080. PMID: 33315814.
350. Sudhalkar A, Bilgic A, Vasavada S, Kodjikian L, Mathis T, de Ribot FM, Papakostas T, Vasavada V, Vasavada V, Srivastava S, Bhojwani D, Ghia P, Sudhalkar A. Current intravitreal therapy and ocular hypertension: A review. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Feb;69(2):236-243. doi: 10.4103/ijo.IJO_1028_20. PMID: 33463565; PMCID: PMC7933876.
351. Bjerager J, van Dijk EHC, Holm LM, Singh A, Subhi Y. Previous intravitreal injection as a risk factor of posterior capsule rupture in cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2022 Jan 21. doi: 10.1111/aos.15089. Epub ahead of print PMID: 35060678.
352. Sudhalkar A, Kodjikian L, Chhablani J, Bhojwani D, Vasavada A. INTRAOCULAR DEXAMETHASONE IMPLANT POSITION IN SITU AND OCULAR HYPERTENSION. *Retina.* 2018 Dec;38(12):2343-2349. doi: 10.1097/IAE.0000000000001883. PMID: 29016454.
353. Bahadorani S, Krambeer C, Wannamaker K, Tie W, Jansen M, Espitia J, Sohn JH, Singer MA. The effects of repeated Ozurdex injections on ocular hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2018 Apr 3;12:639-642. doi: 10.2147/OPHTH.S148990. PMID: 29662300; PMCID: PMC5892964.
354. Bennedjai A, Theillac V, Akesbi J, Adam R, Rodallec T, Keilani C, Blumen-Ohana E, Labbé A, Nordmann JP. The Effect of Selective Laser Trabeculoplasty on Intraocular Pressure in Patients with Dexamethasone Intravitreal Implant-Induced Elevated Intraocular Pressure. *J Ophthalmol.* 2020 OCT 13;2020:3439182. doi: 10.1155/2020/3439182. PMID: 33110658; PMCID: PMC7578731.
355. Rezkallah A, Mathis T, Denis P, Kodjikian L. XEN Gel Stent to Treat Intraocular Hypertension After Dexamethasone-Implant Intravitreal Injections: 5 Cases. *J Glaucoma.* 2019 Jan;28(1):e5-e9. doi: 10.1097/IJG.0000000000001092. PMID: 30234749.
356. Guemes-Villahoz N, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, Torres-Imaz R, Donate-López J. Trabecular microbypass stent to treat ocular hypertension after intravitreal injection of a dexamethasone implant. *J Fr Ophtalmol.* 2021 Jul 16;S0181-5512(21)00331-4. doi: 10.1016/j.jfo.2021.01.027. Epub ahead of print. PMID: 34281762.
357. Koller, S., Neuhann, T. & Neuhann, I. Auffälliger Linsenfremdkörper nach intravitrealer Injektion. *Ophthalmologe* 109, 1119–1121 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00347-012-2650-8>
358. Garay-Aramburu G, Urcola JA. Resultados en salud en oftalmología, real world data. ¿Nuevo paradigma de la evidencia científica? En Big data en oftalmología. Martínez de la Casa JM, Urcola JA. Mesa redonda del 93 congreso de la SEO SEO. ISBN 978-84-89085-71-8.

359. Tan JCK, Ferdi AC, Gillies MC, Watson SL. Clinical Registries in Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019 May;126(5):655-662. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.12.030. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30572076.
360. Daien V, Eldem BM, Talks JS, et al. Real-world data in retinal diseases treated with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy - a systematic approach to identify and characterize data sources. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):206. Published 2019 OCT 16. doi:10.1186/s12886-019-1208-9
361. Braithwaite T, Calvert M, Gray A, Pesudovs K, Denniston AK. The use of patient-reported outcome research in modern ophthalmology: impact on clinical trials and routine clinical practice. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019 Jan 24;10:9-24. doi: 10.2147/PROM.S162802. PMID: 30774489; PMCID: PMC6352858.
362. Denniston AK, Kyte D, Calvert M, Burr JM. An introduction to patient-reported outcome measures in ophthalmic research. *Eye (Lond)*. 2014 Jun;28(6):637-45. doi: 10.1038/eye.2014.41. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24625379; PMCID: PMC4058607.
363. Jones L, Garway-Heath DF, Azuara-Blanco A, Crabb DP; United Kingdom Glaucoma Treatment Study Investigators. Are Patient Self-Reported Outcome Measures Sensitive Enough to Be Used as End Points in Clinical Trials?: Evidence from the United Kingdom Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2019 May;126(5):682-689. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.09.034. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30273622.
364. Robertson AO, Tadi V, Rahi JS. Attitudes, experiences, and preferences of ophthalmic professionals regarding routine use of patient-reported outcome measures in clinical practice. *PLoS One*. 2020 Dec 4;15(12):e0243563. doi: 10.1371/journal.pone.0243563. PMID: 33275625; PMCID: PMC7717508.
365. Fraenkel A, Lee GA, Vincent SJ, Vincent RA, Bourne RRA, Shah P. Lessons learned from the development and implementation of a patient-reported outcome and experience measure (POEM) in an Australian glaucoma practice. *BMC Ophthalmol*. 2019 Aug 22;19(1):192. doi: 10.1186/s12886-019-1198-7. PMID: 31438884; PMCID: PMC6704624.
366. Academia Americana de Oftalmologia, <https://www.aao.org/iris-registry>, , ultimo acceso 10/10/2021.
367. Parke Ii DW, Lum F, Rich WL. The IRIS® Registry : Purpose and perspectives. *Ophthalmology*. 2017 Jan;114(Suppl 1):1-6. English. doi: 10.1007/s00347-016-0265-1. PMID: 27306823.
368. Li Y, Hall NE, Pershing S, Hyman L, Haller JA, Lee AY, Lee CS, Chiang M, Lum F, Miller JW, Lorch A, Elze T. Age, Gender, and Laterality of Retinal Vascular Occlusion: A Retrospective Study from the IRIS® Registry. *Ophthalmol Retina*. 2021 May 12:S2468-6530(21)00163-9. doi: 10.1016/j.oret.2021.05.004. Epub ahead of print. PMID: 33991710.
369. Fight Retinal Blindness! Project <https://savesightregistries.org/registries/modules/fight-retinal-blindness/>, ultimo acceso 10/10/2021.
370. Niedzwiecki M, Hunt A, Nguyen V, Mehta H, Creuzot-Garcher C, Gabrielle PH, Guillemain M, Fraser-Bell S, Arnold J, McAllister IL, Gillies M, Barthelmes D. 12-month outcomes of ranibizumab versus aflibercept for macular oedema in central retinal vein

occlusion: data from the FRB! registry. *Acta Ophthalmol.* 2021 Sep 13. doi: 10.1111/aos.15014. Epub ahead of print. PMID: 34519167.

371. Hunt AR, Nguyen V, Creuzot-Garcher CP, Alforja S, Gabrielle PH, Zarranz-Ventura J, Guillemin M, Fraser-Bell S, Casaroli Marano RP, Arnold J, McAllister IL, O'Toole L, Gillies MC, Barthelmes D, Mehta H. Twelve-month outcomes of ranibizumab versus aflibercept for macular oedema in branch retinal vein occlusion: data from the FRB! registry. *Br J Ophthalmol.* 2021 Mar 12;bjophthalmol-2020-318491. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318491. Epub ahead of print. PMID: 33712484.

372. Zarranz-Ventura J, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, Sararols L, Garay-Aramburu G, Puzo M, Arruabarrena C, Figueras-Roca M, Gillies MC, Casaroli-Marano RP; from the writing committee of the Fight Retinal Blindness Spain (FRB! Spain) Users Group. Creation of a Neovascular Age-related Macular Degeneration National Database using a web-based platform: Fight Retinal Blindness SPAIN. Report 1. Visual outcomes. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022 Feb 1. doi: 10.1111/ceo.14054. Epub ahead of print. PMID: 35106882.

373. Weih LM, Hassell JB, Keeffe J. Assessment of the impact of vision impairment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Apr;43(4):927-35. PMID: 11923230.

374. Fenwick EK, Man RE, Rees G, Keeffe J, Wong TY, Lamoureux EL. Reducing respondent burden: validation of the Brief Impact of Vision Impairment questionnaire. *Qual Life Res.* 2017 Feb;26(2):479-488. doi: 10.1007/s11136-016-1395-2. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27558785.

375. Inteligencia artificial en retina. Monografía. Sociedad Española de Retina y Vitreo 2020.

376. Smiddy WE. Economic considerations of macular edema therapies. *Ophthalmology.* 2011 Sep;118(9):1827-33. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.12.034. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21507488; PMCID: PMC3483086.

377. Pennington B, Alshreef A, Flight L, Metry A, Poku E, Hykin P, Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Murphy C, Kelly J, Yang Y, Lotery A, Williams M, Brazier J. Cost Effectiveness of Ranibizumab vs Aflibercept vs Bevacizumab for the Treatment of Macular Oedema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The LEAVO Study. *Pharmacoeconomics.* 2021 Aug;39(8):913-927. doi: 10.1007/s40273-021-01026-5. Epub 2021 Apr 26. Erratum in: *Pharmacoeconomics.* 2021 Jun 19;: PMID: 33900585; PMCID: PMC8298346.

378. Thom HH, Capkun G, Nixon RM, Ferreira A. Indirect comparisons of ranibizumab and dexamethasone in macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *BMC Med Res Methodol.* 2014 Dec 22;14:140. doi: 10.1186/1471-2288-14-140. PMID: 25533265; PMCID: PMC4289570.

379. Rani PK, Das T. Evidence-based practice versus economics in treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion in India. *Eye (Lond).* 2020;34(2):217-218. doi:10.1038/s41433-019-0709-3

380. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond).* 2011 Aug;25(8):981-8. doi: 10.1038/eye.2011.92. Epub 2011 May 6. PMID: 21546916; PMCID: PMC3178209.

381. Lozano López V, Serrano García M, Mantolán Sarmiento C, Pareja Ríos A, Losada Castillo MJ, Cordovés Dorta L, Quijada Fumero E, Virgós Aller T, Bullejos Molina M. Resultados coste-efectividad del implante de dexametasona en edema macular [A cost-effectiveness

study of dexamethasone implants in macular edema]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015 Jan;90(1):14-21. Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2013.10.007. Epub 2014 OCT 25. PMID: 25443181.

382. Abraldes MJ, Pareja A, Roura M; en representación del grupo del estudio OBSERVAR. Analysis of costs associated with the management and morbidity of diabetic macular oedema and macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016 Jun;91(6):273-80. English, Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2015.11.019. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26810908.

383. Gonder JR, Walker VM, Barbeau M, Zaour N, Zachau BH, Hartje JR, et al. Costs and quality of life in diabetic macular edema: Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study (C-REALITY). *J Ophthalmol*. 2014;2014:939315.

384. Taylor HR. LXIII Edward Jackson Memorial Lecture: Eye care: Dollars and sense. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:1-8.

385. Lin J, Gibbons A, Smiddy WE. Cost-Utility of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Retina*. 2021 Jul;5(7):656-663. doi: 10.1016/j.oret.2020.09.017. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33002672; PMCID: PMC8004537.

386. Hykin P, Prevost AT, Sivaprasad S, Vasconcelos JC, Murphy C, Kelly J, Ramu J, Alshreef A, Flight L, Pennington R, Hounsome B, Lever E, Metry A, Poku E, Yang Y, Harding SP, Lotery A, Chakravarthy U, Brazier J. Intravitreal ranibizumab versus aflibercept versus bevacizumab for macular oedema due to central retinal vein occlusion: the LEAVO non-inferiority three-arm RCT. *Health Technol Assess*. 2021 Jun;25(38):1-196. doi: 10.3310/hta25380. PMID: 34132192; PMCID: PMC8287375.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Las conclusiones a las que se puede llegar tras la realización de los diferentes estudios previamente comentados son las siguientes:

1. Los implantes intravítreos de dexametasona son efectivos en la mejora de la agudeza visual tanto a corto plazo como a largo plazo en el tratamiento de pacientes de la OSI Araba con edema macular secundario a oclusiones venosas retinianas.
2. Los implantes intravítreos de dexametasona son efectivos en la mejora del grosor macular central tanto a corto como a largo plazo en el tratamiento de pacientes de la OSI Araba con edema macular secundario a oclusiones venosas retinianas.
3. Los implantes intravítreos de dexametasona son efectivos en la mejora del volumen macular central tanto a corto como a largo plazo en el tratamiento de pacientes de la OSI Araba con edema macular secundario a oclusiones venosas retinianas.
4. Los implantes intravítreos de dexametasona son seguros tanto a corto como a largo plazo en pacientes de la OSI Araba con edema macular secundario a oclusiones venosas retinianas.

ANEXOS

1. Publicaciones

En este apartado se presentan los artículos publicados en orden cronológico y su calificación según la página web de SCOPUS <https://www.scopus.com/sources.uri>³⁸⁷ durante los últimos diez años en relación con el tema de la presente Tesis.

Inicialmente nos preocupó la repercusión que podía tener la realización de una esclerotomía biplanar del calibre 22 G (equivalente a 0,644 mm) sin suturar, debido a que este calibre era superior al de la técnica habitualmente utilizada hasta el momento, y podría generar mayores traumatismos en la esclera y disrupciones en los tejidos, que a su vez podían generar desprendimientos coroideos y hemorragias en las esclerotomías. Para ello realizamos estudio prospectivo²² de análisis del cierre de las esclerotomías durante los treinta primeros días tras la inyección mediante OCT de segmento anterior (OCT-SA) y con los resultados iniciales obtenidos propusimos una mejora de la aguja¹⁹. De este estudio se derivaron las siguientes cinco publicaciones:

A.1. CARTA AL EDITOR

Intravitreal injection technique. Garay-Aramburu G, Cabrerizo J. Ophthalmology. 2012 Dec;119(12):2654-5.e1; author reply 2655. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.08.033. PMID: 23207036 (279).

Ranking nº 2 de 93. Q1. SRJ 4,724.

En la página <https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions> comenta que se puede incluir el artículo propio, de forma completa o parcial en la tesis (ultimo acceso 06/07/2021).

Ophthalmology Volume 119, Number 12, December 2012

group still being much lower than that of the placebo and untreated eyes in the ATOM1 study in each case. There was indeed a group that did not respond as well to atropine, and in our analysis of the 15% of each atropine group that seemed to progress >1.0 diopters over 2 years, these seem mainly to be those aged <8 years at onset of trial. However, again, the effect on progression seemed to be dose related, and was less than in the placebo and untreated group.

We agree there remain many points to ponder regarding longer-term duration and the long-term safety of atropine; however, these parameters remain difficult and impractical to evaluate within the limited confines of a prospective clinical trial, and may be best ascertained with a longer term, prospective, cohort study. We do feel that with bilateral treatment, unlike ATOM1, the risk of anisometropic amblyopia was minimal, and other questions such as studying pathologic high myopia are best relegated to specific studies designed and powered appropriately to answer these questions. Certainly, more needs to be done to fully elucidate the true nature of myopia progression. With regard to atropine treatment, the challenge continues to be to tailor the atropine dose adequately so that the best efficacy-safety balance is achieved for each child.

DONALD TAN, FRCS, FRCOPHTH, AUDREY CHIA, FRANZCO, CHUA WEI HAN, FRSCED(OPHTH), CHEUNG YIN BUN, PhD
Singapore National Eye Center, Singapore Eye Research Institute, Singapore

Intravitreal Injection Technique



Dear Editor:

We read with interest the study of Haller et al¹ describing the positive visual outcome, drug tolerability, and safety of intraocular dexamethasone implants (Ozurdex Allergan Inc., Irvine, CA) over a 12-month follow-up in selected patients with macular edema owing to branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion.

We have been using dexamethasone implants for 24 months and observed similar, positive results. Our major concern, however, is the long-term safety of these implants in patients undergoing multiple injections over several years (Fig 1, available at <http://aaojournal.org>). Further discussion of the tolerability and safety of this treatment would be incomplete without considering the long-term potential risks of the injections, which differ from other intravitreal injections commonly performed in daily clinical practice with regard to both the needle size and technique.

Several papers have reported cases of multiple injections, with some showing potential complications owing mainly to a secondary increase in intraocular pressure, cataract formation, and migration of the implant to the anterior chamber.^{2,3}

We systematically searched the literature up to April 2012 for current trials comparing intraocular dexamethasone implants with other intravitreal injections in terms of technique-related complications and scleral and choroidal wound healing. We found no reports discussing scleral healing or any complication owing to the injection technique, such as large subconjunctival hemorrhages, choroidal detachment, or small vitreous prolapse.

The 22-gauge applicator for intraocular dexamethasone is significantly thicker and therefore more traumatizing to the scleral tissue than the systems used for intravitreal injections of antibiotics or anti-vascular endothelial growth factor therapy. The injection needle should first be placed tangentially to the inner sclera and perpendicular to the center of the globe, which creates a valved tunnel undergoing compressing forces owing to the configuration of the scleral fibers. This valved tunnel combined with the surface tension between the outer scleral walls facilitates sealing of the wound. This technique causes greater trauma and tissue disruption, however, especially at the suprachoroidal lamina, which could lead to choroidal detachments and intratunnel hemorrhage.

We used optical coherence tomography (Topcon 3D OCT-200, Tokyo, Japan) to characterize the postoperative morphologic and anatomic landmark changes of the sclerectomy site after injecting dexamethasone implants in 10 patients, 4 of whom were included in a report at the Euretina Annual Meeting (Garay-Aramburu, G. Evolution of the closing of 22G hole measured by tomography. Video presented at: Euretina Annual Meeting, May 26-29, 2011; London) for 28 days after the procedure and observed complete closure of the scleral tunnel on day 7 after the injection (Figs 2-4, available at <http://aaojournal.org>).

The optical coherence tomography findings reinforce the importance of creating a valved tunnel. For this implant, the injection technique seems to play an important role and is a greater challenge for the surgeon compared with other types of intravitreal injection. Although the learning curve may be short, we believe that it is crucial to emphasize the 2 distinct steps of the injection and to avoid further manipulation of the scleral tissues owing to bad injection angles. Future improvements in the design of the injection system would increase the safety and convenience of injecting these implants in cases requiring multiple injections. Despite the potential adverse effects in patients with multiple dexamethasone implants over time, improvements in visual acuity and foveal thickness have been reported after each injection.⁴ Multiple intravitreal dexamethasone implants may thus be an attractive technique whose risk-benefit assessment should be studied further.

GONZAGA GARAY-ARAMBURU, MD,¹ JAVIER CABRERIZO, MD¹

¹Department of Ophthalmology, University Hospital of Álava, Vitoria-Gasteiz, Spain.

References

1. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-months study results. *Ophthalmology* 2011;118:2453-60.
2. Chang-Lin J, Attar M, Acheampong A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:80-6.

Letters to the Editor

3. Pardo-Lopez D, Frances-Muñoz E, Gallego-Pinazo R, Diaz-Llopis M. Anterior chamber migration of dexamethasone intravitreal implant. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 Aug 23 [Epub ahead of print].
4. Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, et al. Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. *Ophthalmology* 2012;119:1190–8.

Author reply

Dear Editor:

We thank Drs Garay-Aramburu and Cabrerizo for their commentary on our paper “Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results”¹ and are pleased that their experience dovetails with our findings that the dexamethasone intravitreal implant is effective. We also congratulate them on the optical coherence tomography study that showed significant closure of the 22-gauge scleral tunnel at day 1 and complete closure at day 7. These findings correspond nicely with those reported by Taban et al,² who also demonstrated with optical coherence tomography complete closure of sclerotomy wounds by day 1 when using a 23-gauge sclerotomy microincision and an oblique approach.

Although the authors believe that a 2-step, biplanar injection technique is important, and it is interesting to read their thoughts, we know of no clinical evidence that the injection method can impact safety or efficacy. An injection technique that uses an oblique incision may be more valuable in an animal model,³ but clinical experience has not borne out a difference in outcomes. The dexamethasone implant has been used for the treatment of macular edema due to branch and central retinal vein occlusions since its approval in June 2009. Thousands of patients with retinal vein occlusion have received the implant, many with repeat injections. The authors themselves, on systematic literature search, found no reports describing complications such as scleral leaks, choroidal detachment, or vitreous prolapse owing to the injection technique. We also found no such reports of complications or problems related to the injection procedure in our prospective clinical trial (n = 1256).¹

Indeed, this type of debate regarding sclerotomy architecture was prevalent in the early days of sutureless vitrectomy surgery, but biplanarity never was found to be critical as long as a component of the scleral incision was oriented obliquely to the eye wall, rather than having an entirely perpendicular entry. A wound or injection technique with an oblique component was also shown to be more valuable in an animal model than a straight incision for sutureless vitrectomy in preventing wound leakage, hypotony, and endophthalmitis.³

The results of the GENEVA study¹ demonstrated that, for the majority of patients, dexamethasone intravitreal injections can be repeated with no new safety concerns after a second injection. Among patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion, single,⁴ and more critically, repeated treatment¹ with dexamethasone implants had a favorable safety profile over 12 months. In patients who received 2 intravitreal dexamethasone injections, the efficacy and safety of the 2 implants were similar with the exception of cataract progression. We have not seen serious sclerotomy-related adverse events from any registration trial even after multiple injections (data not shown).

JULIA A. HALLER, MD,¹ FRANCISCO BANDELLO, MD,² RUBENS BELFORT, JR, MD,³ MARK GILLIES, MD,⁴
ANAT LOEWENSTEIN, MD,⁵ YOUNG HEE YOON, MD,⁶ XIAO-YAN LI, MD,⁷ SCOTT M. WHITCUP, MD⁷

¹Wills Eye Institute, Philadelphia, Pennsylvania; ²University Vita Salute, Hospital San Raffaele, Milan, Italy; ³Vision Institute, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; ⁴University of Sydney, Sydney, Australia; ⁵Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel; ⁶Asan Medical Center, Seoul, Korea; ⁷Allergan, Inc., Irvine, California; for the Ozurdex GENEVA Study Group

References

1. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr, et al. 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.
2. Taban M, Sharma S, Ventura AA, Kaiser PK. Evaluation of wound closure in oblique 23-gauge sutureless sclerotomies with Visante optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009;147:101–7.
3. Taban M, Ventura AA, Sharma S, Kaiser PK. Dynamic evaluation of sutureless vitrectomy wounds: an optical coherence tomography and histopathology study. *Ophthalmology* 2008;115:2221–8.
4. Haller J, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134–46.

Geographic Location and Endophthalmitis



Dear Editor:

Keay et al¹ reported the postoperative endophthalmitis (PE) incidence after cataract surgery in 48 of the states of the United States. The US incidence decreased from 1.33 cases per 1000 surgeries in 2003 to 1.11 in 2004. Also, male gender, age ≥85 years, black race, Native Americans, and surgery performed by surgeons with low annual volume or less experience had increased rates.¹ Possible stronger risk factors such as the prophylaxis practices and the surgical technique cannot be assessed.¹ However, it is known that the intracameral antibiotic prophylaxis was unusual in the United States² before 2007. During the study period,¹ in Europe, without using intracameral prophylaxis, the PE incidence was 3.26 and 2.51 cases per 1000 surgeries in groups A and C of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons study,³ respectively. The different contemporary incidence in the United States and Europe suggests the influence of other factors such as the geographic location.

Keay et al¹ reported an adjusted incidence range from 0.81 in a northern state (Idaho) to 2.62 in a southern state (Missouri) mean value, 1.57. This range was arbitrarily stratified into 6 levels, which they summarized on a map. Keay et al suggest that climate does not influence

A.2. CARTA AL EDITOR

Re: intravitreal dexamethasone implant fragmentation. Cabrerizo J, Garay-Aramburu G. Can J Ophthalmol. 2013 Aug;48(4):343. doi: 10.1016/j.jcjo.2013.05.023. PMID: 23931478 (280).

Ranking 43. Q2. SRJ 0.771.

En la página web <https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions> comenta que se puede incluir el artículo propio. de forma completa o parcial en la tesis (ultimo acceso el 07/07/2021)

LETTERS TO THE EDITOR

Re: Intravitreal dexamethasone implant fragmentation

Dear Editor,

We have read with interest the letter of Drs. Roy and Hedge presenting an unaccountable fragmentation of a dexamethasone implant within the vitreous cavity.¹ We share the authors' concern about the possible effects that changes in implant structure can entail on the drug release rate and the potential consequences evolving from them.

In animal studies, intravitreal dexamethasone implants showed a biphasic release pattern, with an initial drug burst peaking at day 60, followed by a long, sustained release until the sixth month.² This finding dovetails beautifully with previously described erosion models in biodegradable solid matrices, which show an initial delivery burst related to the surface area and the drug hydrophobicity, and a second phase regulated by the degradation rate of the polymer. In this second phase, the water penetrates the matrix, forming a central cavity with a higher degradation rate.³ Fragmentation moderately increases the exposed surface area and decreases the volume, which may lead to faster transition within phases and may result in shorter and stronger drug release patterns.

We have been using intravitreal dexamethasone implants for 30 months and have found 2 cases of implant fragmentation. One patient presented noticeable separated fragments at fundus examination 1 month after injection (Fig. 1). In the second event, the implant broke at the ejection (Video 1 available online) during an instructional wet-lab outside surgical conditions. Although in the first case, fragmentation could be argued to be related to polymer bulk erosion over time, the second case proves that for a break to happen during the implantation is utterly feasible.

Current knowledge on intravitreal degradation of polymers and the subsequent drug release rate suggests that early fragmentation may reflect on the intravitreal drug concentration over time. Knowing the incidence of these events seems therefore to be crucial and should be the aim of future studies. Intravitreal degradable implants for controlled drug release have shown its efficacy and safety,⁴ and may represent a preponderant alternative to direct injection; however, our findings demonstrate that future designs should have its scope in implant-friendly devices, ensuring complete implant integrity after injection.

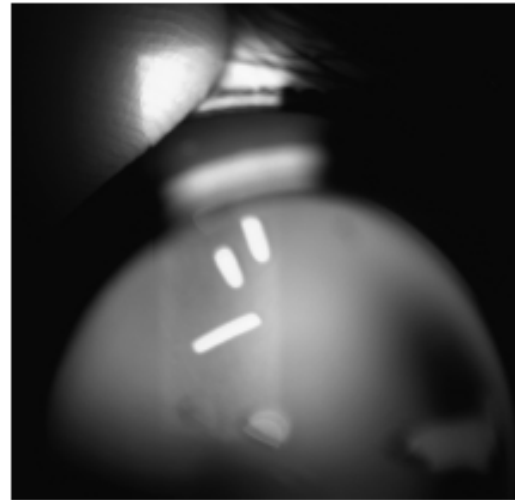


Fig. 1—Fundus image showing dexamethasone implant fragments within vitreous cavity.

Online-only material: This article includes online-only material. Video 1 can be found on the *CJO* web site at cos.sco.ca. It is linked to this article in the online contents of the August 2013 issue.

Javier Cabrerizo, MD, Gonzaga Garay-Aramburu, MD
Hospital Universitario de Alava, Vitoria-Gasteiz, Spain

Correspondence to:

Javier Cabrerizo, MD: javi.cabrerizo@gmail.com

REFERENCES

1. Roy R, Heggel S. Split Ozurdex implant: a caution. *Can J Ophthalmol* 2013;48:e15-6.
2. Chang-Lin J-F, Attar M, Acheampong AA, BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:80-6.
3. Kano N, Fujii S. Biodegradable intravitreal therapies for retinal disorders: progress to date. *Drug Aging* 2010;27:117-34.
4. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr, et al. 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.

Can J Ophthalmol 2013;48:343

0008-4182/13/\$-see front matter © 2013 Canadian Ophthalmological Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjo.2013.05.023>

Author Reply

Dear Editor,

We thank Drs. Cabrerizo and Garay-Aramburu for their interest in our article. Our article¹ described a case of unexplained breakage of a dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex; Allergan Inc, Irvine, Calif) immediately after

injecting. Since then we have come across multiple reports of such incidents including the ones by these authors.^{2,3}

Chang-Lin et al.⁴ in their animal studies state that fragmentation of implants was noted during various periods after injecting intravitreally, and they analyzed that distinct phases of drug concentration correlate with fragmentation of the implant. The video by the authors clearly demonstrates the

A.3. FOTOGRAFÍA

Choroidal detachment due to hypotony after intravitreal injection of dexamethasone implant. Garay-Aramburu G, Gomez-Moreno A. JAMA Ophthalmol. 2013 OCT;131(10):1. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2526. PMID: 24114128 (281).

Ranking 6 Q1. SRJ 2,62.

En la página web <https://jamanetwork.com/pages/reprints-and-permissions> (ultimo acceso 07/07/2021) indica que hay que solicitar y pagar por el permiso para la publicación en la Tesis DOCTORal el artículo publicado en su revista. Por lo que se procede al abono de la tasa y a su inclusión en esta Tesis.

OPHTHALMIC IMAGES

Choroidal Detachment Due to Hypotony After Intravitreal Injection of Dexamethasone Implant

Gonzaga Garay-Aramburu, MD; Angela Gomez-Moreno, MD



A, Choroidal detachment in the inferior vascular arcade due to hypotony the day after an intravitreal dexamethasone implant injection. It resolves spontaneously within 4 days. B, Anterior segment optical coherence tomography (Topcon 3D OCT-1000) the day after the injection. The image shows the oblique scleral tunnel open as the cause of hypotony.

A.4. CARTA AL EDITOR

22-gauge sclerotomy architecture evaluated by anterior segment optical coherence tomography. Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno Á, Urcola JA, Diaz-de-Durana-Santa-coloma E, Cabrerizo FJ, Larrauri-Arana A. Br J Ophthalmol. 2014 Feb;98(2):280-1. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303801. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24276698 (282).

Ranking 10. Q1. SJR 1,774.

En la página web de la revista, <https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?publisherName=BMJ&publication=bjophthalmol&title=The%20British%20Journal%20of%20Ophthalmology&publicationDate=1928-04-01&author=&contentID=10.1136/bjo.12.4.214&volumeNum=12&issueNum=4&startPage=214&endPage=215&numPages=2©right=BMJ%20Publishing%20Group%20Ltd.%20All%20rights%20reserved.&orderBeanReset=true>, autorizan el uso del abstract de este artículo en la Tesis Doctoral del autor del artículo. Para ello se rellena un formulario de solicitud y recibimos la licencia número 5104881455166

incluir el agradecimiento "Reproduced from [publicationtitle, author(s), volume number, page numbers, copyright notice year] with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

LETTER

22-gauge sclerotomy architecture evaluated by anterior segment optical coherence tomography

INTRODUCTION

Since 2009 there is a new dexamethasone intravitreal implant (DII) to treat macular oedema following vascular obstruction and uveitis. The applicator system consists of a sterile, single-use instrument via 22-gauge needle and was designed to create a self-sealing wound.¹ In the 12 months safety and efficacy study,² including 1256 patients, no adverse events related to the sclerotomy wound were found.

The aim of this study is to describe the scleral wound closure using anterior segment spectral domain optical coherence tomography (AS-OCT) in 27 eyes of 23 patients treated with DII.

METHODS

We designed a prospective observational study with 27 eyes of 23 consecutive patients treated with DII due to macular oedema. We excluded eyes with known allergies to the studied medication and other coexisting ocular disorders such as conjunctival or scleral scarring, aphakia,

active ocular infection, glaucoma and intraocular pressure (IOP) >23 mm Hg.

All surgeries were performed under topical anaesthesia by two experienced vitreoretinal surgeons in accordance with the manufacturer's instructions.

Anterior segment slit-lamp examination was performed to check wound healing progress. IOP with a non-contact tonometer was measured. Hypotony was defined as IOP < 6 mm Hg.³ The sclerotomy wounds were examined with an AS-OCT (3D OCT-1000 Mark II, Topcon Medical Systems, Oakland, New Jersey, USA) on 1, 4, 8 and 12 days postoperatively and until complete wound healing.

Scleral wound closure was defined as the absence of scleral gap at the sclerotomy site in the AS-OCT images. Biplanar incision was defined by a two-plane structure with an oblique initial segment followed by a vertical segment. When two differentiated segments were not found, the incision was defined as oblique.

RESULTS

Of the 23 patients, 13 were men and 10 were women. The mean age at the time of injection was 58 years (range 18–80).

Slit-lamp examination on postoperative day 1 revealed subconjunctival haemorrhage in 17 patients. In those with no subconjunctival haemorrhage, the external

side of the sclerotomy was visible and no leakage was detected.

The median time for scleral wound closure measured by AS-OCT was 8 days (range 1–18). The tomography showed the biplanar incision with a large horizontal path and the final vertical path pointing towards the vitreous cavity in 74% (figure 1) and an oblique incision in 26%.

Mean IOP before surgery and at 1, 4, 8 and 12 days postoperatively were 15.21, 13.92, 15.1, 14.4 and 19.33 mm Hg, respectively. At first postoperative day, three eyes (11.11%) presented hypotony. Two of them presented a choroidal detachment with spontaneous resolution by the fourth day. In these two cases, the AS-OCT showed a short oblique incision (figure 2). The other eye was sutured at the moment of finding.

COMMENT

One of our main concerns related to this device are the possible adverse events during sclerotomy healing. Recently, Adan *et al*⁴ described two cases (11.8%) of transient hypotony after the DII injection for treatment of uveitic persistent cystoid macular oedema in vitrectomised patients, probably due to the absence of the scleral wound closure after the injection. Therefore, wound construction appears to be a critical point to avoid leakage and related complications.^{5,6}

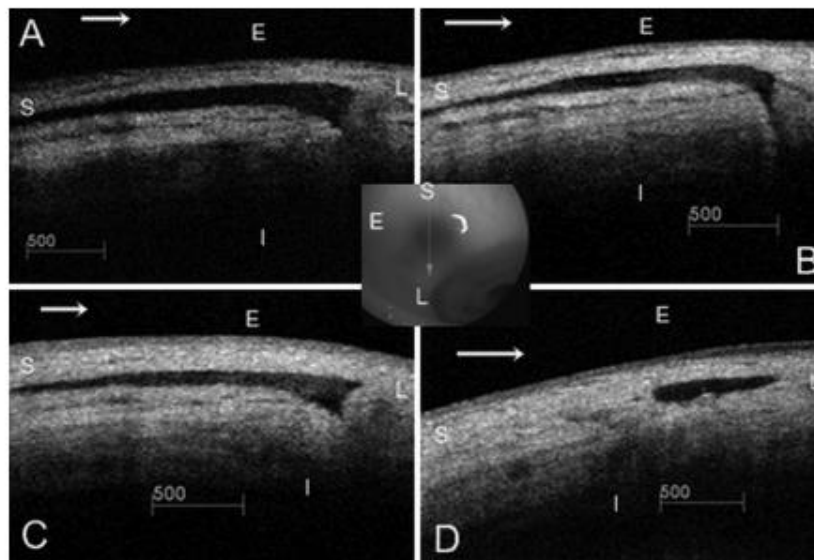


Figure 1 Chronology of wound healing after intravitreal implant: (A) first day, (B) fourth day, (C) eighth day and (D) 12th day. (E) Probe orientation. L, limbus; S, superior; E, external; I, internal.

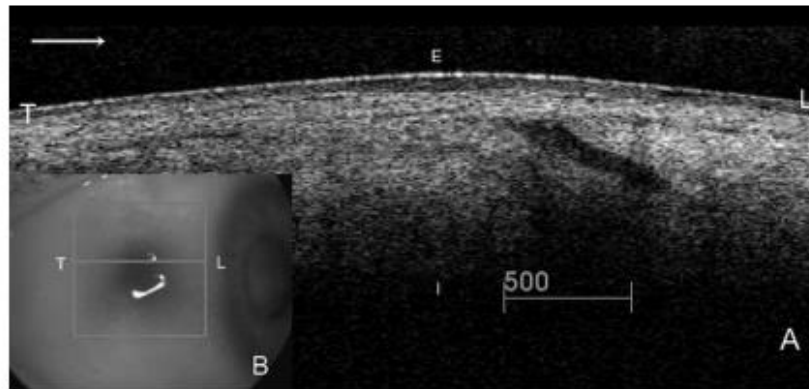


Figure 2 Anterior segment tomography in a patient with hypotony. (A) The image shows an oblique and short length scleral tunnel that justifies the hypotony. (B) Probe orientation. L, limbus; T, temporal; E, external; I, internal.

AS-OCT examination of the scleral wound gives a detailed vision of the morphological changes during the healing process, allows evaluation of the injection technique and enables the observation of the relationship between the wound architecture and the developed complications.

This is the first study realised with 22-gauge sclerotomies and our results dovetail with previously reported studies using 23 or 25-gauge sclerotomies.^{3 5 6} We demonstrate the prompt closing of the scleral tunnel, around the eighth day,^{3 5} and our hypotony rates are similar to those previously described.⁴ Despite our attempts to perform biplanar incisions, 26% showed oblique incisions in AS-OCT. The hypotony occurred among the cases of oblique incisions.

We speculate that after performing a well-done biplanar incision, the needle extraction may destructure the scleral tunnel, making it thicker. This allows the intraocular liquid exit and thus, the hypotony.

In order to achieve an adequate wound apposition and avoid secondary transient hypotony, the incision architecture seems to be of major importance.

Gonzaga Garay-Aramburu, Ángela Gómez-Moreno, J Aritz Urcola, Enrique Díaz-de-durana-Santa-coloma, F Javier Cabrerizo, Arantza Larrauri-Arana

Ophthalmology Department, Araba University Hospital, Vitoria-Gasteiz, Spain

Correspondence to Dr Gonzaga Garay-Aramburu, Ophthalmology Department, Hospital Universitario Araba, C/ Jose Atxotegui s/n, Vitoria-Gasteiz, Alava-Araba 01009, Spain; gonzaga.garayaramburu@osakidetza.net

Contributors All the authors contributed to the conception and design, analysis and interpretation of data, drafting the article and final approval of the version to be published.

Competing interests None.

Ethics approval Ethics committee from Araba University Hospital.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.



To cite Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno Á, Urcola JA, et al. *Br J Ophthalmol* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303801

Received 31 May 2013

Revised 19 October 2013

Accepted 3 November 2013

Br J Ophthalmol 2013;0:1–2.

doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303801

REFERENCES

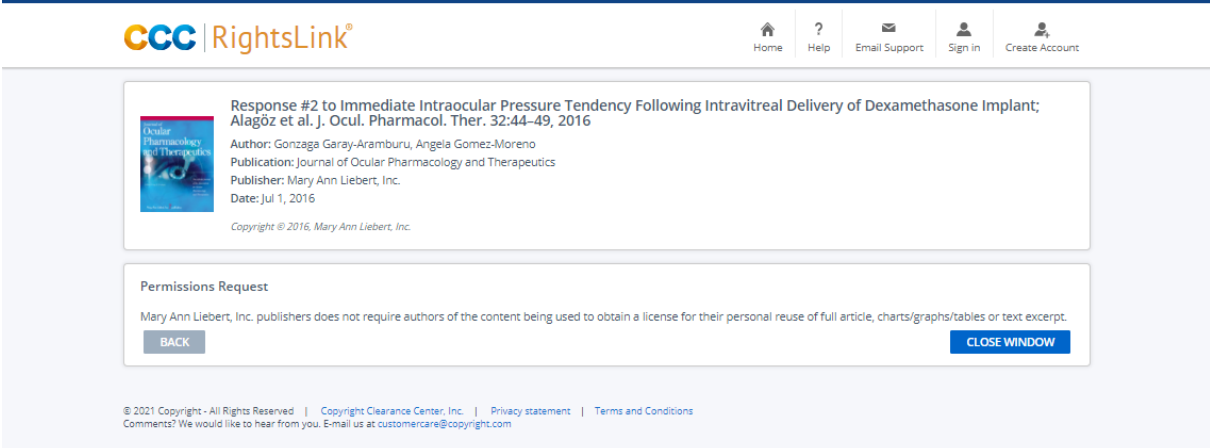
- Haller JA, Dugel P, Weinberg DV, et al. Evaluation of the safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema. *Retina* 2009;29:46–51.
- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011;118:2453–60.
- Yamane S, Inoue M, Arakawa A, et al. Early postoperative hypotony and ciliochoroidal detachment after microincision vitrectomy surgery. *Am J Ophthalmol* 2012;153:1099–103.e1.
- Adán A, Pelegrin L, Rey A, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic persistent cystoid macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2013;33:1435–40.
- Chen D, Lian Y, Cui L, et al. Sutureless vitrectomy incision architecture in the immediate postoperative period evaluated in vivo using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010;117:2003–9.
- Taban M, Shama S, Ventura AA, et al. Evaluation of wound closure in oblique 23-gauge sutureless sclerotomies with visante optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009;147:101–7.

A.5. CARTA AL EDITOR

Response #2 to Immediate Intraocular Pressure Tendency Following Intravitreal Delivery of Dexamethasone Implant; Alagöz et al. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 32:44-49, 2016. Garay-Aramburu G, Gomez-Moreno A. J Ocul Pharmacol Ther. 2016 Jul-Aug;32(6):344-5. doi: 10.1089/jop.2016.0029. PMID: 27420301 Final publication is available from Mary Ann Liebert, Inc.: <http://dx.doi.org/10.1089/jop.2016.0029> (283).

Ranking 45. Q2. SJR 0,685

Según la página web <https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet> no se requiere abono de tasas para la publicación de un artículo propio. en un libro de texto, último acceso 11/97/2021.



The screenshot displays the CCC RightsLink interface. At the top, the logo 'CCC | RightsLink' is on the left, and navigation links for Home, Help, Email Support, Sign in, and Create Account are on the right. The main content area features a card for a permissions request. The card includes a thumbnail of the journal cover 'Ocular Pharmacology and Therapeutics' and the following text: 'Response #2 to Immediate Intraocular Pressure Tendency Following Intravitreal Delivery of Dexamethasone Implant; Alagöz et al. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 32:44-49, 2016', 'Author: Gonzaga Garay-Aramburu, Angela Gomez-Moreno', 'Publication: Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics', 'Publisher: Mary Ann Liebert, Inc.', and 'Date: Jul 1, 2016'. Below this, a 'Permissions Request' section states: 'Mary Ann Liebert, Inc. publishers does not require authors of the content being used to obtain a license for their personal reuse of full article, charts/graphs/tables or text excerpt.' At the bottom of the card are 'BACK' and 'CLOSE WINDOW' buttons. The footer contains copyright information: '© 2021 Copyright - All Rights Reserved | Copyright Clearance Center, Inc. | Privacy statement | Terms and Conditions' and a contact email: 'Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer-care@copyright.com'.

JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS
 Volume 32, Number 6, 2016
 © Mary Ann Liebert, Inc.
 DOI: 10.1089/jop.2016.0029

Response #2 to Immediate Intraocular Pressure Tendency Following Intravitreal Delivery of Dexamethasone Implant; Alagöz et al. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 32:44–49, 2016

Gonzaga Garay-Aramburu and Angela Gomez-Moreno

To the Editor,

WE READ WITH INTEREST the article by Alagöz et al.¹ regarding immediate intraocular pressure (IOP) changes following dexamethasone intravitreal implant (DII) in eyes with macular edema secondary to diabetic retinopathy (DR) or retinal vein occlusion (RVO). The authors measured the IOP at baseline, 1 min, 10 min, 1 h, and at 1 day. None of the eyes showed hypotony (defined as IOP <6mmHg) at 1 h or 1 day, although visible reflux after needle removal was reported in 26% of the patients. This result does not match with our study² mentioned in the article. This study, which included 27 eyes with macular edema secondary to branch RVO (37.03%), central RVO (29.62%), inflammation (22.22%), and DR (11.11%), not only reported a higher hypotony rate but also described 2 self-limited choroidal detachments (CDs).³ These CDs were caused by continued leaking through the nonplanned oblique sclerotomy, as demonstrated by anterior segment spectral domain optical coherence tomography (AS-OCT).

Encouraged by these results and looking for better resolution images, we designed a prospective observational study including 18 eyes of 18 consecutive patients with macular edema that underwent DII injection between February and April 2013. All research and data collection followed the tenets of the Helsinki Agreement. Incisions were prospectively analyzed with Swept source AS-OCT (Casia OCT SS-1000; Tomey Corporation, Nagoya, Japan) to assess scleral wound architecture at 1 and 5 h, and at 1, 3, 7, 10, and 14 days postoperatively. Three IOP measurements per visit were obtained with a noncontact automatic tonometer (Canon TX-F; Canon Europe NV, Amstelveen, The Netherlands, Europe) and the mean of the 3 was registered.

The mean time of the sclerotomy closure was 7.06 days (range 3–14) and mean incision length was 0.928 mm (range 0.668–1.263 mm). Of the 18 eyes, 16 eyes (88.88%) had ciliochoroidal detachment and 4 (22.22%) had vitreous incarceration.

The mean preoperative IOP was 15.2 mmHg and the mean postoperative IOP was 12.2, 14.8, 13.7, 14.1, 19.3, 17.4, and 18.6 mmHg at 1 and 5 h, and at 1, 3, 7, 10, and 14 days postoperatively. One patient (5.55%) had transient hypotony with a local CD and the AS-OCT image also showed ciliochoroidal detachment with vitreous incarceration (Fig. 1). The CD resolved spontaneously by day 8. The

mean postoperative pressure was significantly lower than the preoperative IOP at 1 h ($P=0.0259$).

Therefore, there are differences in rates of clinically significant hypotony. An explanation was recently provided by Meyer et al.⁴ These authors demonstrated that the new needle of the Ozurdex device reduces the amount of force required to penetrate the sclera, which leads to good wound architecture. Our 2 studies were performed using the old needle, and we think that our hypotony rates are due to the destructured scleral tunnel generated by the higher force required to introduce the old needle through the sclera. Further head-to-head studies are necessary to compare the wound architecture created by the 2 needles.

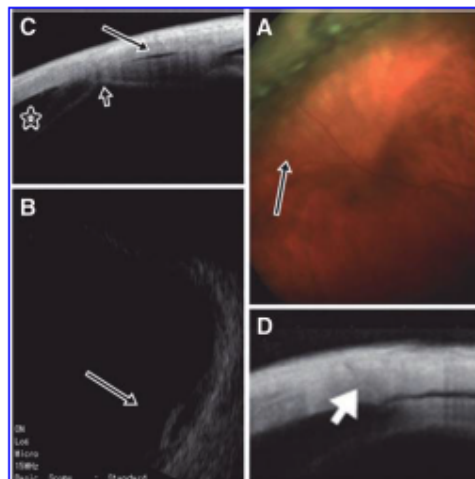


FIG. 1. Local choroidal detachment: (A) behind the scleral buckle (arrow) and (B) an echographic image (arrow). Swept source anterior segment optical coherence tomographies: (C) Ciliochoroidal detachment (arrow), choroidal detachment (star), and vitreous incarceration (short arrow), and (D) oblique sclerotomy. Color images available online at www.liebertpub.com/jop

Department of Ophthalmology, Araba University Hospital, Vitoria-Gasteiz, Spain.

LETTER TO THE EDITOR

345

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

Ozurdex needle: the MONO study. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 30:387–391, 2014.

References

1. Alagöz, N., Alagöz, C., Yılmaz, I., et al. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal dexamethasone implant. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 32:44–49, 2016.
2. Garay-Aramburu, G., Gómez-Moreno, Á., Urcola, J.A., et al. 22-gauge sclerotomy architecture evaluated by anterior segment optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmol.* 98: 280–281, 2014.
3. Garay-Aramburu, G., Gómez-Moreno, Á. Choroidal detachment due to hypotony after intravitreal injection of dexamethasone implant. *JAMA Ophthalmol.* 131:1, 2013.
4. Meyer, C.H., Liu, Z., Brinkmann, C.K., et al. Penetration force, geometry, and cutting profile of the novel and old

Received: March 23, 2016
Accepted: June 7, 2016

Address correspondence to:
Dr. Gonzaga Garay-Aramburu
Department of Ophthalmology
Araba University Hospital
C/Olagüibel 29
Vitoria-Gasteiz 01004
Spain

E-mail: gonzaga.garayaramburu@osakidetza.net


A.6. ARTICULO ORIGINAL

A 5-Year Follow-Up Study of the Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion Using Dexamethasone Intravitreal Implants.


Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno Á. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018 Jul/Aug;34(6):436-441. doi: 10.1089/jop.2017.0148. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29708803 Final publication is available from Mary Ann Liebert, Inc.: <http://dx.doi.org/10.1089/jop.2017.0148>.(123)

Ranking 51. Q2. SJR 0,658

Según la página web <https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet> no se requiere abono de tasas para la publicación de un artículo propio. en un libro de texto, último acceso 11/07/2021.



[Home](#)
[Help](#)
[Email Support](#)
[Sign in](#)
[Create Account](#)



A 5-Year Follow-Up Study of the Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion Using Dexamethasone Intravitreal Implants

Author: Gonzaga Garay-Aramburu, Ángela Gómez-Moreno
Publication: Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics
Publisher: Mary Ann Liebert, Inc.
Date: Jul 1, 2018

Copyright © 2018, Mary Ann Liebert, Inc.

Permissions Request

Mary Ann Liebert, Inc. publishers does not require authors of the content being used to obtain a license for their personal reuse of full article, charts/graphs/tables or text excerpt.

BACK
CLOSE WINDOW

© 2021 Copyright - All Rights Reserved | Copyright Clearance Center, Inc. | Privacy statement | Terms and Conditions
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer@copyright.com

A 5-Year Follow-Up Study of the Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion Using Dexamethasone Intravitreal Implants

Gonzaga Garay-Aramburu and Ángela Gómez-Moreno

Abstract

Purpose: To evaluate the long-term effects of intravitreal dexamethasone implants (IDIs) in eyes with macular edema (ME) due to retinal vein occlusion (RVO).

Methods: We reviewed the records of 10 patients followed for 5 years after they received their first IDI. The main outcome measures included changes in best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and central macular volume (CMV), and the incidence of side effects.

Results: Ten patients were included in the study with a mean follow-up of 65.51 months. Forty IDI injections were performed. An improvement in BCVA was observed after 92.5% of the IDI injections ($P < 0.05$), while the CMT and the CMV decreased significantly ($P < 0.05$) after 97.5% of the injections. After 27.5% of the injections, the intraocular pressure rose more than 10 mmHg and 3 of the 7 phakic patients required phacoemulsification surgery.

Conclusion: IDI is an effective therapy for the treatment of ME secondary to RVO with a favorable long-term safety profile.

Keywords: adverse events, intravitreal dexamethasone implant, macular edema, ocular hypertension, retinal vascular occlusion, steroids

Introduction

RETINAL VEIN OCCLUSION (RVO) is the second most common retinal vascular disease¹ associated with loss of vision² and it has an estimated global prevalence of 0.52%.² Of the 2 main types of RVO, branch RVO (BRVO) is more prevalent than central RVO (CRVO)² although the latter is often associated with worse visual outcomes. Macular edema (ME) is a common complication of both BRVO and CRVO, and it is a leading cause of RVO-associated visual loss,¹ having a strong impact on vision-related quality of life (QoL).^{3,4} In terms of RVO management, the overall goal is to improve the patients' vision, which in turn translates into improved QoL.

The treatment options available for ME secondary to RVO include laser photocoagulation when associated with BRVO, and intravitreal corticosteroid therapy, intravitreal treatment with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents and pars plana vitrectomy with peeling of the internal limiting membrane for both BRVO and CRVO.⁵ Clinical studies and data from clinical practice have shown that repeated treatments are often required to control ME and prevent the loss of vision, as well as to increase the chance of visual improvement.⁵

The intravitreal dexamethasone implant (0.7 mg, IDI, Ozurdex; Allergan, Inc., CA) is a biodegradable, sustained-release drug delivery system that secretes low doses of dexamethasone into the vitreous cavity over a period of 6 months.⁶ In Spain, Ozurdex received approval in 2010 for the treatment of adult patients with ME following BRVO or CRVO based on the conclusions of the GENEVA study,⁷ in 2011 for the treatment of noninfectious posterior uveitis, based on the results of the HURON study,⁸ and, in 2014, for the treatment of patients with visual impairment due to diabetic macular edema who are pseudophakic or who are considered insufficiently responsive to and/or unsuitable for noncorticosteroid therapy, based on the results of the MEAD study.⁹

The GENEVA study demonstrated the efficacy and safety of IDI delivery to the vitreous cavity to treat ME due to either BRVO or CRVO. A single IDI treatment produced significant improvements in best corrected visual acuity (BCVA) as early as 30 days post-treatment, and in many eyes this improvement was sustained for as long as 6 months.⁷ Single and repeated IDIs were well tolerated over a 12-month period, although the progression of cataracts was accelerated.⁷⁻¹⁰

Department of Ophthalmology, Araba University Hospital, Vitoria-Gasteiz, Spain.

The data available regarding the long-term effects of IDIs in patients with RVO-associated ME, who have been administered multiple injections over several years, are limited. Most of the studies available have focused on the effects of IDIs over shorter periods of time, and usually over 6 months. There are some data available on patients with RVO-associated ME who received between 1 and 3 IDI injections over a 12-month period.^{10,11} Elsewhere, a mean of 2.6 injections were administered over 2 years¹² and the largest number of injections administered to date were reported in the SHASTA study, patients receiving 2 to 9 injections to treat RVO-associated ME.¹³⁻¹⁵ Moisseiev et al.¹⁶ reported the first long-term evaluation (50.5 months) of patients treated with Ozurdex with a favorable long-term safety profile and a beneficial effect on the visual prognosis in BRVO. To the best of our knowledge, the present study is the first to assess the efficacy and safety of IDI use in patients with RVO-associated ME with a follow-up of 5 years.

Methods

A retrospective, single-center study was carried out on patients with ME secondary to RVO who attended the Hospital Universitario Araba (Spain). After a retrospective review of their medical records, a total of 16 patients were identified who had been treated with IDIs on an "as-needed" basis between May 2010 and November 2017, and who had been followed for at least 60 months after receiving the first implant. The inclusion criteria used were as follows: patients at least 18 years of age; diagnosed with ME secondary to CRVO or BRVO; with Snellen BCVA at baseline less than 20/40; who have been followed for at least 60 months after the first implant; with a central macular thickness (CMT) >350 μm at baseline, measured by spectral domain-optical coherence tomography (SD-OCT); and with a central macular volume (CMV) >9 mm³ measured by SD-OCT. Patients who had undergone prior vitrectomy or glaucoma surgery, patients who required anti-VEGF intravitreal injection after IDI treatment, and patients with a follow-up period less than 60 months after the first implant were excluded. Thereafter, 6 patients were excluded. Previous treatments to decrease ME were tolerated. Laser treatment was permitted during the follow-up period at the discretion of the investigator. The study was approved by the Bioethical Committee of the Hospital Universitario Araba and informed consent was obtained from all the patients included in the study in accordance with the principles of the Helsinki Declaration for medical research involving human subjects.

Data were retrieved by retrospective review of the patients' medical records. Among the parameters considered at the baseline (before the first injection) were demographic information, ocular history, type of RVO, previous treatments for RVO-associated ME, associated pathologies, BCVA, intraocular pressure (IOP), CMT, CMV, ME duration, and lens status. After IDI injection, the patients were followed for a period of at least 60 months, during which the efficacy and safety of the IDI treatment were evaluated.

Outcome measures included the following: the mean change in BCVA, CMT, and CMV from the baseline to the last follow-up visit and from before each injection to the day demonstrating the greatest improvement after each injection; the proportion of patients with at least a 3-line improvement of BCVA; and the retreatment interval between each injection. For the safety analysis, ocular hypertension,

TABLE 1. SUMMARY OF PATIENT INFORMATION

Patient No.	Age at first injection (years)	Sex	Eye	Associated pathology	Diagnosis	ME duration (days)	Number of previous treatments	Number of Ozurdex injections	Initial VA	Final VA	Initial CMT (μm)	Final CMT (μm)	Initial CMV (mm ³)	Final CMV (mm ³)	Stab being actively treated	Previous OHT	IOP ≥25 (mmHg)	Lens status in study eye	Phaco (months)	Additional treatments administered during follow-up
1	37	M	RE	Heterozygous C6774 MTHFR mutation	CRVO	246	2	8	0.7	0.1	1,093	260	13.2	9.22	No	No	Yes (4)	Phakic	Yes (26.3)	No
2	36	M	LE	Congenital heart disease	CRVO	95	0	3	1	0	733	263	14.3	7.85	No	No	No	Phakic	No	No
3	61	M	RE	—	CRVO	184	3	10	0.5	0.5	391	203	11.7	7.98	Yes	No	Yes (2)	Phakic	Yes (26.5)	No
4	69	F	RE	—	BRVO	540	5	5	0.4	0	368	342	12.8	8.16	No	Yes	Yes (1)	Phakic	Yes (10.5)	Vitrectomy for epiretinal membrane
5	57	M	LE	—	BRVO	232	1	1	0.3	0.18	693	532	10.5	10.38	No	No	Yes (1)	Pseudophakic	—	Argon laser focal photocoagulation
6	70	F	LE	Hypercholesterolemia	BRVO	225	2	1	0.4	0.3	587	596	12.9	9.5	No	No	No	Pseudophakic	—	No
7	43	M	LE	—	BRVO	83	0	1	0.3	0.18	534	430	13.8	10.7	No	No	No	Pseudophakic	—	No
8	77	F	LE	High blood pressure	BRVO	1,007	8	6	1	0.5	450	251	11.9	7.35	No	No	Yes (4)	Phakic	No	Argon laser focal photocoagulation
9	62	M	LE	—	BRVO	619	2	2	0.4	0.2	488	252	12.2	7.92	No	No	Yes (2)	Phakic	No	No
10	68	F	RE	—	CRVO	158	0	3	0.8	0.3	536	261	12.8	8.18	No	No	No	Phakic	No	No

BRVO, branch retinal vein occlusion; CMT, central macular thickness; CMV, central macular volume; CRVO, central retinal vein occlusion; F, female; IOP, intraocular pressure; LE, left eye; M, male; ME, macular edema; OHT, ocular hypertension; RE, right eye; VA, visual acuity.

LONG-TERM OZUDEX SAFETY AND EFFICACY

3

TABLE 2. EFFICACY ANALYSIS AND INTRAOCULAR PRESSURE

Characteristics	Baseline (n=40), mean ± SD	Peaking efficacy after each injection, mean ± SD (n=40)	Baseline (n=10), mean ± SD	Last visit, mean ± SD (n=10)
BCVA (logMAR)	0.61 ± 0.27	0.34 ± 0.24 (P < 0.001)	0.58 ± 0.27	0.22 ± 0.17 (P = 0.005)
BCVA change n° eyes (%) ≥ 3 Snellen lines improvement		19 (47.50%)		4 (40%)
CMT, μm	480.97 ± 156.78	249.1 ± 66.39 (P < 0.001)	587.3 ± 213.16	337.7 ± 135.71 (P = 0.007)
CMV, mm ³	11.69 ± 1.89	9.41 ± 1.47 (P < 0.001)	12.61 ± 1.09	8.85 ± 1.08 (P = 0.005)
IOP, mmHg	16.96 ± 2.76	24.25 ± 65.5 (P < 0.001)	16.03 ± 2.9	17.27 ± 3.09 (P = 0.114)

BCVA, best corrected visual acuity; CMT, central macular thickness; CMV, central macular volume; IOP, intraocular pressure; logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution.

cataract surgery, endophthalmitis, retinal detachment, and vitreal hemorrhage were evaluated.¹⁷ Cataract progression was assessed using the Lens Opacities Classification System (LOCS) III and with Scheimpflug images.¹⁸

ME resolution was considered to have been resolved if the IDI was permanently discontinued for at least 6 months after the last injection.¹⁷

Descriptive parameters were used to describe the characteristics of the sample (eg, sex and age), using measures of central tendency and dispersion (eg, mean values, ranges, standard deviations). Changes in BCVA (converted to the logarithm of the minimum angle of resolution—logMAR) between baseline and at each follow-up visit and between baseline and at the last follow-up visit were compared using Wilcoxon test and IOP, and CMT and central macular volume (CMV) at baseline and at each follow-up visit were compared using a paired *t*-test using version 23 of the SPSS statistical analysis package (IBM Corp., Armonk, NY).

Results

Baseline demographic and patient characteristics

A total of 10 patients satisfied the inclusion criteria for the study, and their demographic and baseline characteristics are presented in Table 1. The patients' mean age was 58 years (range 36–77) and 6 patients (60%) were male. Of the 10 patients, 6 were diagnosed with BRVO and 4 with CRVO.

None of the patients presented ischemia at the baseline measured by fluorescein angiography. The mean duration of RVO-associated ME before the first IDI was 373.8 days (83–1,007 days), and it was >90 days in 9 of the 10 patients. Seven patients had previously received treatment to manage their ME and of these, 2 patients had been treated with ranibizumab and pegaptanib, 2 patients with intravitreal triamcinolone, 1 patient with ranibizumab, and 2 patients with bevacizumab and laser treatment. Only 1 of the patients had a documented history of elevated IOP in response to steroid treatment. All patients had an IOP < 22 mmHg at baseline, including the patient with pre-existing glaucoma, and while 7 patients were phakic, 3 had undergone prior cataract surgery.

Treatment

A total of 40 IDI injections were administered to the patients during the period of the study, with the patients receiving between 1 and 10 implants. An average of 4 injections per patient were given during the follow-up period, and 60% of patients received 3 or more IDIs. Three patients (30%) required only 1 implant to manage their condition, 2 patients required 3 injections, while each of the remaining patients (10%) required 2, 5, 6, 8, or 10 injections, respectively. The mean interval between the IDI injections was 286.8 days (range 141–1,216 days), and the mean time from the last injection was 1,073.1 days (range 84–2,052) days. All patients were followed up for at least 60 months (mean:

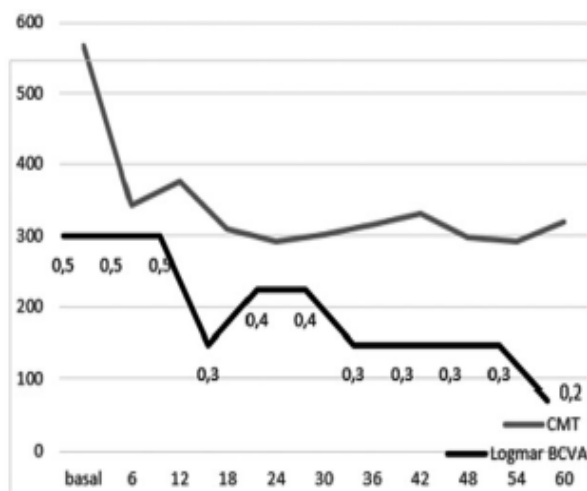


FIG. 1. Mean values of CMT and BCVA in logMAR scale during the 60 months of follow-up. BCVA, best corrected visual acuity; CMT, central macular thickness; logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution.

65.5; range: 60.7–68.3) and only 1 patient was still being actively treated at the end of the study (until December 2017 he had received 16 IDI injections).

Efficacy analysis

The mean baseline BCVA before injection was 0.61 (± 0.27) logMAR, which improved to 0.34 (± 0.24) logMAR ($P < 0.05$) after the injections (Table 2). The BCVA improved after 37 of the 40 IDI injections (92.5%) and this improvement was ≥ 3 Snellen lines after 19 of the 40 IDI injections (47.5%). At the last follow-up visit, 9 patients displayed an improvement in the BCVA from the baseline values from 0.58 (± 0.27) logMAR to 0.22 (± 0.17) logMAR ($P < 0.005$), with a mean improvement of 3.3 Snellen lines. Moreover, 4 patients had an improvement in BCVA relative to the baseline ≥ 3 Snellen lines.

After all but 1 of the 40 injections, a decrease in the CMT was evident relative to the previous value ($P < 0.05$), decreasing from 481 (± 156.8) μm to 249.1 (± 66.4) μm and with a mean decrease of 217.5 μm . At the last follow-up visit, the CMT had improved in 9 patients relative to the baseline ($P < 0.05$) (Fig. 1). The mean CMV improved relative to the baseline ($P < 0.05$) after each of the 40 IDIs, decreasing from 11.7 (± 1.9) mm^3 to 9.4 (± 1.5) mm^3 , with a mean decrease of 2.2 mm^3 . At the last follow-up visit, the CRV had improved relative to the baseline in all patients ($P < 0.05$).

During the follow-up, the treating physician decided to perform grid laser treatment on 2 eyes, and neither posterior nor anterior segment neovascularization developed in any studied patient.

Safety analysis

Among the 7 patients with phakic eyes at baseline, 3 (42.85%) underwent cataract surgery during the study period. The baseline opacity was LOCS III grade 1 in 2 patients and progressed to a posterior subcapsular grade 4 (Fig. 2), while opacity of the eye of the third patient was grade 3 and progressed to grade 4. The mean age of these patients was 55.3 years. Cataract surgery was performed after the third IDI injection in 1 patient and after the fifth IDI injection in the other 2 patients. All these surgical interventions were performed without any complications.

The second most common adverse event (AE) associated with IDI injection was an increase in IOP. At baseline, all patients had an IOP < 21 mmHg, although 1 patient was being treated with topical antihypertensive drugs. Before injection, the mean baseline IOP was 16.96 ± 2.76 mmHg and it rose to 24.25 (± 6.5) mmHg ($P < 0.05$) after the injections (Table 3). After 11 of the 40 IDI injections (27.5%), the mean IOP had increased ≥ 10 mmHg from the baseline, and after 14 of the 40 IDI injections, the mean IOP was higher than 25 mmHg. In 2 patients, the IOP exceeded 35 mmHg, although this increase was controlled with topical treatment. As a consequence of this elevation, 6 of the 10 patients used IOP-lowering medication; a treatment that restricted the increase in IOP from the baseline to the last visit to less than 10 mmHg in all 10 patients. At the last follow-up visit, 4 patients were using IOP-lowering medication. No patients required laser treatment or incisional glaucoma surgery during the study period.

Finally, 1 patient underwent pars plana vitrectomy for epiretinal membrane progression, whereas none of the pa-

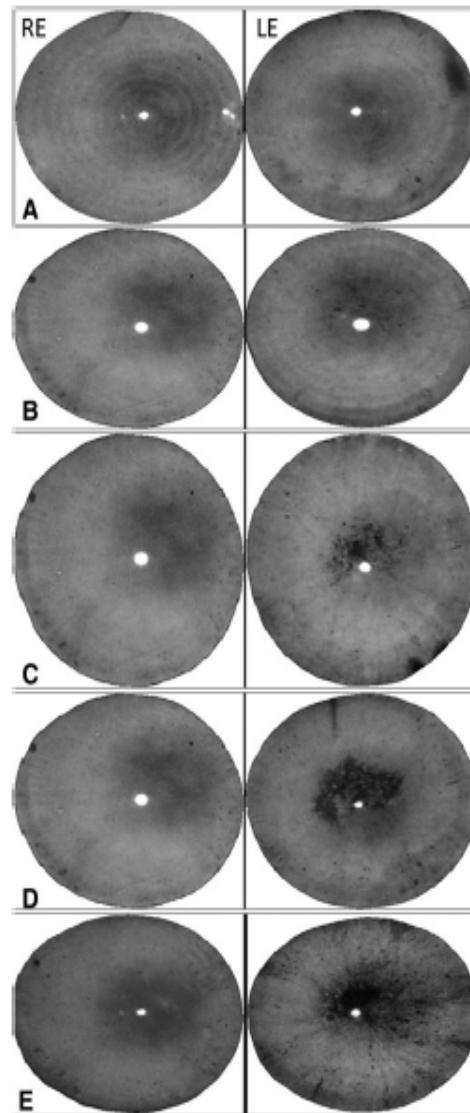


FIG. 2. Left eye posterior subcapsular cataract development. Images captured before each injection being right eye the control eye. (A) December 2012 before first injection. (B) May 2013. (C) October 2013. (D) March 2013. (E) July 2014 before fifth injection. LE, left eye; RE, right eye.

tient's suffered severe ocular (eg, endophthalmitis, retinal detachment, and vitreous hemorrhage) or systemic AEs during the follow-up period.

Discussion

This retrospective study focused on the long-term response to IDI therapy of a small cohort of patients with RVO-associated ME in a clinical setting in Spain. These patients represent the cohort that has been followed for the longest time reported to date, confirming the efficacy and tolerability

LONG-TERM OZUDEX SAFETY AND EFFICACY

5

TABLE 3. INTRAOCULAR PRESSURE SAFETY PARAMETERS

Parameters	Patients (%)
IOP elevated after each injection (n=40)	
Increase from baseline ≥ 10 mmHg	11 (27.5%)
Postbaseline IOP ≥ 25 mmHg	14 (35%)
Postbaseline IOP ≥ 35 mmHg	2 (5%)
IOP elevated at final visit (n=10)	
Increase from baseline ≥ 10 mmHg	0
Use of IOP-lowering medication during study (n=10)	
At baseline	1 (10%)
During study	6 (60%)
At last visit	4 (40%)

IOP, intraocular pressure.

of this treatment over a follow-up period of at least 5 years. After 92.5% of the IDI injections, an improvement in VA was observed and in 90% of patients the BCVA improved relative to the baseline. The CMT also improved in 9 patients at the last follow-up visit and all the injections improved the CMV, which was better than at the baseline. Thus, IDIs appear to represent an effective treatment for ME secondary to RVO, even though reinjection was required every 8 months. Indeed, this treatment seemed to be effective even though ME was chronic in 90% of patients and that 80% of patients had received prior treatments to treat complications related to RVOs.

IDI therapy was well tolerated in our cohort of RVO-ME patients, and all AEs were predictable and manageable. The most common AEs were high IOP and cataract progression, consistent with the safety profile previously established for IDI injections.^{5,10-15,17} Indeed, while 35% of the injections provoked high IOP, this was controlled with topical anti-hypertensive drugs. However, 42.85% of the phakic patients required cataract surgery, which we believe is due to the long follow-up and to the high mean number of injections. These 2 reasons we believe explain why cataract development becomes the most common AE.

Moisseiev et al.¹⁶ reported the first long-term evaluation of patients treated with Ozurdex indicating a favorable long-term safety profile and a beneficial effect on the visual prognosis in BRVO. However, they allowed additional treatment administration, so that 7 of their 17 patients were treated with bevacizumab injections. Their long-term results may be conditioned by this additional drug. However, during the follow-up period of our study, the use of any other drug is not allowed.

Our study has some limitations and, in addition to the fact that it is a retrospective and observational study, the main weakness of this study is the small sample size. Moreover, there was no standardization of patient evaluations, and a detailed comparison of the data obtained with that from previous clinical trials and retrospective studies was complicated by the fact that they involve different patient groups. This is particularly true regarding the type and length of the prior treatments, and the intervals between the IDI injections.

Despite the relatively small study population and the absence of detailed comparisons, the results of the present study do indicate that IDI treatment is likely to be a safe and effective long-term therapy for RVO-associated ME.

In conclusion, treatment with IDI for ME secondary to RVO is an effective therapy for such long-term treatment

and it has a favorable safety profile similar to that observed in studies that have focused on shorter follow-up periods.

Acknowledgments

The authors would like to thank BiomedRed S.L. for the drafting of the document and editorial support, funded by Allergan plc. (Irvine, CA) and Arantza Saezdelafuente-Morifigo, from the Statistical Department of the Hospital Universitario Araba, for the statistical analysis.

Author Disclosure Statement

None of the authors has conflict of interest with this submission. This study was partially presented at the XXI Congress of the Sociedad Española de Retina y Vitreo in March 2017 held in Madrid.

References

1. Rehak, M., and Wiedemann, P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management: retinal vein thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 8:1896-1894, 2010.
2. Rogers, S., McIntosh, R.L., Cheung, N., et al.; International Eye Disease Consortium. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia and Australia. *Ophthalmology.* 117:313-319, 2010.
3. Awdeh, R.M., Eising, S.H., Deramo, V.A., et al. Vision-related quality of life in persons with unilateral branch retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Br. J. Ophthalmol.* 94:319-323, 2010.
4. Deramo, V.A. Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch. Ophthalmol.* 121:1297, 2003.
5. Adelman, R.A., Parnes, A.J., Bopp, S., et al. Strategy for the management of macular edema in retinal vein occlusion: the European VitreoRetinal Society macular edema study. *Biomed. Res. Int.* 2015:1-8, 2015.
6. Chang-Lin, J.-E., Attar, M., Acheampong, A.A., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52:80-86, 2011.
7. Haller, J.A., Bandello, F., Belfort, R., et al.; Ozurdex Geneva Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 117:1134-1146, 2010.
8. Lowder, C. Dexamethasone intravitreal implant for non-infectious intermediate or posterior uveitis. *Arch. Ophthalmol.* 129:545, 2011.
9. Boyer, D.S., Yoon, Y.H., Belfort, R., et al.; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 121:1904-1914, 2014.
10. Haller, J.A., Bandello, F., Belfort, R., et al.; Ozurdex GENEVA Study Group, Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 118:2453-2460, 2011.
11. Coscas, G., Augustin, A., Bandello, F., et al. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur. J. Ophthalmol.* 24:1-9, 2014.

12. Korobelnik J-F., Kodjikian, L., Delcourt, C., et al. Two-year, prospective, multicenter study of the use of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in the clinical setting in France. *Græfes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 254:2307–2318, 2016.
13. Capone, A., Singer, M.A., Dodwell, D.G., et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (SHASTA study). *Retina.* 34:342–351, 2014.
14. Dugel, P.U., Capone, A. Jr., Singer, M.A., et al.; SHASTA Study Group. Two or more dexamethasone intravitreal implants in treatment-naïve patients with macular edema due to retinal vein occlusion: subgroup analysis of a retrospective chart review study. *BMC Ophthalmol.* 15:118, 2015.
15. Singer, M.A., Capone, Jr. A., Dugel, P.U., et al.; SHASTA Study Group. Two or more dexamethasone intravitreal implants as monotherapy or in combination therapy for macular edema in retinal vein occlusion: subgroup analysis of a retrospective chart review study. *BMC Ophthalmology.* 15:33, 2015.
16. Moisseiev, E., Goldstein, M., Waisbourd, M. et al. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye.* 27:65–71, 2013.
17. Grewal, D.S., Brar, G.S., Grewal, S.P. Correlation of nuclear cataract lens density using Scheimpflug images with Lens Opacities Classification System III and visual function. *Ophthalmology.* 116:1436–1443, 2009.
18. Pommier, S., Meyer, F., Guigou, S., et al. Long-term real-life efficacy and safety of repeated Ozurdex® injections and factors associated with macular edema resolution after retinal vein occlusion: the REMIDO 2 Study. *Ophthalmologica.* 236:186–192, 2016.

Received: January 7, 2018

Accepted: March 12, 2018

Address correspondence to:

Dr. Gonzaga Garay-Aramburu

Department of Ophthalmology

Araba University Hospital

C/Olaquiabel 29

OSI ARABA ESI

Vitoria-Gasteiz (Álava-Araba) 01009

Spain

E-mail: gonzagaray@gmail.com


A.7. ARTICULO ORIGINAL

Garay-Aramburu G, Gómez-Moreno Á, Urcola A. Short-term effectiveness prognostic factors after dexamethasone intravitreal implant in macular edema due to retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol. 2021 Jul 13:11206721211032520. doi: 10.1177/11206721211032520. Epub ahead of print. PMID: 34254547. (151)

La revista no tiene valoración del año 2021, pero la del 2020 sería

Ranking 43. Q2. SJR 0,790

Según la página web <https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?startPage=1&pageCount=9&author=Gonzaga+Garay-Aramburu%2C+%C3%81ngela+G%C3%B3mez-Moreno%2C+Aritz+Urcola&orderBeanReset=true&imprint=SAGE+Publications&volumeNum=0&issueNum=0&contentID=10.1177%2F11206721211032520&title=Short-term+effectiveness+prognostic+factors+after+dexamethasone+intravitreal+implant+in+macular+edema+due+to+retinal+vein+occlusion&numPages=9&pa=&oa=n&iissn=1120-6721&publisherName=sageuk&publication=1479&rpt=n&endPage=9&publicationDate=07%2F13%2F2021> no se requiere abono de tasas para la publicación de un artículo propio. en un libro de texto, último acceso 20/07/2021.




[Home](#)

[Help](#)

[Email Support](#)

[Sign in](#)

[Create Account](#)



Short-term effectiveness prognostic factors after dexamethasone intravitreal implant in macular edema due to retinal vein occlusion

Author: Gonzaga Garay-Aramburu, Ángela Gómez-Moreno, Aritz Urcola
 Publication: European Journal of Ophthalmology
 Publisher: SAGE Publications
 Date: 07/13/2021

Copyright © 2021, © SAGE Publications

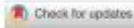
Gratis Reuse

If you are a SAGE journal author requesting permission to reuse material from your journal article, please note you may be able to reuse your content without requiring permission from SAGE. Please review SAGE's author re-use and archiving policies at <https://us.sagepub.com/en-us/nam/journal-author-archiving-policies-and-re-use> for more information.

If your request does not fall within SAGE's reuse guidelines, please proceed with submitting your request by selecting one of the other reuse categories that describes your use. Please note, a fee may be charged for reuse of content requiring permission. Please submit a ticket through the [SAGE Permissions Portal](#) if you have questions.

BACK

CLOSE WINDOW



Research article

EJO | European
Journal of
Ophthalmology

European Journal of Ophthalmology
1-9
© The Author(s) 2021
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/11206721211032520
journals.sagepub.com/home/ejo
SAGE

Short-term effectiveness prognostic factors after dexamethasone intravitreal implant in macular edema due to retinal vein occlusion

Gonzaga Garay-Aramburu^{1,2} , Ángela Gómez-Moreno³ and Aritz Urcola^{2,3}

Abstract

Introduction: The aim of this study was to describe functional and anatomical changes (best-corrected visual acuity [BCVA], central macular thickness [CMT], and central macular volume [CMV]) in patients with macular edema (ME) secondary to retinal vein occlusion (RVO) treated with intravitreal dexamethasone implant (IDI) and identify its clinical predictors in a real-world setting.

Methods: Data from 111 patients who underwent IDI to treat RVO-associated ME were retrospectively reviewed. Demographic, preoperative, and postoperative variables were assessed using a logistic regression analysis to determine predictors of visual and anatomical improvement.

Results: Mean BCVA, CMT, and CMV improved from baseline after IDI ($p < 0.001$). The strongest predictors of different treatment outcomes were: a baseline BCVA ≤ 60 ETDRS letters (OR = 50.600; $p < 0.001$) and first IDI injection (OR = 2.988; $p < 0.001$) for BCVA gain ≥ 15 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters; a baseline BCVA ≤ 60 ETDRS letters (OR = 7.893; $p = 0.002$) and non-chronic ME (OR = 3.875; $p = 0.019$) for BCVA ≥ 80 ETDRS letters achievement; a baseline CMT $\geq 400 \mu\text{m}$ (OR = 49.083; $p < 0.001$) and a baseline CMV $\geq 12 \text{ mm}^3$ (OR = 4.235; $p < 0.001$) for CMT reduction $\geq 50\%$; and a baseline CMT $\geq 400 \mu\text{m}$ (OR = 11.471; $p < 0.001$) and a baseline CMV $\geq 12 \text{ mm}^3$ (OR = 10.284; $p < 0.001$) for CMV reduction $\geq 15\%$.

Conclusion: This study confirmed the effectiveness of IDI to treat ME secondary to RVO and identified new predictive factors for two visual (≥ 15 ETDRS letters gain and BCVA ≥ 80 ETDRS letters) and two anatomical outcomes ($>50\%$ CMT and $>15\%$ CMV reduction).

Keywords

Dexamethasone, macular edema, ocular hypertension, ozurdex, retinal vein occlusion, visual acuity

Date received: 13 March 2021; accepted: 28 June 2021

Introduction

Retinal vein occlusion (RVO), including central retinal vein occlusion (CRVO) and branch retinal vein occlusion (BRVO), is the second most common retinal vascular disease¹ with an estimated global prevalence of 0.52% in 2008.² RVO often results in macular edema (ME), a leading cause of visual impairment³ and vision-related quality of life deterioration.^{3,4}

Current first-line treatment options for ME include grid photocoagulation (when associated with BRVO), intravitreal corticosteroid therapy (triamcinolone and

¹Ophthalmology Department, Basurto University Hospital, Bilbao, Spain

²Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Vitoria-Gasteiz, Spain

³Ophthalmology Department, Araba University Hospital, Vitoria-Gasteiz, Spain

Corresponding author:

Gonzaga Garay-Aramburu, Ophthalmology Department, Basurto University Hospital, OSI Bilbao Basurto, Avenida Montevideo 18, 48013 Bilbao, Bizkaia, Spain.

Email: gonzaga.garayaramburu@osakidetza.eus

dexamethasone intravitreal implant [IDI]), intravitreal treatment with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents; and pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling as second-line treatment for both BRVO and CRVO.^{1,5} Although the efficacy of these treatments is largely acknowledged, patients usually require repeated treatments to control ME, prevent vision loss, and improve visual outcomes.⁵

IDI (0.7 mg, Ozurdex[®], Allergan, Inc., CA, USA), a biodegradable, dexamethasone delivery system with sustained release, was the first therapy approved for ME associated with RVO. Results from the GENEVA study granted its approval, showing the efficacy of IDI at reducing the risk of vision loss and accelerating visual improvement in eyes with ME due to RVO.⁶ IDI also presents a favorable long-term safety profile,^{7,8} with most common side effects being cataract and increased intraocular pressure (IOP).^{6–20}

A growing number of real-world studies confirmed the effectiveness of IDI at improving best-corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT).^{10,15,17} Although BCVA and CMT are useful treatment outcomes, identifying patient profiles with greater improvement is key to optimize treatment results. Some studies have already identified predictors of functional response. Busch et al.¹⁴ reported that baseline clinical characteristics and early treatment response predict long-term outcome and the need for adjunctive intravitreal therapy. A previous study from Yeh et al.¹⁸ concluded that ME duration (≥ 1.5 months) at first IDI injection inversely correlated with clinically meaningful vision or CMT improvement after treatment. Lin et al.¹⁶ found that age > 55 years and initial central retinal thickness $> 400 \mu\text{m}$ were associated with repeated IDI treatment. Kanra et al.¹⁷ identified baseline BCVA as the strongest predictor of final BCVA, and the most efficient model was the combination of ellipsoid zone integrity and baseline BCVA. However, the objective of these studies was to find predictors of a specific treatment outcome but not of both functional and anatomical response.^{14,16–18} The objective of this real-world study was to describe the long-term change of functional and anatomical outcomes (BCVA, CMT, and central macular volume [CMV]) and to identify their clinical predictors in patients with ME secondary to RVO under treatment with IDI. These results could be of capital importance as predictive medicine is expected to facilitate clinical decision making in the near future by identifying patient profiles with a higher chance of therapeutic success.

Materials and methods

Design

This retrospective, observational case series study was performed at the Araba University Hospital (Spain). The study followed the tenets of the Declaration of Helsinki

for medical research involving human subjects and was approved by the local research ethics committee of the Araba University hospital. All patients provided written informed consent. Medical records from May 1, 2010 to February 29, 2020, of patients with ME secondary to RVO treated with IDI injections at the Araba University Hospital were reviewed.

Patients

Patients who met the following criteria were included in the study: age 18 years or older, ME secondary to RVO (CRVO, BRVO, and hemi-central [HRVO] with or without retinal ischemia), Snellen BCVA in the study eye $\geq 20/400$ (which corresponds to an Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS] letter score of 20), treated with IDI and with data available for ≥ 2 months after the last injection.^{14,21} Patients with other causes of ME, structural damage on outer retinal layers measured by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), or without data available for > 2 months after the last IDI were excluded.

Baseline data (before the first IDI injection) included: demographic information, concomitant diseases, type of RVO, ME duration, previous treatments for RVO-associated ME, Snellen BCVA, IOP, concomitant IOP-lowering medications, lens status, and OCT characteristics (CMT, CMV, and presence/absence of (i) disorganization of inner retinal layers [DRIL], (ii) epiretinal membrane, (iii) subretinal fluid, (iv) intraretinal fluid, (v) neurosensory detachment [NSD], (vi) hyperreflective foci and (vii) subfoveal atrophy). At each follow-up visit, the following variables were recorded: Snellen BCVA, IOP, concomitant IOP-lowering medications, OCT characteristics (CMT and CMV), and ocular and systemic adverse events.

Treatment and examination

IDI was injected directly into the vitreous cavity through the sclera at pars plana (3.5–4 mm) as per manufacturer's instructions. Before the injection, topical anesthesia was applied using 5% lidocaine, and complete disinfection was performed by applying povidone-iodine at 10% in the skin and at 5% in the conjunctiva. The retinal artery perfusion was monitored following the injection. Other procedures, such as anti-VEGF injections, were allowed.

Outcome measures

The primary effectiveness endpoint was the gain in approximate ETDRS letters from baseline to month 1–5 after each IDI.¹¹ Snellen BCVA was converted to ETDRS letters for the analysis.^{11,22} Main secondary effectiveness outcomes were the percentage of injections that allowed a gain of at least 15 ETDRS letters from baseline BCVA,

the achievement of a BCVA ≥ 80 ETDRS letters, the mean reduction in CMT and CMV from baseline to month 2 after each injection, and the percentage of injections that enabled a reduction of at least 50% in CMT and of 15% in CMV.

CMV and CMT were measured with SD-OCT. The SD-OCT Cirrus HD-4000 (Carl Zeiss Meditec Dublin, CA, USA) was employed from 2010 to 2014. Scans were taken with the macular cube 512×128 protocol that automatically measures CMT and CMV and allows a point-by-point comparison between visits. Since February 2014, the SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, GmbH, Heidelberg, Germany) was used in "follow-up" mode following the Spectralis Fast Retinal protocol.

Key safety outcomes included the following adverse events: ocular hypertension (OHT, defined as an IOP ≥ 25 mmHg or an IOP increase ≥ 10 mmHg from baseline over the follow-up period),¹⁹ hypotony (defined as an IOP ≤ 6 mmHg), cataract formation that required surgery, retinal tear or detachment, vitreous hemorrhage, and infectious or non-infectious endophthalmitis.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to analyze categorical variables in size (absolute frequencies) and percentage (relative frequencies). The Kolmogorov-Smirnov test was performed to assess the normality of continuous variables. Differences in BCVA, IOP, CMT, and CMV from baseline to each follow-up visit were compared using the Wilcoxon test. Analyses were carried out using data available at each predefined time point (or the closest visit), with no imputation of missing values. Logistic regression was used to model the dependence of binary outcomes after IDI (gain ≥ 15 ETDRS letters, ≥ 80 ETDRS letters achievement, CMT reduction $\geq 50\%$, or CMV reduction $\geq 15\%$) on different types of variables: demographic (age < 50 years, age > 80 years, or gender), anatomical (lens status, presence of retinal ischemia, baseline CMT $\geq 400 \mu\text{m}$, baseline CMV $\geq 12 \text{ mm}^3$, type of RVO, OHT, or presence/absence of (i) DRIL, (ii) epiretinal membrane, (iii) subretinal fluid, (iv) intraretinal fluid, (v) NSD, (vi) hyperreflective foci, or (vii) subfoveal atrophy), or functional (baseline BCVA ≤ 60 ETDRS letters [Snellen 20/60], previous OHT treatment, previous ME treatment, chronic ME with a duration ≥ 90 days, first IDI injection, < 3 IDI injections, or > 5 IDI injections). To identify predictors of BCVA gain ≥ 15 ETDRS letters, the lens status was included as selection variable to avoid bias. In the logistic regression models, the odds ratio (OR), confidence intervals (CI), and p are reported. Results were considered statistically significant when $p < 0.05$. Analyses were performed with the SPSS statistical analysis package, v.23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Baseline demographic and clinical characteristics

The demographic baseline characteristics of the 111 patients included are shown in Table 1. Median age was 72.81 years, 55.85% of patients were male, and 70.27% were phakic at baseline. Fourteen patients (12.62%) had pre-existing OHT or primary open-angle glaucoma (POAG). Regarding the underlying cause of RVO, 77 patients (69.36%) were diagnosed with BRVO and 34 (30.63%) with CRVO. Retinal ischemia, detected with fluorescein angiography, was reported in 9.0% of patients. The median ME duration before the first IDI injection was 12.2 months, and ME was chronic (> 90 days) in 73 patients (65.77%). Baseline CMT significantly correlated with baseline CMV ($r = 0.678$, $p < 0.001$). A total of 66 patients (59.46%) had been previously treated for ME: 61 had received intravitreal anti-VEGF injections, 17 had been subject to laser photocoagulation, 2 had received intravitreal triamcinolone, 2 had received subtenon triamcinolone, and 2 had been subject to pars plana vitrectomy. Twenty-six patients (23.42%) underwent more than one procedure (Table 1). All the patients switched to IDI due to incomplete edema resolution after previous treatments.

Treatment

A total of 410 IDI injections were administered during a mean follow-up of 44.2 months (SD of 1.2 months), with a median of 3 IDI (IQR of 4, range of 1–18) per patient. Seventy-three patients (65.76%) were retreated: 27 (24.32%) received > 5 IDI and 8 (7.20%) ≥ 10 IDI. The median time to IDI reinjection was 7.4 months (range of 1.4–56 months).

Efficacy analysis

The BCVA significantly improved from baseline to month 1–5 after IDI ($p < 0.001$), with a median peak gain of 5 ETDRS letters (IQR of 15) and a mean gain of 9.8 ETDRS letters. Mean ETDRS gain was comparable between phakic and pseudophakic patients (8.48 vs 9.41; $p = 0.33$). The BCVA gain was ≥ 15 ETDRS letters after 117 out of 410 IDI injections (28.53%) were administered.

Logistic regression was used to assess the association between an increase ≥ 15 ETDRS letters and the clinical variables under study. We observed high differences in the magnitude of the association between each variable. Specifically, a BCVA ≤ 60 ETDRS letters before the injection was the strongest predictor (OR = 50.600; $p = 0.0001$), with ~ 17 -fold greater association than first IDI injection (OR = 2.988; $p = 0.005$) or CMV $\geq 12 \text{ mm}^3$ (OR = 2.923; $p = 0.003$), and ~ 27 -fold greater than CRVO (OR = 1.939; $p = 0.039$) (Table 2).

Table 1. Demographic baseline characteristics.

Variable	Total (n = 111)	BRVO (n = 77)	CRVO (n = 34)
Age (years), median (IQR)	72.81 (16.91)	73.48 (16.34)	68.16 (15.63)
Gender, n (%)			
Male	62 (55.85)	44 (57.14)	18 (52.94)
Female	49 (44.15)	33 (42.86)	16 (47.06)
Eye, n (%)			
Right	54 (48.64)	34 (44.15)	20 (58.82)
Left	57 (51.36)	43 (55.85)	14 (41.18)
Lens status in study eye, n (%)			
Phakic	78 (70.27)	57 (74.02)	21 (61.76)
Pseudophakic	33 (29.73)	20 (25.98)	13 (38.24)
Glaucoma in study eye, n (%)	14 (12.62)	10 (12.98)	4 (11.76)
Retinal ischemia, n (%)	10 (9.00)	6 (7.79)	4 (11.76)
Time from ME diagnosis (days), mean	367.79	421.52	246.12
>90 days, n (%)	73 (65.77)	52 (67.53)	21 (61.76)
Previous ME treatment in study eye, n (%)	66 (59.46)	51 (66.23)	15 (44.12)
Ranibizumab	50 (45.05)	37 (48.05)	13 (38.24)
Laser	17 (15.32)	14 (18.18)	3 (8.82)
Aflibercept	11 (9.91)	10 (12.99)	1 (2.94)
Bevacizumab	13 (11.71)	12 (15.58)	1 (2.94)
Intravitreal triamcinolone	2 (1.80)	2 (2.60)	0 (0.00)
Subtenon triamcinolone	2 (1.80)	2 (2.60)	0 (0.00)
Pegaptanib	2 (1.80)	0 (0.00)	2 (5.88)
Pars plana vitrectomy	2 (1.80)	1 (1.30)	1 (2.94)
>1 procedure	26 (23.42)	21 (27.27)	5 (14.70)
BCVA (ETDRS score), median (IQR)	50 (33.75)	60 (20)	40 (52)
CMT (μm), median (IQR)	490.5 (210.25)	470 (180)	599 (299)
CMV (mm^3), median (IQR)	10.9 (2.50)	10.38 (2.11)	12.21 (3.13)
IOP (mmHg), median (IQR)	15.95 (5.03)	15.95 (5)	15.85 (5.23)

BCVA: best-corrected visual acuity; BRVO: branch retinal vein occlusion; CMT: central macular thickness; CMV: central macular volume; CRVO: central retinal vein occlusion; ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study; IOP: intraocular pressure; IQR: interquartile range; ME: macular edema.

Table 2. Predictive factors of best-corrected visual acuity improvement ≥ 15 approxETDRS letters after IDI.

Variable	Sig	Exp (B)	95% CI for Exp (B)	
			Lower	Upper
CRVO	0.039	1.939	1.036	3.630
CMV $> 12 \text{mm}^3$	0.003	2.923	1.444	5.917
first IDI injection	0.005	2.988	1.384	6.452
BCVA ≤ 60 ETDRS letters	0.0001	50.600	6.817	375.589

Stepwise logistic regression with BCVA ≥ 15 approxETDRS letters improvement after IDI as the dependent variable. Categorical variables were coded as 1 for the presence of the risk factor and as 0 for absence of the risk factor. The following variables were assessed: demographic (age < 50 years, age > 80 years, and gender), anatomical (lens status, presence of retinal ischemia, baseline CMT $\geq 400 \mu\text{m}$, baseline CMV $\geq 12 \text{mm}^3$, type of RVO, ocular hypertension, presence of disorganization of inner retinal layers, epiretinal membrane, subretinal fluid, intraretinal fluid, neurosensory detachment, hyperreflective dots, and subfoveal atrophy) and functional variables (baseline BCVA ≤ 60 ETDRS letters [Snellen 20/60], previous ocular hypertension treatment, previous ME treatment, chronic ME with a duration ≥ 90 days, first IDI injection, < 3 IDI injections, > 5 IDI injections). Only significant predictive factors are shown.

BCVA: best-corrected visual acuity; CRVO: central retinal vein occlusion; CI: confidence interval; CMV: central macular volume; ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study; Exp (B): exponentiation of b (odds ratio); IDI: intravitreal dexamethasone implant; Sig: p-value for significance.

Thirteen patients (11.71%) had a baseline BCVA ≥ 80 letters, and patients achieved a BCVA ≥ 80 letters after 41 out of the 410 IDI injections (10%) were administered.

Achieving a BCVA ≥ 80 letters was more strongly associated with patients with a baseline BCVA ≤ 60 ETDRS letters (OR = 7.893; $p = 0.002$), followed by those with

Table 3. Predictive factors of best-corrected visual acuity ≥ 80 ETDRS letters achievement after IDI.

Variable	Sig	Exp (B)	95% CI for Exp (B)	
			Lower	Upper
Naive	0.037	3.351	1.078	10.414
Non-chronic ME	0.019	3.875	1.244	12.066
BCVA ≤ 60 ETDRS	0.002	7.893	2.122	29.352

Stepwise logistic regression with BCVA ≥ 80 ETDRS letters achievement after IDI as the dependent variable. Categorical variables were coded as 1 for the presence of the risk factor and as 0 for absence of the risk factor. The following variables were assessed: demographic (age < 50 years, age > 80 years, and gender), anatomical (lens status, presence of retinal ischemia, baseline CMT $\geq 400 \mu\text{m}$, baseline CMV $\geq 12 \text{mm}^3$, type of RVO, ocular hypertension, presence of disorganization of inner retinal layers, epiretinal membrane, subretinal fluid, intraretinal fluid, neurosensory detachment, hyperreflective dots, and subfoveal atrophy), and functional variables (baseline BCVA ≤ 60 ETDRS letters [Snellen 20/60], previous OHT treatment, previous ME treatment, chronic ME with a duration ≥ 90 days, first IDI injection, < 3 IDI injections, > 5 IDI injections). Only significant predictive factors are shown.

BCVA: best-corrected visual acuity; CI: confidence interval; ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study; Exp (B): exponentiation of b (odds ratio); IDI: intravitreal dexamethasone implant ME: macular edema; Sig: p-value for significance.

Table 4. Predictive factors of $\geq 50\%$ central macular thickness improvement after IDI.

Variable	Sig	Exp (B)	95% CI for Exp (B)	
			Lower	Upper
CMT $\geq 400 \mu\text{m}$	< 0.001	49.083	1.882	202.755
Age ≤ 50 years	0.005	3.750	1.490	9.439
CMV $\geq 12 \text{mm}^3$	< 0.001	4.235	2.539	7.063
BCVA ≤ 60 ETDRS letters	< 0.001	3.613	2.126	6.141
CRVO	< 0.001	2.396	1.528	3.758
NSD	< 0.001	3.116	1.981	4.902
Previously treated patients	0.029	1.670	1.053	2.657
Chronic ME	0.011	1.9	1.156	3.124

Stepwise logistic regression with $\geq 50\%$ central macular thickness improvement after IDI as the dependent variable. Categorical variables were coded as 1 for the presence of the risk factor and as 0 for absence of the risk factor. The following variables were assessed: demographic (age < 50 years, age > 80 years, and gender), anatomical (lens status, presence of retinal ischemia, baseline CMT $\geq 400 \mu\text{m}$, baseline CMV $\geq 12 \text{mm}^3$, type of RVO, ocular hypertension, presence of disorganization of inner retinal layers, epiretinal membrane, subretinal fluid, intraretinal fluid, neurosensory detachment, hyperreflective dots, and subfoveal atrophy), and functional variables (baseline BCVA ≤ 60 ETDRS letters [Snellen 20/60], previous ocular hypertension treatment, previous ME treatment, chronic ME with a duration ≥ 90 days, first IDI injection, < 3 IDI injections, > 5 IDI injections). Only significant predictive factors are shown.

BCVA: best-corrected visual acuity; CRVO: central retinal vein occlusion; CI: confidence interval; CMT: central macular thickness; CMV: central macular volume; ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study; Exp (B): exponentiation of b (odds ratio); IDI: intravitreal dexamethasone implant ME: macular edema; NSD: neurosensory detachment; Sig: p value for significance.

non-chronic ME (OR=3.875; $p=0.019$), and finally to naive patients (OR=3.351; $p=0.037$) (Table 3).

The median CMT improved from $490.50 \mu\text{m}$ (IQR of 210.25) at baseline to $271.00 \mu\text{m}$ (IQR of 68.75) after 2 months ($p < 0.001$), representing a decrease of $184.50 \mu\text{m}$ (IQR of 211). A CMT decrease $\geq 50\%$ was achieved after 115 out of the 410 injections (28.15%) were administered. The strongest determinant of a CMT reduction $\geq 50\%$ was a baseline CMT $\geq 400 \mu\text{m}$ (OR=49.083; $p < 0.001$). Other significant predictors were a baseline CMV $\geq 12 \text{mm}^3$ (OR=4.235; $p < 0.001$), age ≤ 50 years (OR=3.750; $p=0.005$), a baseline BCVA ≤ 60 ETDRS letters (OR=3.613; $p < 0.001$), NSD (OR=3.116; $p < 0.001$), CRVO (OR=2.396; $p < 0.001$), chronic ME (OR=1.9; $p=0.011$), and finally patients that had been previously treated (OR=1.670; $p=0.029$) (Table 4).

The median CMV decreased from 10.44mm^3 (IQR of 1.42) to 8.64mm^3 (IQR of 1.33), showing a decrease of 1.48mm^3 . A CMV reduction $\geq 15\%$ was achieved after 181 out of the 410 injections (44.17%) were administered. Strongest predictors of a CMV reduction $\geq 15\%$ were a baseline CMT $\geq 400 \mu\text{m}$ (OR=11.471, $p < 0.001$) and a baseline CMV $\geq 12 \text{mm}^3$ (OR=10.284, $p < 0.001$), both showing a comparable magnitude of association (Table 5).

Table 6 compares the main findings and baseline characteristics between our study and previous ones assessing predictors of IDI effectiveness.

During the follow-up, the physician performed grid laser treatment because of incomplete ME resolution in 9 eyes, and anti-VEGF injections in 28 eyes (12 due to an episode of OHT $> 25 \text{mmHg}$ and 16 due to incomplete ME resolution).

Table 5. Predictive factors of $\geq 15\%$ central macular volume improvement after IDI implant.

Variable	Sig	Exp (B)	95% CI for Exp (B)	
			Lower	Upper
BCVA ≤ 60 ETDRS letters	<0.001	2.412	1.561	3.726
CMT ≥ 400 μm	<0.001	11.471	6.459	20.371
CMV ≥ 12 mm ³	<0.001	10.284	5.221	20.258
CRVO	0.001	2.074	1.343	3.202
Pseudophakic	<0.001	2.182	1.444	3.299
NSD	<0.001	2.888	1.862	4.480
HFD	0.002	2.010	1.287	3.141

Stepwise logistic regression with $\geq 15\%$ central macular volume improvement after IDI implant as the dependent variable. Categorical variables were coded as 1 for the presence of the risk factor and as 0 for absence of the risk factor. The following variables were assessed: demographic (age < 50 years, age > 80 years, and gender), anatomical (lens status, presence of retinal ischemia, baseline CMT ≥ 400 μm , baseline CMV ≥ 12 mm³, type of RVO, ocular hypertension, presence of disorganization of inner retinal layers, epiretinal membrane, subretinal fluid, intraretinal fluid, neurosensory detachment, hyperreflective dots, and subfoveal atrophy), and functional variables (baseline BCVA ≤ 60 ETDRS letters [Snellen 20/60], previous ocular hypertension treatment, previous ME treatment, chronic ME with a duration ≥ 90 days, first IDI injection, < 3 IDI injections, > 5 IDI injections). Only significant predictive factors are shown.

BCVA: best-corrected visual acuity; CI: confidence interval; CMT: central macular thickness; CMV: central macular volume; CRVO: central retinal vein occlusion; ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study; Exp (B): exponentiation of b (odds ratio); IDI: intravitreal dexamethasone implant; HFD: hyperreflective dots; Inject: injection; NSD: neurosensory detachment; Sig: p-value for significance.

Table 6. Comparison of demographic baseline characteristics and visual and anatomical outcomes between our study and other IDI studies.

	Haller et al. ⁶	Capone et al. ¹¹	Eter et al. ¹⁵	Lin et al. ¹⁶	Kanra et al. ¹⁷	Our study
Study type	RCT	Retrospective	Prospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
No eyes	427	289	573	34	25	111
No injections	427	740	668	61	64	410
% BRVO	68.1	54.3	64	67.65	68	69.36
Mean baseline BCVA letters (snellen)	54.3 \pm 9.43 (20/80)	(20/100)	51 (20/100)	7.38 \pm 30.34	0.72 \pm 0.27 logMAR	Median (IQR) 50 (33.75)
Baseline CMT $\mu\text{m} \pm$ SD	562 \pm 188	438 \pm 182		459.2 \pm 164.2	539 \pm 165	490.5 (210.25) median (IQR)
Glaucoma/OHT at baseline (%)	6.0	31.5	9.8			12.62
Duration of ME (days)	157.6	18.4 months mean and 8.2 months median				367.79
% Chronic ME	83.6		53.2			65.77
% Naive Patients	89.8	13.5	59.2			40.54
% Phakic patients	88	44.3	54.5	85.29		70.27
Other characteristics		12.8% prior PPV				
Follow up (months)	6	1.2 years	155 days	14.59 \pm 8.05	17.3 \pm 5	44.2
Mean IDI (SD)	1	3.2 (1.5)	1.17		2.6 \pm 1	Median (IQR) 3(4)
Letters gain	5.5–9.5	5	7.8	4.44 \pm 38.11	0.13 LogMAR	Median (IQR) 5 (15)
% ≥ 15 letters gain	22	48.1	33.9	72.22	32.0	28.53
CMT decrease	208 \pm 201		200	220.6 \pm 168.8	293	Median (IQR) 184.5 (211)
Adverse events %	62.9	24.6	7.5			
IOP ≥ 25 mmHg		33.7	13.2	41.2	36.0	16.83
OHT (%)	24.0 controlled with AGM	29.1 controlled with AGM	16.6 controlled with AGM			35.13 controlled with AGM
Cataract progression (%)	7.3			29	32.0	
Cataract surgery (%)	0.23	15.92	6.1	0	28.0	32.05

AGM: anti-glaucoma medication; BCVA: best corrected visual acuity; CMT: central macular thickness; IDI: intravitreal dexamethasone implant; IOP: intra-ocular pressure; IQR: interquartile range; LogMAR: logarithmic form of minimum angle resolution; ME: macular edema; OHT: ocular Hypertension; SD: standard deviation.

Safety analysis

Data on treatment-related adverse events were retrieved from patients' medical charts. There were no deaths and no serious systemic adverse events. One patient developed an infectious endophthalmitis after the fourth IDI injection, and one a traumatic cataract that required surgery because of an inadequate injection during the learning curve.

Among the 78 patients with phakic eyes at baseline, 25 (32.05%) underwent cataract surgery during the study period. The mean age of these patients at the time of cataract surgery was 68.63 years, and the procedure was performed after a mean of 3.72 IDI injections, with no complications reported.

At baseline, all patients, including those with pre-existing glaucoma, had an IOP ≤ 23 mmHg. A total of 69 episodes of OHT were detected in 45 patients (34.23%), 11 of them (15.94%) with an IOP ≥ 35 mmHg, and 19 (27.53%) in patients with glaucoma. Eight out of the 14 patients with glaucoma (57.14%) had at least one episode of OHT. After 56 IDI (13.65%) were performed, the IOP increased by ≥ 10 mmHg from baseline. At the final follow-up visit, 35.13% of patients were using an IOP-lowering medication. No patient required laser treatment or incisional glaucoma surgery during the study period.

At day 1 after IDI, 2 patients (1.8%) presented hypotony: 1 (0.90%) with choroidal detachment that spontaneously resolved by the fourth day and 1 (0.90%) that required immediate sclerotomy suture. No other intra- or post-operative complications were detected.

Discussion

This retrospective case series study confirmed the effectiveness of IDI to treat eyes with ME secondary to RVO and identified new predictive factors for two visual (≥ 15 ETDRS letters gain and ≥ 80 -ETDRS achievement) and two anatomical outcomes ($\geq 50\%$ CMT and $\geq 15\%$ CMV reduction). Remarkably, the study analyzed data from a considerable sample size (111 patients) during a median of 44 months, even considering that the population was generally characterized by a poor disease course: patients received a median of 3 IDI, ME was chronic in 65.76% of patients and 59.45% received prior treatment.

The peak median improvement in BCVA found in this study (5 ETDRS letters after 2 IDI implants) was comparable to that in the GENEVA studies (5.5–9.5 letters),^{6,9} but more similar to previously published retrospective studies reporting an ETDRS gain between 8.5 and 11.4 letters.^{16,14,15,23} This difference may be largely explained considering differences in study cohorts, in the follow-up duration and in the time points at which visual acuity was determined. Moreover, more restrictive criteria were applied to select patients in the GENEVA studies.

In line with previous studies, a BCVA gain ≥ 15 ETDRS letters was achieved after 117 out of 410 IDI injections (28.53%) were administered.^{11,17} Different

predictive factors of functional response have been found in real-world studies. A retrospective, multinational study including 155 eyes identified that greater BCVA gain was associated with worse baseline BCVA, ETDRS gain ≥ 5 letters after 2 months, and no additional intravitreal therapy during the follow-up, whereas a reduced BCVA gain was associated with a previous treatment using anti-VEGF.¹⁴ In a retrospective study including 25 individuals, final visual outcomes were associated with both baseline BCVA and ellipsoid zone status.¹⁷ A retrospective study including 34 patients identified age > 55 years and initial central retinal thickness > 400 μm as risk factors associated with repeated IDI treatment.¹⁶ The baseline conditions that correlated with better visual outcomes in our study (CMV ≥ 12 mm³, CRVO, first IDI injection, and BCVA ≤ 60) are in agreement with the study of Yeh et al.,¹⁸ except for long ME duration that was not a significant predictor in our study. This difference could be explained considering that around 60% of patients in our study were previously treated, and the study of Yeh et al. only comprised naive patients.

Noteworthy, factors associated with BCVA ≥ 80 ETDRS letters were having non-chronic ME, being treatment-naive, and having a baseline BCVA ≤ 60 letters. This result reinforces the idea that the sooner we treat with IDI, the better visual outcomes would be achieved, as other authors predicted for a long-term visual outcome.^{14,17,18}

IDI was also associated with a significant reduction in mean CMT, consistent with previous reports.^{7,11,14,15} One of the significant predictors of CMT reduction was age < 50 years, in agreement with the study of Lin et al.¹⁶ As the authors already pointed out, aging could reduce IDI effectiveness because of the involuntal changes in the retinal pigment epithelium and the impaired function of retina cells.¹⁶ Moreover, the novel predictors we found related to chronicity (previously treated patients and those with chronic ME), to the presence of edema (CMT and CMV), and to inflammatory tomographic features (presence of NSD) support the effectiveness of IDI also in severe cases.

We found the following predictive factors of a CMT reduction $\geq 50\%$: age < 50 years, baseline CMT > 400 μm , baseline CMV > 12 mm³, baseline BCVA ≤ 60 ETDRS letters, CRVO, and several chronic (previously treated patients and those with chronic ME) and inflammatory tomographic features (presence of NSD). Unlike the study of Lin et al.¹⁶ in which patients with initial CMT ≥ 400 μm had a higher risk of second treatment when compared to patients with initial CMT < 400 μm , in our study, patients with higher thickness and volume were more likely to achieve better improvement in CMT.

One of the distinctive features of this study is the analysis of CMV changes after IDI, since, to the best of our knowledge, no previous study assessed the CMV in patients with ME due to RVO. In this regard, in the study of Escobar-Barranco et al.,²² the total macular volume

significantly decreased after IDI in patients with diabetic ME, in a similar way to what we observe in patients with ME secondary to RVO. It is important to highlight the correlation we found between CMT and CMV at baseline since it indicates an association between the thickness and the total macular volume of the scan. Moreover, our results suggest the importance of considering the CMV as a predictive factor of functional and anatomical outcomes.

In our case series, the safety profile was consistent with that described before,^{7-17,20} with most common adverse events being high IOP and cataract progression. Of note, 34.23% of patients had an episode of OHT that was controlled with topical antihypertensive drugs, as previously observed.^{20,23-26} The incidence of OHT found in our study is higher than that described in the GENEVA (16%),^{6,7} CONSTANCE (20.4% of patients with RVO),²⁰ SAFODEX studies (28.5%)¹⁹ and in the study of Zarranz-Ventura et al.²⁴ (30%). This difference is probably due to the higher incidence of patients with previous OHT or glaucoma in our study (12.62%) and the fact that 57.14% of these patients had at least one episode of OHT. The proportion of phakic patients requiring cataract surgery (42.85%) was also in line with previous reports.^{10,15}

The most important limitation of our study relates to its retrospective and observational design. Another limitation is that patient evaluations were not standardized and were performed at the discretion of the treating physician and according to usual practice. Therefore, we could not directly compare the data obtained in this study with that from previous clinical trials and real-world studies.

Despite these limitations, this study represents an important real-life contribution to the treatment of ME related to RVO with IDI by providing short-term effectiveness and safety data. The anatomical and visual acuity improvements reported in our study seem consistent with those previously observed. The study identified new potential predictors of functional and anatomical response, mainly CMV $\geq 12\text{mm}^3$. This study highlights the importance of real-world data to identify those patient subgroups with a higher chance of therapeutic success with IDI.

Acknowledgements

Carla Granados from Trialance SCCL provided editorial support funded by an Allergan's grant.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: Gonzaga Garay-Aramburu has been a consultant for Allergan, Bayer, Johnson&Johnson and Novartis, has received travel grants from Allergan, Bayer and Novartis, and grant from Allergan. Ángela Gómez-Moreno has received travel grants from Abbvie, Allergan, Bayer, and Novartis. J Aritz Urcoola has been a consultant from AJL, Allergan, and Novartis, has received

travel grants from Allergan, Bloss and Novartis and grant from Allergan. The authors have not proprietary interest.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by Allergan [grant number PG-2020-10989].

ORCID iD

Gonzaga Garay-Aramburu  <https://orcid.org/0000-0001-5255-8426>

References

1. Pulido JS, Flaxel CJ, Adelman RA, et al. Retinal vein occlusions preferred practice pattern® guidelines. *Ophthalmology* 2016; 123(1): P182-P208.
2. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 313-319.
3. Awdeh RM, Elsing SH, Deramo VA, et al. Vision-related quality of life in persons with unilateral branch retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Br J Ophthalmol* 2010; 94(3): 319-323.
4. Deramo VA, Cox TA, Syed AB, et al. Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(9): 1297-1302.
5. Adelman RA, Parnes AJ, Bopp S, et al. Strategy for the management of macular edema in retinal vein occlusion: the European VitreoRetinal society macular edema study. *Bioméd Res Int* 2015; 2015: 870987.
6. Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1134-1146.e3.
7. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, et al. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye* 2013; 27(1): 65-71.
8. Garay-Aramburu G and Gómez-Moreno Á. A 5-year follow-up study of the treatment of macular edema due to retinal vein occlusion using dexamethasone intravitreal implants. *J Ocular Pharmacol Ther* 2018; 34: 436-441.
9. Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion: twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011; 118(12): 2453-2460.
10. Korobelnik JF, Kodjikian L, Delcourt C, et al. Two-year, prospective, multicenter study of the use of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in the clinical setting in France. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(12): 2307-2318.
11. Capone A, Singer MA, Dodwell DG, et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant

- injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (shasta study). *Retina* 2014; 34(2): 342-351.
12. Singer MA, Capone A, Dugel PU, et al. Two or more dexamethasone intravitreal implants as monotherapy or in combination therapy for macular edema in retinal vein occlusion: subgroup analysis of a retrospective chart review study *Retina*. *BMC Ophthalmol* 2015; 15(1): 1-10.
 13. Pommier S, Meyer F, Guigou S, et al. Long-term real-life efficacy and safety of repeated ozurdex® injections and factors associated with macular edema resolution after retinal vein occlusion: the REMIDO 2 Study. *Ophthalmologica* 2017; 236(4): 186-192.
 14. Busch C, Rehak M, Sarvariya C, et al. Long-term visual outcome and its predictors in macular oedema secondary to retinal vein occlusion treated with dexamethasone implant. *Br J Ophthalmol* 2019; 103(4): 463-468.
 15. Eter N, Mohr A, Wachtlin J, et al. Dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusion: real-life data from a prospective, multicenter clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255(1): 77-87.
 16. Lin CJ, Chen HS, Su CW, et al. The effect of age and initial central retinal thickness on earlier need of repeat ozurdex treatment for macular edema due to retinal vein occlusion: a retrospective case series. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017; 33(10): 763-772.
 17. Kanra AY, Akçakaya AA, Yaylalı SA, et al. The efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema related to retinal vein occlusion: real-life data and prognostic factors in a Turkish population. *Turk J Ophthalmol* 2017; 47(6): 331-337.
 18. Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, et al. Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. *Ophthalmology* 2012; 119(6): 1190-1198.
 19. Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex). *Retina* 2017; 37(7): 1352-1359.
 20. Tufail A, Lightman S, Kamal A, et al. Post-marketing surveillance study of the safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion or noninfectious posterior segment uveitis. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 2519-2534.
 21. Gregori NZ, Feuer W and Rosenfeld PJ. Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements. *Retina* 2010; 30(7): 1046-1050.
 22. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marin B and Fernández-Bonet M. Dexamethasone implants in patients with naïve or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015; 233: 176-185.
 23. Blanc J, Deschasse C, Kodjikian L, et al. Safety and long-term efficacy of repeated dexamethasone intravitreal implants for the treatment of cystoid macular edema secondary to retinal vein occlusion with or without a switch to anti-VEGF agents: a 3-year experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(8): 1441-1448.
 24. Zarranz-Ventura J, Sala-Puigdollers A, Velazquez-Villoria D, et al. Long-term probability of intraocular pressure elevation with the intravitreal dexamethasone implant in the real-world. *PLoS One* 2019; 14(1): e0209997.
 25. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, et al. Treatment of hypertension with ascorbic acid. Magnetic-resonance-guided percutaneous laser ablation of uterine fibroids. *Lancet* 1999; 354: 2048-2049.
 26. Srinivasan R, Sharma U, George R, et al. Intraocular pressure changes after dexamethasone implant in patients with glaucoma and steroid responders. *Retina* 2019; 39(1): 157-162.

2. Capítulos de libros y libros

1. Casos clínicos en libro Abordaje de la OVR en la práctica clínica. 2014. Edición YOU&US. ISBN 978-84-697-1209-2²⁷.
 - Resolución de edema macular secundario a oclusión hemicentral superior en paciente con mutación homocigota de la MTHFR C677T. Páginas 68-71
 - Eficacia y seguridad tras cuatro inyecciones de implante intravítreo de dexametasona en pacientes con edema macular secundario a oclusión hemicentral inferior. Páginas 72-76
2. Capitulo "Valoración de esclerotomías" en OCT de segmento anterior: glaucoma, cornea y cristalino. Editorial Sociedad Española de Oftalmología. ISBN 978-84-89085-61-9. Páginas 151-156²⁹.
3. Capitulo "Resultados en salud en oftalmología, *Real-World Data*. ¿Nuevo paradigma de la evidencia científica? Editorial Sociedad Española de Oftalmología. ISBN 978-84-89085-71-8. Páginas 207-210³⁸.
4. Tratamiento intravítreo en el contexto de la pandemia COVID-19. Recomendaciones de consenso. Revista del Club Español de la Macula. 2020 (0): 30-37.
5. Unidad de terapia intravítrea. Consenso clínico³²
6. Unidad de terapia intravítrea. Estándares de calidad asistencial³³
7. Unidad de terapia intravítrea. Documento ejecutivo²⁷
8. Recomendación y medidas de adaptación de la gestión de la UTIV ante la situación de pandemia por la COVID-19, https://serv.es/pdf/UTIV_Anexo_COVID_19.pdf, ultimo acceso 29/01/2022³⁴.

3. Comunicaciones

- 1.-Organizador del wet-lab de retina sobre el uso del implante intravítreo de dexametasona, Bilbao 16 de diciembre 2010. Organizado por Allergan.
- 2.-Uso de dispositivos intravítreos de dexametasona. XXXII congreso de la Asociación Oftalmológica del Norte, Getxo 26-27 de noviembre de 2010. Comunicación oral.
- 3.-Chronic and resistant macular edema treatment with intravitreal dexamethasone injection. 11th Congress of the European Society of Retina Specialists, Londres 26-29 mayo 2011. Comunicación en poster.
- 4.-Evolution of the closing of a 22 g hole measured by tomography. 11th Congress of the European Society of Retina Specialists, Londres 26-29 mayo 2011. comunicación en Video.
- 5.-Ozurdex en la práctica clínica, Bilbao 9 de junio 2011. Organizado por Allergan.
- 6.-Evaluación del cierre de la esclerotomía sin sutura tras la inyección de implante intravítrea de dexametasona 22 g. 87 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, Oviedo 21-24 de septiembre 2011. Comunicación de casos clínicos y maniobras quirúrgicas.
- 7.-Three or more injections of dexamethasone intravitreal implants in five patients. Evolution and adverse events. 12th Congress of the European Society of Retina Specialists, Milan 6-9 septiembre 2011. Scientific paper.
- 8.-Programa Aria. Ponente. Bilbao, 22 de noviembre 2012. Organizado por Allergan.
- 9.- Director del curso "Aplicaciones prácticas en la clínica diaria de la tomografía de coherencia óptica (dominio espectral) de segmento anterior" impartido durante el 89 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, Tenerife 25-28 de septiembre 2013.
- 10.- Desprendimiento coroideo recurrente en paciente vitrectomizado tras inyección de dispositivo intravítreo de dexametasona. 89 congreso de la

Sociedad Española de Oftalmología 25-29 de Septiembre de 2013, Tenerife..
Comunicación de casos clínicos y maniobras quirúrgicas.

11.-Desprendimiento ciliocoroideos e incarceration vítreo tras inyección de dispositivo intravítreo de dexametasona. 89 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología 25-29 de septiembre de 2013, Tenerife. Comunicación libre.

12.- Evaluación del cierre de la esclerotomía tras la inyección de implante intravítreo de dexametasona 22 gauge mediante tomografía de coherencia óptica de segmento anterior-Swept source. 87 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología 25-29 de septiembre de 2013, Tenerife. Comunicación libre.

13.-Análisis postoperatorio de las esclerotomías 22g mediante tomografía de coherencia óptica de segmento anterior Swept source. XXXVI congreso de la Asociación Oftalmológica del Norte, San Sebastián 29-30 de noviembre 2013. Comunicación oral. Premio mejor comunicación de retina.

14.- Retinal detachment surgery after intravitreal dexamethasone implant. 14th Congress of the European Society of Retina Specialists, Londres septiembre 2014. Comunicación en Video.

15.- Director del curso "Aplicaciones prácticas en la clínica diaria de la tomografía de coherencia óptica (dominio espectral) de segmento anterior" impartido durante el 90 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, Bilbao 1-4 de Octubre 2014.

16.- Comparación entre esclerotomías 22 gauge mediante tomografía de coherencia óptica de segmento anterior-Swept source. 90 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, Bilbao 1-4 de Octubre 2014. Comunicación libre.

17.- Comparación entre esclerotomías 22 gauge mediante tomografía de coherencia óptica de segmento anterior-Swept source. XXXVII congreso de la Asociación Oftalmológica del Norte, Vitoria 21-22 de noviembre 2014. Comunicación oral.

18.- Desarrollo de catarata tras inyección intravítreo de dexametasona. XXXVII congreso de la Asociación Oftalmológica del Norte, Vitoria 21-22 de noviembre 2014. Comunicación oral.

- 19.- Full thickness macular hole after dexamethasone intravitreal implant at the time of phacoemulsification. 15th Congress of the European Society of Retina Specialists, Niza septiembre 2015. Comunicación en Video.
- 20.- Comparación entre esclerotomías 22 gauge tras la inyección de implante intravítreo de dexametasona con la aguja antigua y la nueva. XX congreso de la Sociedad Española de Retina-Vitreo, 4-5 de marzo 2016. Comunicación en poster.
- 21.- Intravitreal dexamethasone implant for macular edema: 60 months follow-up. 16th Congress of the European Society of Retina Specialists, Copenhagen 8-11 septiembre 2016. Comunicación en Poster.
- 22.- Inyecciones intravítreas de dexametasona como tratamiento del edema macular secundario a obstrucciones vasculares retinianas: más de cinco años de seguimiento. XXXVIII Congreso de la Asociación Oftalmológica del Norte, Santander 25-26 de noviembre 2016. Comunicación oral.
- 23.- Eficacia y seguridad de Ozurdex en edemas maculares secundarios a oclusión vascular venosa: más de cinco años de seguimiento. XXI Congreso de la Sociedad Española de Retina-Vitreo, 3-4 de marzo 2017. Comunicación en poster.
- 24.- Revisiones de las oclusiones de vena central de la retina en el HUA entre 2010 y 2016. XXXIX Congreso de la Asociación Oftalmológica del Norte, San Sebastián 24-25 de noviembre 2017. Comunicación oral.
- 25.- ¿Hacia dónde nos llevan las inyecciones intravítreas? XXXIX Congreso de la Asociación Oftalmológica del Norte, San Sebastián 24-25 de noviembre 2017. Comunicación oral.
- 26.- Manejo del edema macular secundario a obstrucciones venosas con implante intravítreo de dexametasona en pacientes menores de 50 años. XXXIX Congreso de la Asociación Oftalmológica del Norte, San Sebastián 24-25 de noviembre 2017. Comunicación oral.
- 27.- 7 años de práctica clínica con el implante intravítreo de dexametasona en OVR. ¿Qué hemos aprendido? 3º Simposio READYT, 2-3 de febrero 2018, Madrid.
- 28.- Implantes intravítreos de dexametasona en edema macular secundario a oclusiones venosas: factores pronósticos de eficacia y seguridad. XXXX

Congreso de la Asociación Oftalmológica del Norte, Barakaldo 16-17 de noviembre 2018. Comunicación oral.

29.- Evolución de una unidad de tratamiento de patología macular en el periodo 2014-2018. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Retina-Vitreo, Madrid 9 de marzo 2019. Comunicación en poster.

30.- Gestión por procesos en unidad de patología macular. V foro norte de Farmacia Hospitalaria, San Sebastián 5 de junio de 2019.

31.- Efficacy and safety prognostic factors after dexamethasone intravitreal implants in macular edema due to retinal vein occlusion. 19th Congress of the European Society of Retina Specialists, Paris 5-8 septiembre 2019. Comunicación en Poster.

32.- Gestión por procesos en unidad de patología macular. XXXVII Congreso de la Sociedad Española d Calidad Asistencial, San Sebastián 23-25 de octubre de 2019. Accesible en https://www.youtube.com/watch?v=7x8oSREf_cU.

33.- Factores predictivos de respuesta a implante intravítreo de dexametasona en OVR en el 6º Simposio READYT, 19 de febrero de 2021.

34.- Director del curso "Oftalmología basada en resultados: importancia, herramientas y repercusión en la gestión clínica" impartido durante el 97º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, 2º Congreso virtual.

35.- Oftalmología basada en valor. VIII Jornada científica y de innovación OSI Bilbao-Basurto, 26 de noviembre 2021, Bilbao.

