

---

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

---

# Controversias, Estado Actual y Perspectivas del Tratamiento de las Oclusiones Vasculares Venosas de la Retina

Egilea /Autor:  
**Álvaro Javier Zoco Gallardo**  
Zuzendaria / Director/a:  
**Jose Javier Araiz Iribarren**

© 2021, Álvaro Javier Zoco Gallardo

---

Leioa, 2021eko Apirilaren 21a / Leioa, 21 de abril de 2021

---

## **ÍNDICE:**

### **1. INTRODUCCIÓN**

#### **1.1. PATOGENIA**

#### **1.2. CLASIFICACIÓN**

##### **1.2.1. Factores de riesgo**

#### **1.3. EPIDEMIOLOGÍA**

#### **1.4. CLÍNICA**

#### **1.5. DIAGNÓSTICO**

##### 1.5.1.1. Pruebas diagnósticas

##### 1.5.1.2. Fotografía de fondo de ojo y aneritra

##### 1.5.1.3. Tomografía de Coherencia Óptica (TCO) y Angiografía de Coherencia Óptica (angioTCO)

##### 1.5.1.4. Examen del segmento anterior

##### 1.5.1.5. Angiografía Fluoresceínica (AF)

##### 1.5.1.6. Ecografía

##### 1.5.1.7. Evaluación sistémica

#### **1.6. TRATAMIENTO**

##### **1.6.1. Tratamiento médico**

##### 1.6.1.1. Inhibidores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (Anti-VEGF)

##### 1.6.1.2. Corticoides

##### **1.6.2. Fotocoagulación láser**

### **1.6.3. Tratamiento quirúrgico**

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

### **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1. MÉTODO DE BÚSQUEDA**

### **3.2. DIAGRAMA DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS**

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. TERAPIA LÁSER**

### **4.2. INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (Anti-VEGF)**

#### **4.2.1. Ranibizumab**

4.2.1.1. Comparación entre ranibizumab y placebo y entre ranibizumab y terapia láser

4.2.1.2. Tratamiento individualizado y en combinación

#### **4.2.2. Aflibercept**

#### **4.2.3. Bevacizumab**

#### **4.2.4. KSI-301**

### **4.3. CORTICOIDES**

#### **4.3.1. Acetónido de triamcinolona**

#### **4.3.2. Dexametasona**

## **5. CONCLUSIONES**

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

**Listado de Abreviaturas:**

OVR: Oclusiones Venosas de la Retina.

ORVR: Oclusiones de Rama Venosa Retiniana.

OVCR: Oclusión de la Vena Central de la Retina.

Hemi-CRVO: Oclusión hemicentral de la Vena Retiniana.

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

PIO: Presión Intraocular.

AV: Agudeza Visual.

TCO: Tomografía de Coherencia Óptica.

Angio-TCO: Angiografía de Coherencia Óptica.

TCO-DE: Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral.

GM: Grosor Macular.

AF: Angiografía Fluoresceínica.

ACV: Accidente Cerebrovascular.

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.

PRFC: Fotocoagulación Panretiniana.

ARNm: ARN mensajero.

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad.

EDM: Edema Macular Diabético.

VPP: Vitrectomía Pars Plana.

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida.

EMA: Agencia Europea del Medicamento.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

LIR: Líquido Intrarretiniano.

LIS: Líquido Subretiniano.

ETDRS: Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética.

ESC: Espesor del Subcampo Central.

ACF: Anticuerpos contra el fármaco.

AA: Acontecimientos Adversos.

AAG: Acontecimiento Adverso Grave.

MEF: Mujeres en Edad Fértil.

FC: Farmacocinética.

ACF: Anticuerpos Contra el Fármaco.

NAB: Anticuerpos Neutralizantes.

CVOS: *Central Vein Occlusion Study.*

BVOS: *Branch Retinal Vein Occlusion Study.*

BRAVO: *Branch Retinal Vein Occlusion .*

CRUISE: *Central Retinal Vein Occlusion.*

RETAIN: *extended follow-up patients with macular edema due to BRVO or CRVO previously treated with intravitreal ranibizumab.*

RELATE: *ranibizumab dose comparision and the role of laser in the management of retinal vein occlusion.*

SHORE: *evaluating dosing regimens for treatment with intravitreal ranibizumab inyections in subjects with macular edema following retinal vein occlusion.*

GALILEO: *Vascular Endotelial Grownth Factor Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion.*

CRYSTAL: *Ranibizumab Intravitreal Injections in Patients with Visual Impairment due to Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion.*

GALILEO: *Vascular Endotelial Grownth Factor Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion.*

COMRADE: *Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections versus Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with RVO.*

## 1. INTRODUCCIÓN

Las Oclusiones Venosas de la Retina (OVR) son alteraciones vasculares retinianas que producen gran morbilidad (1). Representan la segunda causa global de pérdida de visión tras la Retinopatía Diabética (2–4).

### 1.1. PATOGENIA

La causa principal es una reducción total o parcial del flujo venoso que provoca extravasación sanguínea en las venas de la retina. Las lesiones características son el edema de mácula y el aumento de la presión intravenosa, lo que genera isquemia macular, neovascularización del iris (*rubeosis iridis*), macroaneurisma arterial retiniano y oclusiones ciliarretinianas (5). El resultado final es la hemorragia intrarretiniana o vítrea, que puede generar como complicación glaucoma neovascular (3) y, en casos graves, desprendimiento de retina (6), lesiones que provocan la pérdida de visión.

### 1.2. CLASIFICACIÓN

Las OVR se clasifican en función de la localización anatómica donde se ubica la obstrucción. Se pueden dividir en varios tipos:

- Oclusión de Rama Venosa Retiniana (ORVR): oclusión de una vena distal de la retina. Ocurre habitualmente en los cruces arteriovenosos donde el recubrimiento adventicio es común, en la mayoría de los casos en el cuadrante superotemporal (3). Existe la hipótesis de que, en ese cruce, una arteriola aterosclerótica deforma las venas (relativamente distensibles) generando la oclusión venosa. En un estudio retrospectivo de Duker y Brown (7) en todos los casos de ORVR la arteria se localizaba en la parte anterior, mientras que solo el 65% de los controles poseía esta cualidad. En el estudio de Zhao y colaboradores (8), en el 99% de los casos la arteria se encontraba en localización anterior y en los tres grupos de control esta circunstancia se daba en el 62%, 61% y 54% de los casos respectivamente.

Se distinguen tres subcategorías de ORVR (1):

- Mayor o principal: oclusiones de una rama de primer orden. Afecta a ramas maculares pero no a la papila.
  - Macular o menor: oclusiones de una rama macular.
  - Periférica o secundaria: no afecta a la circulación macular. La mayoría son asintomáticas.
- Oclusión de la Vena Central de la Retina (OVCR): oclusión de la vena central de la retina a nivel de la lámina cribosa (9). Se localizan en la zona del nervio óptico o posterior a éste (5). Se debe a la formación de un trombo en la vena central de la retina (10). El trombo provoca distintos grados de isquemia en función de su localización, la gravedad de la obstrucción y la posibilidad de formación de vasos colaterales (9).

Se distinguen dos subcategorías según el grado de isquemia (9):

- OVCR isquémica: la ausencia de perfusión genera una alteración visual importante.
  - OVCR no isquémica: existe perfusión. La pérdida de agudeza visual (AV) en estos casos está condicionada por el grado de edema macular y su cronicidad.
- Oclusión hemicentral de la Vena Retiniana (hemiC-OVR): oclusión de la rama principal superior o inferior de la vena central de la retina a nivel de la papila (1). Como consecuencia de su obstrucción se verá comprometida la mitad superior o inferior de la retina respectivamente (9).

Las OVCR y las hemi-C-OVR tienen mayor riesgo de presentar neovascularización y glaucoma neovascular (5).

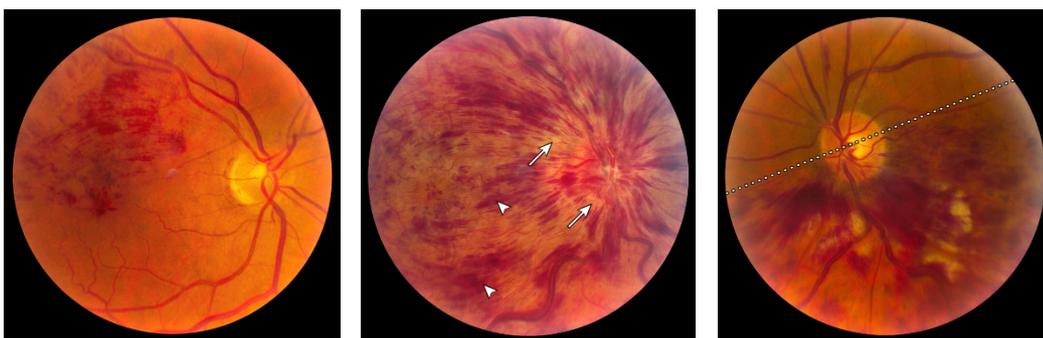


Figura 1: ORVR (9)

Figura 2: OVCR (9)

Figura 3: Hemi-OVCR (9)

### 1.2.1. Factores de riesgo (4,6,10–15)

- Edad. Es el factor de riesgo más importante (5). Se incrementa el riesgo a partir de los 40 años.
- OVR previa en el ojo adelfo (10). El riesgo de desarrollar una nueva OVCR en el ojo adelfo es del 1%. El riesgo de sufrir en el ojo contralateral una OVR de cualquier tipo tras sufrir una ORVR es del 10% en los tres años siguientes al episodio (11).
- Hipertensión.
- Diabetes, en el contexto de una OVCR.
- Enfermedad cardiovascular.
- Tabaco.
- Obesidad.
- Hiperlipidemia.
- Glaucoma.
- Anormalidades oculares: traumatismos, alteraciones arteriolas retinianas o lesiones estructurales en las órbitas (6).
- Toma de inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA): está descrita su asociación positiva con las OVCR en los casos de Fibrilación Auricular (6).

- Estados de hipercoagulabilidad:
  - Factor V de Leyden.
  - Resistencia a la Proteína C activada.
  - Déficit de Proteína C y S (6).
  - Síndrome antifosfolípido (6).
  - Otras enfermedades sistémicas.

Los factores de riesgo trombofílicos son más prevalentes en pacientes jóvenes, particularmente en aquellos más sanos y que no hayan padecido vasculopatías relacionadas con la edad, tal y como afirman autores como Rehak y col. (16). Los siguientes efectos ilustran este aspecto:

- En un estudio llevado a cabo en población joven por Adam Rothman y col. (17) el 58% de las OVCR en menores de 50 años no se asociaron a los factores de riesgo descritos. Las pruebas de detección incluidas fueron:
  - Panel de hipercoagulabilidad con actividad de la antitrombina III.
  - Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa).
  - Niveles de fibrinógeno.
  - Actividad de la Proteína C y antígeno de la Proteína C.
  - Niveles de proteína S total y libre.
  - Actividad del plasminógeno.
  - Presencia de factor V de Leyden.
  - Presencia de anticoagulante lúpico.
  - Niveles de homocisteína y crioglobulinas (18).
- En una cohorte con Lupus Eritematoso Sistémico, la incidencia de OVCR se mostró 4,46 veces mayor que en los controles (19).

Los factores protectores son:

- Niveles elevados de actividad física.

- Perfiles de colesterol ventajosos.
- Consumo de alcohol (6).

El pronóstico de las OVR es variable en función de la localización de la obstrucción o de la aparición de isquemia. Las obstrucciones isquémicas y proximales tienen un peor pronóstico (5). Las OVCR tienen una tasa de mortalidad superior dada su asociación a una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares y diabetes (20).

### **1.3. EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia de las OVR se estima alrededor del 0,5% en mayores de 50 años, alrededor de 16 millones de personas en todo el mundo (10,21). La prevalencia se incrementa con la edad. Es rara en menores de 40 años sin factores de riesgo que expliquen la enfermedad. No se encuentra relación con el sexo pero sí con el tipo de OVR, raza y etnia (21,22).

En un metaanálisis realizado en Estados Unidos, Europa y Asia en 2008 (21), se analizaron 15 estudios que incluían 68.752 pacientes. Se concluyó que para ambos tipos de OVR la prevalencia era mayor en la población hispana y menor en raza negra. En relación a la OVCR la prevalencia en raza blanca era mayor que en la asiática. Por el contrario, la incidencia de ORVR en la raza asiática fue mayor que en la raza blanca.

### **1.4. CLÍNICA**

La clínica varía en función de la OVR y su gravedad. Son síntomas muy característicos los escotomas y visión borrosa en relación al área de obstrucción tras la aparición de fotopsias (9). Este defecto de visión se debe al edema macular que puede causar la OVR. Habitualmente es indoloro, al carecer la retina de inervación trigeminal (9).

Las OVR que afectan a la mácula producen sintomatología aguda con rápida instauración de síntomas visuales. Esta característica provoca una deficiencia en la visión, ya sea central o de un campo (5). También puede ocurrir que la OVR sea asintomática.

Las OVR provocan distinta sintomatología según el subtipo:

- Las ORVR son asintomáticas si no afectan a ramas temporales mayores o venas maculares. En estos casos la patología solo se aprecia gracias a un examen de rutina (5). Las ORVR sintomáticas presentan generalmente defectos visuales periféricos. En el caso de que la oclusión afecte a la mácula, la pérdida de visión será central (6).
- Las OVCR son generalmente sintomáticas. Habitualmente los pacientes sufren un inicio agudo de visión borrosa unilateral indolora (9). Esto se debe a la mayor tendencia a padecer edema macular, neovascularización del iris y, ocasionalmente, de la retina (5). La neovascularización puede provocar una subida de la presión intraocular (PIO) (9) y generar glaucoma neovascular (6).
- Los pacientes con hemiC-OVR sufren habitualmente oclusiones que involucran a la mácula padeciendo, al igual que en las OVR, visión borrosa central (9).

## 1.5. DIAGNÓSTICO

En el momento de la anamnesis se debe preguntar sobre el tiempo y duración de la pérdida de visión, factores de riesgo sistémicos (incluyendo diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares, coagulopatías, etc.), medicación a la que el paciente esté sujeto y antecedentes oftalmológicos (5).

Ante la sospecha de OVR, se deben llevar a cabo distintas exploraciones con el objetivo de determinar el grado de extensión, pronóstico y tratamiento de la enfermedad:

- Agudeza Visual (AV): se puede alterar en función del tipo de OVR, localización de la oclusión y del déficit inicial (17,23).
  - ORVR: solo se verá afectada la AV en caso de afectar a la mácula. Se espera una mejoría sin tratamiento durante los tres primeros meses tras el suceso, lo que difícilmente ocurrirá transcurrido este periodo (24).
  - OVCR: mayor posibilidad de pérdida de visión grave. La AV final que se podrá conseguir tras tratamiento es dependiente de la AV inicial (23).

- Estudio del reflejo pupilar aferente: se corresponde con el nivel de isquemia y predice el riesgo de neovascularización (5). En casos de OVCR existe un defecto ipsilateral de la función de la pupila (9).
- Presión Intraocular: generalmente no se ve afectada en las OVR. Se puede elevar en algunos casos generando glaucoma neovascular (9).
- Estudio del polo posterior mediante fundoscopia binocular.
- Gonioscopia: se realiza previa a la dilatación de la pupila, especialmente en casos de OVCR, PIO elevada o riesgo de neovascularización.
- Examen del vítreo y de la retina periférica. El examen se realiza con la pupila dilatada para tener una visión óptima de toda la retina. Se recomienda un examen con biomicroscopia con lámpara de hendidura para evaluar la afectación del polo posterior y la periferia.

Se deben estudiar las causas que llevan al déficit visual y que podrían mejorar con el tratamiento:

- Edema macular: se puede detectar mediante biomicroscopia o Tomografía de Coherencia Óptica (TCO) como un incremento en el grosor de la mácula o, en casos crónicos, como presencia de exudados (25).
- Signos de isquemia, neovascularización, hemorragias, exudados algodonosos, etc. (5).

### **1.5.1. Pruebas diagnósticas:**

#### **1.5.1.1. Fotografía de fondo de ojo en color y aneritra:**

Evalúa la gravedad de las lesiones de la retina, la neovascularización, la extensión de las hemorragias intrarretinianas y la toma de decisiones respecto al tratamiento o la respuesta a éste (5).

#### 1.5.1.2. Tomografía de Coherencia Óptica (TCO) y Angiografía de Coherencia Óptica (angioTCO):

La TCO proporciona una imagen de alta resolución de la mácula. Detecta la presencia y extensión del edema de mácula, cambios en la interfase vitreoretiniana y fluido subretiniano. Es útil para distinguir las OVR de otras enfermedades maculares y para tomar decisiones sobre el tratamiento. Es la mejor técnica diagnóstica para detectar edema macular a causa de una OVR (26).

La característica más estudiada en la TCO es el grosor macular (GM): distancia media de la retina entre sus límites internos y externos. Un GM aumentado se correlaciona con pérdida de función, y su descenso con ganancia de función. Asimismo, permite evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (25).

Existe una modalidad en la que se suma la angiografía a la TCO (Angio-TCO), con resultados similares a la Angiografía Fluoresceínica (AF) en la detección de la isquemia capilar, la zona avascular de la fovea y los defectos vasculares (27,28).

#### 1.5.1.3. Examen del segmento anterior:

Mediante la lámpara de hendidura se puede estudiar el segmento anterior, que solo se verá afectado en los casos de glaucoma neovascular. El estudio se realiza sin dilatar la pupila (5).

#### 1.5.1.4. Angiografía Fluoresceínica (AF):

Evalúa la extensión de la oclusión vascular, del edema macular y el grado de isquemia, definido por el *Central Vein Occlusion Study* (CVOS) como significativo cuando es mayor de 10 áreas de ausencia de perfusión capilar (5).

La AF proporciona hallazgos que permiten explicar la pérdida de visión asociada, la respuesta al tratamiento y, además, puede servir de guía para el tratamiento láser. Su utilidad reside en la posibilidad de distinguir los vasos colaterales de la retina entre los creados a causa de la neovascularización, estos últimos asociados a fuga de contraste en fases tardías (5).

El estudio de Hayreh y col. categorizó las ORVR en función del nivel de isquemia capilar observado en la angiografía en leve, moderado y grave. Los ojos con isquemia grave tenían menos posibilidades de desarrollar glaucoma neovascular (29). La circulación colateral adyacente a una oclusión o aneurismas pueden causar extravasación sanguínea y significan lesión duradera (26).



**Figura 4: Evaluación de OVCR en distintos test diagnósticos.** En la línea superior se muestra una fotografía de fondo de ojo de un paciente con hiperemia y edema en el que también se puede observar tortuosidad venosa y hemorragia intrarretiniana. En la parte de la derecha se constata el proceso resuelto tras un año. En la línea central se observa mediante TCO el proceso edematoso (fotografía izquierda) resuelto un año después (derecha). Finalmente, en la parte inferior se observa una AF aparentemente normal (izquierda) en la que, al ampliarse, se vislumbran pequeños defectos de repleción (flechas, derecha) (30).

#### 1.5.1.5. Ecografía:

Permite la valoración anatómica de la retina cuando existe una opacidad de medio intraocular, como la hemorragia vítrea u otras opacidades de medios intraoculares (5).

#### 1.5.1.6. Evaluación sistémica:

Se debe determinar el riesgo potencial de padecer una nueva OVR en el ojo contralateral, accidentes cerebrovasculares (ACV) y enfermedades cardiovasculares (10,29). Se pone de manifiesto la necesidad de elaborar protocolos claros sobre la evaluación sistémica ante la sospecha de OVR (5).

### 1.6. TRATAMIENTO

El tratamiento varía en función del tipo de OVR y de la afectación de la mácula:

- Ante una ORVR y edema de mácula han demostrado beneficio terapéutico las inyecciones antiangiogénicas (anti-VEGF) (31–34), la fotocoagulación láser de la retina (24) y los esteroides intravítreos.
- Ante OVCR y edema de mácula el tratamiento actual de elección se basa en los anti-VEGF (35–45) y, como segunda línea, los esteroides intravítreos (46).

#### 1.6.1. Tratamiento médico

##### 1.6.1.1. Inhibidores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (Anti-VEGF):

Los anti-VEGF se utilizan en el tratamiento del edema macular secundario a OVR como respuesta al incremento en la transcripción de ARNm de VEGF intrarretiniano y de los niveles de VEGF (36,47–50). El VEGF incrementa la neovascularización y la permeabilidad vascular, lo que provoca edema macular (49). Por tanto, son de elección para el tratamiento del edema macular, lo que explica que los anti-VEGFs sean el tratamiento de primera línea para esta patología (26).

Existen dos anti-VEGF aprobados para el tratamiento del edema de mácula asociado a OVR, el Ranibizumab (Lucentis®) y Aflibercept (Eylea®). Además, el Bevacizumab (Avastin®) posee evidencia de eficacia y seguridad para su uso

intraocular sin estar aprobado, por lo que se usa fuera de indicación (43–45). También se pueden utilizar como tratamiento inicial en las OVR con neovascularización de algunas áreas de la retina, para posteriormente completar el tratamiento con láser. Esto se debe a que los anti-VEGF crean un beneficio inmediato pero no sostenido en el tiempo (23).

- Ranibizumab (Lucentis®): se trata de un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante diseñado para uso intraocular que se acopla y neutraliza todas las isoformas del VEGF-A y sus productos activos de degradación (32,36,48). Hoy en día tiene aplicaciones en la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) y en el Edema Macular Diabético (EDM) (32,36). Varios estudios confirman la eficacia y seguridad en el tratamiento del edema macular secundario a OVR y sus efectos favorables en el tratamiento continuado (41,51).
- Aflibercept (Eylea®): es una proteína de fusión receptora obtenida de receptores humanos de VEGF 1 y 2 con la región constante que se une a múltiples isoformas de VEGF-A y VEGF-B y al factor de crecimiento placentario (52). En algunos estudios preclínicos la afinidad de la unión del aflibercept por el VEGF se confirma superior que la del ranibizumab o bevacizumab, y la duración de acción es teóricamente superior (52–55).
- Bevacizumab (Avastin®): es un anticuerpo recombinante monoclonar que se une al VEGF-A y lo inhibe. El bevacizumab se usa como tratamiento, en dosis de 1,25 mg, de la DMAE y EDM “fuera de indicación”. Su ventaja radica en tener un coste inferior a los demás anti-VEGF y en los ensayos clínicos demostró ser no inferior a éstos (55,56).
- KSI-301: es un anti-VEGF con semivida ocular más prolongada, con la ventaja de poder proporcionar una pauta de tratamiento menos frecuente. Actualmente existen varios ensayos clínicos que estudian su eficacia en la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). El KSI-301 no se encuentra disponible en la actualidad, salvo en centros autorizados a realizar ensayos clínicos multicéntricos como en el que estoy participando.

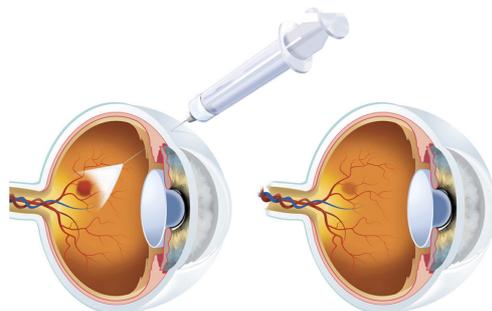


Figura 5: Representación de la inyección intravítrea de Anti-VEGF (izda) y actividad retiniana (dcha) (57)

#### 1.6.1.2. Corticoides:

La patogénesis de las OVR implica un aumento en la permeabilidad capilar que genera edema de mácula, aumento de la presión venosa e hipoxia. Esto, aumenta los niveles tisulares de citoquinas inflamatorias y de VEGF, con la consiguiente rotura de la barrera hematorretiniana.

Los corticoides se utilizan en el tratamiento del edema de mácula por su potencial para reducir la permeabilidad capilar. Tienen efecto en la inhibición de la expresión del gen VEGF y de las citoquinas inflamatorias (58,59). También se piensa que pueden tener un cierto efecto neuroprotector para casos de OVR (60).

El corticoide más frecuentemente utilizado es la Dexametasona (Ozurdex®). Se comercializa como un implante de liberación lenta que permite concentraciones terapéuticas estables de dexametasona. El implante permanece en la cavidad vítrea y su liberación sostenida hace que la duración del efecto sea de entre 2 y 6 meses (61). La ventaja principal, además de la eficacia, es la posibilidad de reducción de inyecciones en comparación con los anti-VEGF.

#### 1.6.2. Fotocoagulación láser:

La fotocoagulación con láser de Argón (25) es el tratamiento de elección en las complicaciones neovasculares asociadas a las OVR (23,62). Se utiliza con la intención de destruir la retina isquémica para generar un mejor aporte sanguíneo a la retina remanente y disminuir la producción de factores angiogénicos (63). La fotocoagulación láser en el área no irrigada en pacientes con ORVR y neovascularización de la retina disminuye el riesgo de hemorragia vítrea (23). En

pacientes con OVCR y neovascularización retiniana o del iris se indica Fotocoagulación Panretiniana (PRFC) en la zona periférica (23). Antes de la introducción de los anti-VEGF suponía la estrategia de elección en el edema macular secundario a ORVR (31,32,53,54,64).

### **1.6.3. Tratamiento quirúrgico:**

Con la cirugía se pretende la reperfusión de la vena trombosada, conseguir un drenaje coroideo de la circulación retiniana e incrementar el cambio de fluido entre la retina y el vítreo. De esta manera, se consigue incrementar el transporte de oxígeno, la eliminación de citoquinas y VEGF en la cavidad vítrea, así como la reducción de manera temporal del edema macular. El incremento de oxígeno en la cavidad vítrea como efecto adverso puede acelerar la formación de cataratas. Otro efecto no deseado es el incremento de flujo de VEGF a la cámara anterior, que aumenta el riesgo de neovascularización (65).

Las técnicas de Vitrectomía Pars Plana (VPP) consiguen abordar las complicaciones de las OVCR. Estudios experimentales demuestran la alteración del curso natural de la enfermedad. Los ojos con hemorragia vítrea no resuelta pueden requerir evacuación quirúrgica con posibilidad de combinarse con la eliminación de membranas epirretinianas o proliferaciones fibrovasculares, posibles complicaciones tras el tratamiento láser (66).

En pacientes con neovascularización del segmento anterior y glaucoma neovascular, la vitrectomía y la terapia láser pueden asociarse con la introducción de un dispositivo de drenaje que evita la hemorragia de la cámara anterior y así reducir la PIO en presencia de glaucoma neovascular. La vitrectomía puede ser útil para disminuir el edema de mácula (67,68).

En la actualidad la cirugía está relegada al tratamiento de las complicaciones, como la hemorragia vítrea o el desprendimiento de retina.

## **2. OBJETIVOS:**

El tratamiento de las OVR se ha visto modificado en los últimos 15-20 años como consecuencia de un mejor conocimiento de la patogenia y fisiopatología de la enfermedad.

Se ha producido un gran cambio del paradigma terapéutico al pasar de un tratamiento destructivo, con el láser como primera elección, a otro proactivo capaz de modular los factores implicados en la neovascularización y el aumento de la permeabilidad vascular que caracteriza a esta enfermedad.

### **2.1. OBJETIVO PRINCIPAL:**

Conocer el estado actual del tratamiento de las Oclusiones Venosas de la Retina.

### **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1. Análisis de nuevas perspectivas de tratamiento en el manejo de esta enfermedad.
2. Colaborar en un estudio multicéntrico, interactuar y profundizar en el método científico, dada la posibilidad que se me ha ofrecido.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. MÉTODO DE BÚSQUEDA

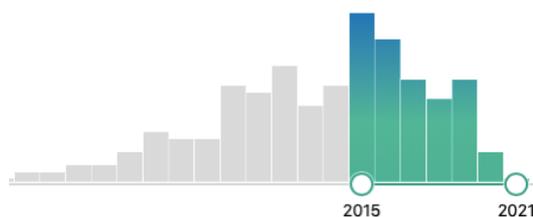
Se ha realizado una búsqueda introduciendo los términos de interés en la plataforma PubMed, que permite el acceso a la base de datos MEDLINE.

Para acotar la búsqueda y seleccionar la información más conveniente se ha aplicado el siguiente *Search Builder*:

((branch retinal vein occlusion) OR (BRVO)) AND ((central retinal vein occlusion) OR (CRVO)) AND (macular oedema) AND (treatment)

Se ha considerado hacer la búsqueda con los dos subtipos principales de OVR con la intención de que no existiera la posibilidad de obtener artículos que no trataran ambos.

Tras la búsqueda, como se indica en el diagrama de flujo representado en la **Figura 7**, se obtuvieron a 2 de abril de 2021 (fecha de la última revisión), 1.984 resultados. Tras la aplicación de los filtros “review”, “Human” y “5 years” para acotar la investigación y recabar los mejores artículos, los más novedosos y tener un número más fácil de manejar, se han obtenido 49 resultados. Se descartó una publicación tras la aplicación del filtro “Full Text”. Como se constata en el diagrama de barras de la **Figura 6** que muestra la cantidad de estudios publicados por año, se observa cómo 2015 fue el año más prolífico, por lo que finalmente se ha decidido incluirlo en la lista, alcanzando las 78 revisiones.



**Figura 6: Diagrama de barras que representa la cantidad de estudios publicados por año**

Los estudios que se obtuvieron tras la búsqueda fueron sometidos a un primer proceso de selección en función de la información del *abstract*. Se incluyeron los artículos con información relativa a la mejora en la MAVC y GM final. Tras la lectura de los 52 artículos restantes se han incluido en la revisión 41.

Los datos obtenidos de ellos incluían número de pacientes, datos al inicio y final del estudio de MAVC, GM, el régimen de tratamiento, tiempo de seguimiento, número de inyecciones en caso de que procediera y posibilidad de tratamiento de rescate.

Se añadió el protocolo de estudio de un ensayo clínico que se está llevando a cabo actualmente sobre el uso del nuevo anti-VEGF KSI-301, en el que están tomando parte oftalmólogos de Bizkaia.

### 3.2. DIAGRAMA DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS:

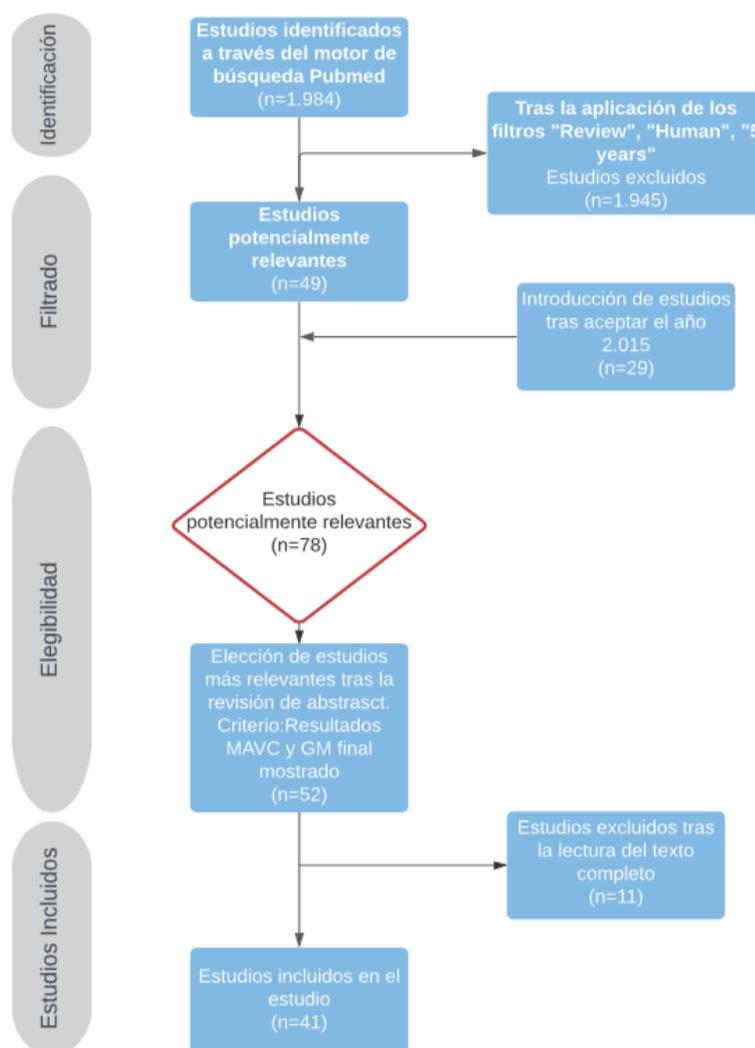


Figura 7: Diagrama de flujo que muestra la revisión de la literatura

## **4. RESULTADOS:**

### **4.1. TERAPIA LÁSER:**

El CVOS demuestra la evidencia para la indicación, tratamiento y seguimiento de la PRFC para OVCR. También destaca que la PRFC profiláctica no previene el desarrollo de la neovascularización del iris o del ángulo iridocorneal (23,62).

El BVOS (*Branch Vein Occlusion Study - Estudio de ORVR*) constata que la fotocoagulación láser focal mejora la agudeza visual en pacientes con edema macular secundario a ORVR de manera estadísticamente significativa (24,31,32,53,54,64). Estudios comparativos demuestran la superioridad del tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento de endotelio vascular en comparación con el láser. Alrededor del doble de pacientes presentan una mejora de tres líneas en el Test de Snellen tras el tratamiento con anti-VEGF (53,54).

### **4.2. AGENTES ANTI-VEGF:**

Actualmente existen dos agentes anti-VEGF aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la US Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del edema de mácula secundario a OVR: ranibizumab (Lucentis®) y aflibercept (Eylea®). Existe un tercero, el bevacizumab (Avastin®), que se utiliza para esta indicación a pesar de no estar aprobado su uso intraocular (32,52).

A continuación se exponen los principales estudios de eficacia y seguridad de estos fármacos.

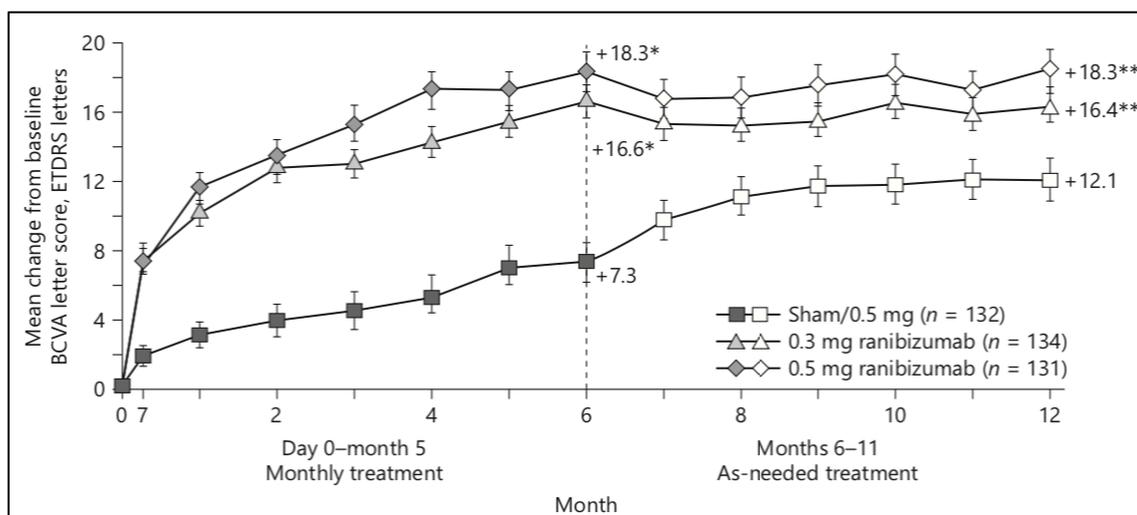
#### **4.2.1. Ranibizumab:**

##### **4.2.1.1. Comparación entre ranibizumab y placebo, y entre ranibizumab y terapia láser:**

Los estudios BRAVO (Branch Retinal Vein Occlusion) y CRUISE (Central Retinal Vein Occlusion), dos estudios fase III, multicéntricos y randomizados fueron los primeros en mostrar evidencia de la eficacia que suponen las inyecciones intravítreas

mensuales de ranibizumab en pacientes con edema macular tras ORVR y OVCR diagnosticados en los 12 meses previos al reclutamiento (32,36).

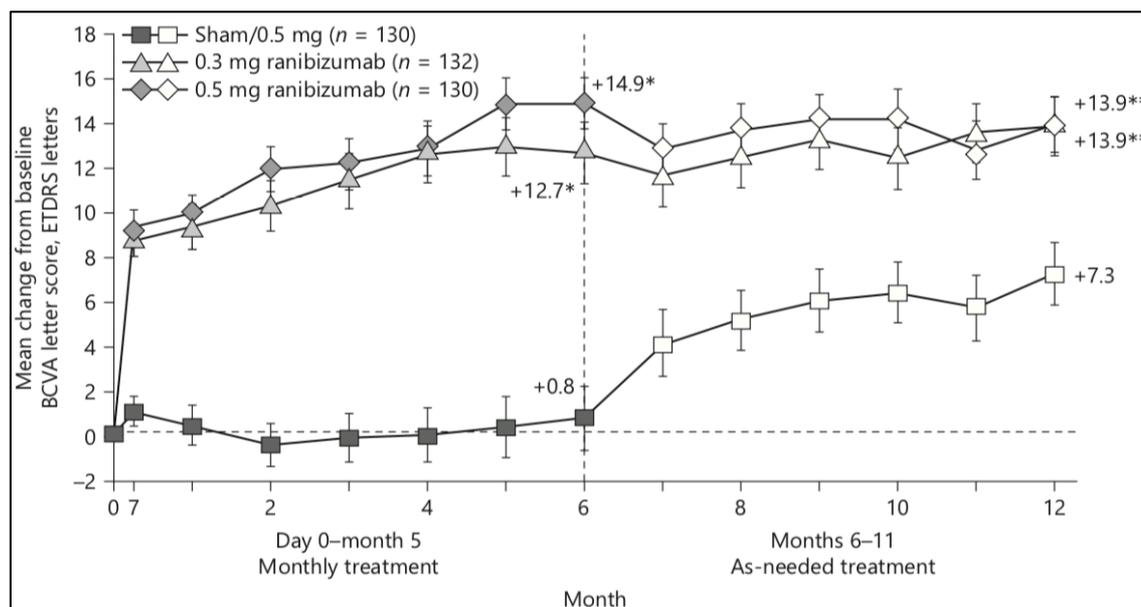
En el estudio BRAVO, los pacientes con ORVR tratados con 0,3 o 0,5 mg de ranibizumab intravítreo tuvieron un resultado funcional significativamente superior en comparación con placebo. La media de Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC) fue de +16,6 y +18,3 letras respectivamente (Gráfico 1). En el grupo placebo la ganancia fue de +7,3 letras. Estos resultados muestran una ganancia media de +15 letras desde el punto del estado inicial tras la oclusión en el 55,2% y 61,1% respectivamente, en el grupo que recibió tratamiento con ranibizumab. En el grupo tratado con placebo esta ganancia la lograron el 28.8% de los pacientes ( $p < 0,0001$ ) (32).



**Gráfica 1: Mejora en la MAVC en pacientes con ORVR tratados con ranibizumab en relación al placebo.** Al sexto mes se muestra una mejora de +16,6 y +18,3 letras en pacientes tratados con 0,3 mg de ranibizumab y 0,5 mg respectivamente. Estos resultados se vieron confirmados seis meses después con un esquema de tratamiento a demanda (25).

En el estudio CRUISE los resultados fueron similares. Los cambios de la media de MAVC desde el inicio del tratamiento fueron de +12,7 y +14,9 letras para los pacientes a los que se administraron dosis de 0,3 y 0,5 mg de ranibizumab, respectivamente. Estos resultados muestran una superioridad estadísticamente significativa frente al placebo, que mostró una MAVC de +0,8 letras ( $p < 0,0001$ ) y

suponen un aumento de +15 letras de media en el 46,2% de los pacientes con dosis de ranibizumab de 0,3 mg, en el 47,7% de pacientes con dosis de ranibizumab de 0,5 mg, y en el 16,9% de los pacientes que recibieron placebo (36).



**Gráfica 2: cambios en la MAVC según el tratamiento recibido en el estudio CRUISE.** Los resultados fueron similares al estudio BRAVO: la media de mejora de la MAVC fue de +12,7 letras en pacientes tratados con 0,3 mg de ranibizumab y de +14,9 letras en pacientes tratados con 0,5 mg. Estos resultados confirman la superioridad estadísticamente significativa en el aumento de la MAVC en comparación con el placebo. (25)

Ambos estudios concluyeron que esta mejora en la MAVC fue rápida en los dos grupos tratados con ranibizumab. Los pacientes que sufrieron una ORVR ganaron una media de +7,5 letras tras la primera inyección y de +9 letras en aquellos que sufrieron una OVCR (**Gráfica 1 y 2**). A la vez que mejoró la MAVC, los pacientes se beneficiaron de una rápida reducción en el GM. Al séptimo día, la media de reducción del GM desde el punto de partida fue de más de fue de más de 250  $\mu$ m en ambos grupos de ranibizumab. En el grupo placebo no se demostró esta disminución en el GM (32,36).

En los seis meses posteriores todos los grupos recibieron inyecciones de ranibizumab a demanda, según los criterios de AV y GM. A los 12 meses ambos grupos tratados inicialmente con ranibizumab mantuvieron la reducción en el GM. En el estudio BRAVO la reducción fue de  $-316,6 \mu\text{m}$  de media para los que recibieron dosis de  $0,3 \text{ mg}$  y  $-347,4 \mu\text{m}$  para los que recibieron  $0,5 \text{ mg}$ , mientras que en el estudio CRUISE fue de  $-452,8 \mu\text{m}$  y  $-462,1 \mu\text{m}$  respectivamente. El grupo que combinó a lo largo del estudio el placebo junto con el tratamiento con inyecciones de  $0,5 \text{ mg}$  ranibizumab obtuvo a los doce meses una reducción media en el GM de  $-273,7 \mu\text{m}$  en el estudio BRAVO y de  $-427 \mu\text{m}$  en el estudio CRUISE (31,38).

En cuanto al número de inyecciones de ranibizumab en estos 6 meses posteriores, la media fue de  $2,8$  y  $2,7$  para las dosis de  $0,3$  y  $0,5 \text{ mg}$  de ranibizumab respectivamente, y de  $3,6$  para quienes recibieron inicialmente placebo en el estudio BRAVO. En el estudio CRUISE, siguiendo el mismo orden, las dosis medias fueron de  $3,8$ ,  $3,3$  y  $3,7$  inyecciones (25).

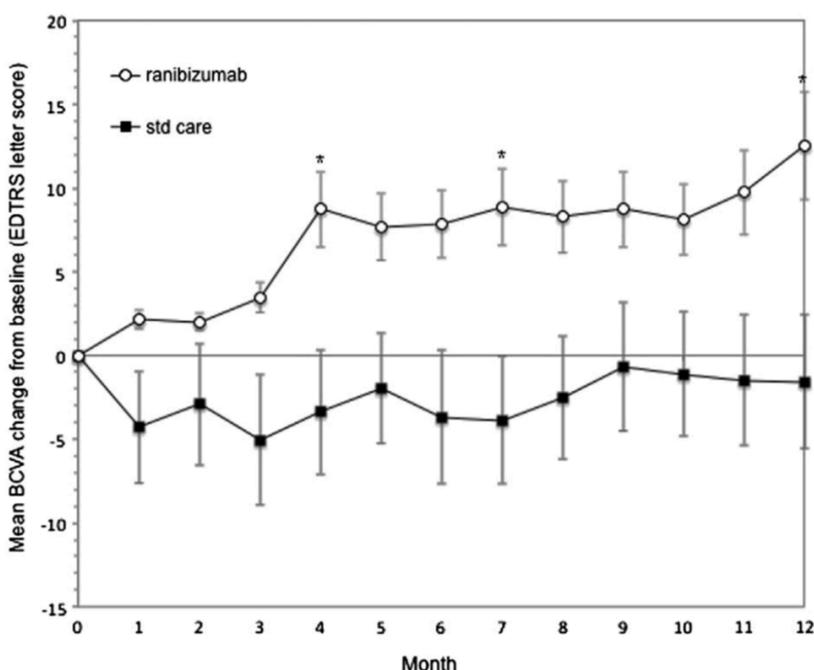
En el mes 12, ambos grupos tratados inicialmente con ranibizumab mantuvieron la mejora en la MAVC ( $+16,4$  y  $+18,3$  letras respectivamente, en los pacientes que sufrieron ORVR (**Gráfica 1**), y  $+13,9$  letras en ambos grupos que sufrieron OVCR (**Gráfica 2**)). Por otro lado, los pacientes que recibieron placebo mostraron una mejora de  $+12,1$  letras en el estudio BRAVO (**Gráfica 1**) y  $+7,3$  letras en el estudio CRUISE (**Gráfica 2**), mejora significativamente menor que en los inicialmente tratados con ranibizumab (31,38).

Esto se traduce en que en el mes 12 el porcentaje de pacientes que obtuvieron un Test de Snellen equivalente a  $>20/40$  en el estudio BRAVO fue del  $43,2\%$  en los pacientes tratados con  $0,3 \text{ mg}$  de ranibizumab y del  $43,1\%$  en los tratados con  $0,5 \text{ mg}$  del mismo principio activo. Un  $34,6\%$  de quienes recibieron placebo consiguieron este resultado. En el estudio CRUISE, los porcentajes fueron del  $67,9\%$ ,  $66,4\%$  y  $56,8\%$  respectivamente (37,39,69,70). Gracias a estos resultados el ranibizumab fue aprobado en el 2010 por la FDA y la EMA para esta indicación (31).

Estos estudios no compararon los agentes anti-VEGF con el tratamiento estándar en ese momento, la terapia láser (25). Sin embargo, un estudio posterior demostró la superioridad del ranibizumab intravítreo en dosis de  $0,5 \text{ mg}$  en comparación con la

fotocoagulación macular con láser en pacientes con edema de mácula tras ORVR con una pérdida de visión entre 6 semanas y 9 meses antes del estudio (64).

A los doce meses, el grupo tratado con 0,5 mg de ranibizumab tuvo resultados significativamente superiores a los del láser, con una mejoría en la MAVC de +12,5 letras (71). Esta mejora en la MAVC ya era vista en el grupo de ranibizumab en el primer mes, mientras que en el grupo que recibió láser la mejora en la MAVC se observó al tercer mes del inicio de la terapia. El porcentaje de pacientes que obtuvieron un test de Snellen equivalente a >20/40 en el mes 12 fue del 60% en el grupo que recibió ranibizumab y del 26.8% en el grupo tratado con láser (64).



**Gráfica 3: Cambio medio en la MAVC de pacientes que recibieron ranibizumab y láser.** La mejora en la MAVC fue de +12,5 letras en los pacientes tratados con ranibizumab (círculos blancos), demostrando así su superioridad al tratamiento estándar hasta el momento, el láser (cuadrados negros) (64).

El estudio que comparó la combinación de terapia láser y ranibizumab frente a ranibizumab en monoterapia no mostró diferencias significativas en la mejora de MAVC en pacientes con ORVR tras un año de tratamiento (64).

El estudio RETAIN (*extended follow-up patients with macular edema due to bRanch rETinal vein occlusion or central retinal veIn occlusioN previously treated with intravitreal ranibizumab*) completó los denominados BRAVO y CRUISE, y tuvo un seguimiento posterior gracias al HORIZON (31). En ellos se observó una media de mejora de MAVC en pacientes con ORVR fue de +20,1 letras en comparación con el punto de partida en el estudio BRAVO. Se logró una ganancia de +15 letras en el 61,8% de los pacientes. En quienes sufrieron OVCR se observó una ganancia de MAVC de +14 letras de media con una ganancia de +15 letras en el MAVC en el 53,1% de los pacientes, con unas mejoras estadísticas similares a las halladas en los estudios BRAVO y CRUISE para las mismas cohortes de pacientes. El 79,4% de los pacientes con ORVR y el 43,8% con OVCR obtuvieron un Test de Snellen  $\geq 20/40$  (32,36,51).

Se definió la curación del edema macular como la ausencia de Líquido Intrarretiniano (LIR) y de Líquido Subretiniano (LSR) al menos 6 meses después de la última inyección de ranibizumab. Esta circunstancia ocurrió en el 50% de los pacientes con ORVR que participaron en el estudio RETAIN (25). La mejora en la MAVC no fue significativa para los pacientes con edema resuelto respecto a los no resueltos (25,91 vs. 17,1 letras;  $p=0,09$ ) (41,51).

Quienes sufrieron una OVCR con resolución del edema (el 43,8%) sí tenían un resultado visual superior en comparación con quienes no se habían curado (+73,2 vs +56,1 letras;  $p=0,01$ ). Los pacientes con ORVR o OVCR que no tuvieron una resolución del edema macular eran más añosos y con más tendencia a padecer hipertensión (41,51).

El estudio RELATE (*Ranibizumab dosE comparison and the role of Laser in the managemenT of rEtinal vein occlusion*), un ensayo clínico controlado, doble ciego, randomizado, comparó los resultados obtenidos en dos grupos tras la inyección de 0,5 mg y 2,0 mg de ranibizumab, con el objetivo de conocer la dosis adecuada de tratamiento con ranibizumab. Los participantes fueron tratados con inyecciones mensuales durante un periodo de observación de 24 semanas, seguido por una nueva randomización en dos brazos en los que recibieron en dosis a demanda ranibizumab + láser o ranibizumab únicamente por recurrencia del edema, basándose en criterios

de TCO. La muestra de pacientes era distinta a la de los estudios BRAVO y CRUISE, ya que conocían el tratamiento y no fueron excluidos por haber sufrido la enfermedad hacía un año o más (54).

Los pacientes con ORVR mostraron una rápida recuperación teniendo en cuenta los valores medios del GM en el primer mes. Posteriormente no se observaron cambios significativos y no existieron diferencias significativas entre grupos en la semana 24 ( $p=0,19$ ). En pacientes con OVCR, la reducción inicial en la media de GM fue mayor en aquellos tratados con dosis de ranibizumab de 2,0 mg, y esta diferencia significativa se mantuvo en la semana 24 (mejora media en el GM de  $-253,5 \mu\text{m}$  en el grupo de 0,5mg en comparación con los  $-396,1 \mu\text{m}$  en quienes recibieron 2 mg;  $p=0,03$ ) (54).

De los resultados obtenidos en estos estudios, se pudo concluir que el tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab en pacientes con ORVR fue suficiente para conseguir mejoras funcionales similares: cambio medio de MAVC desde el punto de partida de  $+12,1$  letras en quienes recibieron la dosis de 0,5 mg en comparación con las  $+14,6$  letras en el grupo que recibió 2,0 mg, ( $p=0,31$ ). En pacientes con OVCR la mejora en la MAVC fue de  $+15,5$  y  $+15,8$  letras, respectivamente, en la semana 24, ( $p=0,94$ ). Estos resultados demuestran que tampoco existe beneficio clínico significativo en el uso de 2,0 mg de ranibizumab (54).

Otra de las cuestiones que se plantean es la elección de la mejor pauta de ranibizumab en relación a la administración de inyecciones mensuales fijas o a demanda. Esta comparación se realizó en el estudio SHORE (*Evaluating Dosing Regimens for Treatment with Intravitreal Ranibizumab Injections in Subject with Macular Edema following Retinal Vein Occlusion*), un estudio fase IV de 15 meses de duración, multicéntrico, randomizado que evaluó la eficacia y seguridad de inyecciones a demanda de 0,5 mg de ranibizumab en pacientes con edema macular tras OVCR o ORVR diagnosticados en los primeros 12 meses de screening y habiendo recibido al menos 7 inyecciones separadas como mínimo en un mes y cumpliendo criterios de estabilidad en AV y OCT en alguna visita entre los meses 7 y 14 (72).

En el mes 15, el porcentaje de pacientes que había ganado  $\geq 15$  letras desde el punto de partida era de 66,3% en el grupo que recibía el tratamiento de manera mensual y de 70,7% en quienes lo recibían a demanda. El porcentaje de pacientes con agudeza visual  $\geq 20/40$  fue casi idéntico en ambos grupos, no solo en el mes 15 sino durante todo el estudio con los siguientes resultados: 71,3% en quienes recibieron el tratamiento mensual y 76,8% en quienes lo recibieron a demanda. Ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ). El grupo que recibió tratamiento a demanda mostró una mejora en la MAVC significativamente superior en el mes 15 ( $p = 0,048$ ) (72).

Los similares resultados en pacientes tratados con dosis mensuales de ranibizumab en comparación con aquellos que cambiaron a tratamiento a demanda tras la estabilización puede indicar que la recurrencia del edema después de ésta no afecta de manera perjudicial a los resultados en la agudeza visual en al menos 15 meses. Otros estudios sugieren que, de media, los pacientes con OVCR son más propensos a tener edema y visión reducida cuando la duración entre las visitas de seguimiento se incrementa (41,51).

Se concluyó que la heterogeneidad en los pacientes del estudio SHORE destacó la importancia que puede tener un periodo de tratamiento a demanda para identificar a quienes puedan beneficiarse sin consecuencias negativas de una reducción en el número de inyecciones (72).

#### 4.2.1.2. Tratamiento individualizado y en combinación:

Los estudios CRYSTAL (*Ranibizumab Intravitreal Injections in Patients with Visual Impairment due to Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion*) y BRIGHTER evaluaron la eficacia y seguridad de la dosis de ranibizumab 0,5 mg en función de criterios de estabilización de la AV (tres visitas consecutivas con AV estable) en 357 y 455 pacientes con discapacidad visual a causa de edema por OVCR y ORVR (69–71).

Los resultados del estudio CRYSTAL, de un año de duración, mostraron una ganancia media en la MAVC desde el punto de partida de +12,3 letras ( $p < 0,0001$ )

con una media de 9,1 inyecciones, que ocurrió rápidamente tras la primera inoculación (+8,9 letras). Se obtuvo una ganancia de +15 letras en casi el 50% de los pacientes. En el 47,5% de los participantes se obtuvo una MAVC de 20/40 en el mes 12 y se consiguió una AV estable en el 37% de los pacientes (71).

El estudio BRIGHTER confirmó la eficacia a largo plazo de dosis a demanda en función de la estabilización de la AV en pacientes con ORVR. Se demostró que añadir fotocoagulación láser a las inyecciones de ranibizumab no es significativamente mejor a la terapia con ranibizumab aislada: ganancia de +15,5 letras para el tratamiento con ranibizumab y +17,3 letras para el tratamiento con ranibizumab más láser. Tampoco se demostraron diferencias significativas en relación al número de inyecciones necesarias: 11,4 inyecciones para quienes recibieron ranibizumab y 11,3 para quienes recibieron el tratamiento combinado (69).

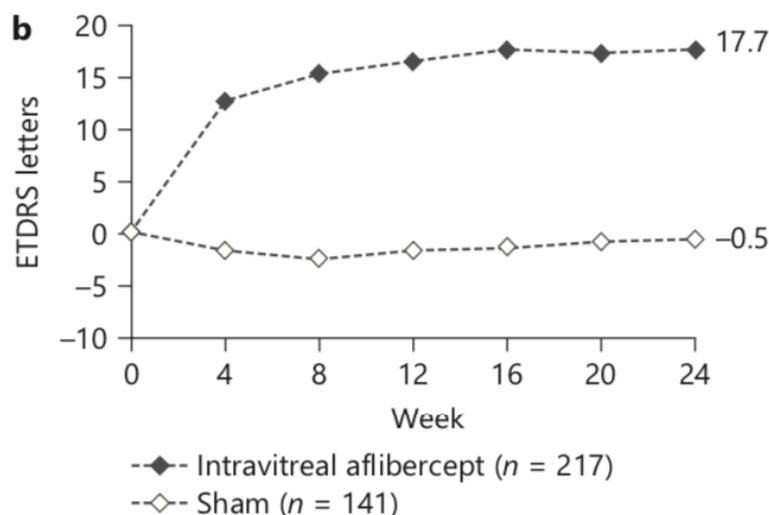
Estos dos estudios, a diferencia de los anteriores, analizaron una población amplia que incluía pacientes con varios grados de isquemia retiniana y duración de la enfermedad. Aun con esta variabilidad, se encontraron ganancias estadísticamente significativas en la MAVC. Se demostró que la media de ganancia en la MAVC desde el punto de partida fue menor en pacientes con MAVC más alta en el punto de partida (efecto techo) y en aquellos con una duración de la OVR menor (69–71).

#### **4.2.2. Aflibercept:**

Los estudios COPERNICUS y GALILEO (*Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion*), que evaluaron a pacientes con OVCR, fueron dos estudios fase III, paralelos, randomizados, doble ciego, que compararon la eficacia de 2 mg de aflibercept intravítreo con placebo cada 4 semanas para el tratamiento del edema macular a causa de OVCR diagnosticada en los primeros 9 meses tras el episodio de oclusión. Los pacientes fueron elegidos entre las semanas 24 y 52 sin tratamiento previo. Tras la aleatorización se les administró aflibercept intravítreo en régimen a demanda según criterios de GM y AV, en el estudio COPERNICUS. En el estudio GALILEO, los pacientes que recibieron placebo en primera instancia fueron tratados con aflibercept tras la semana 52 (52).

En la semana 24 el cambio medio en el GM desde el punto de partida del estudio fue de  $-543,7 \mu\text{m}$  en el grupo de los tratados con aflibercept, y de  $-157,2 \mu\text{m}$  en el grupo que recibió placebo. En la semana 52 este cambio fue de media de  $-418 \mu\text{m}$  en el grupo que recibió aflibercept, de  $-318,8 \mu\text{m}$  en el grupo que recibió placebo antes de la semana 24, y de  $-219,3 \mu\text{m}$  en el grupo que recibió placebo.

En la semana 24 el cambio medio en la MAVC desde el punto de partida de  $+17,7$  letras en el grupo que fue tratado con aflibercept y de  $-0,5$  letras en el que recibió placebo (**Gráfica 4**). La ganancia de  $+15$  letras desde el punto de partida se consiguió en el  $60,4\%$  de los participantes que recibieron tratamiento y en el  $17\%$  de los que recibieron placebo ( $p < 0,001$ ).



**Gráfica 4: Comparación de la pérdida de MAVC en pacientes que recibieron aflibercept vs placebo.** Se muestra la ganancia de  $+17,7$  letras en pacientes que recibieron aflibercept intraviteo en comparación con la pérdida de MAVC en pacientes que recibieron placebo (25).

El número medio de inyecciones en el grupo que recibió aflibercept fue de  $5,8$  hasta la semana 24 y de  $2,6$  desde ahí hasta la semana 52. En quienes recibieron placebo de partida entre la semana 25 y 52 se administraron  $3,9$  inyecciones de media (52).

Tras la semana 52 los pacientes fueron vistos cada 8 semanas en el estudio GALILEO y de manera trimestral en el COPERNICUS. Ambos grupos recibieron aflibercept a demanda. La ganancia de mejora visual y anatómica se redujo ese

segundo año con este régimen de tratamiento, lo que sugiere la necesidad de un seguimiento más estrecho de los pacientes para prevenir recurrencias (73,74).

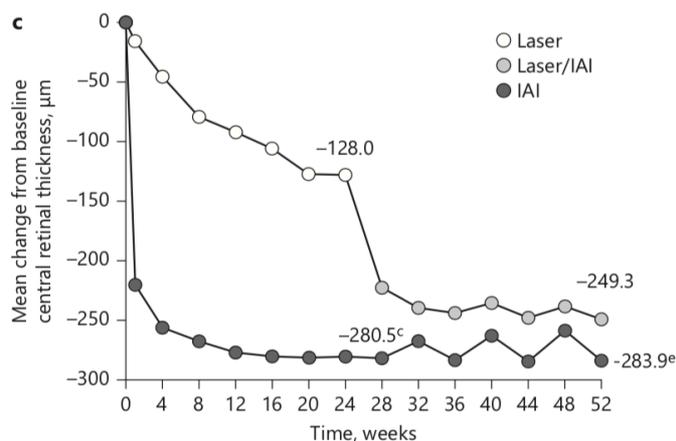
El análisis de subgrupos muestra una marcada mejora en la MAVC en pacientes con retinas isquémicas (>10 áreas de isquemia en la AF), en contraste con una respuesta muy limitada en el grupo placebo (75).

Los resultados de ambos estudios son congruentes con el favorable perfil de seguridad del aflibercept intravítreo. Los efectos adversos detectados se atribuyeron a enfermedades de base. En pacientes tratados con aflibercept se demostró una menor tendencia al desarrollo de neovascularización de retina e iris. Los casos que se dieron obedecen a lo comentado anteriormente: se necesita un seguimiento más estrecho a partir de la semana 52 (73,75).

El estudio VIBRANT, un estudio fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego de 52 semanas de duración, compara la eficacia y seguridad de dosis de 2 mg intravítreos de aflibercept con la fotocoagulación láser macular tras ORVR diagnosticada en los primeros 12 meses. Los pacientes recibieron una dosis de aflibercept cada 4 semanas hasta la semana 20, y cada 8 semanas entre la 24 y 48. A quienes recibieron PRFC se les administró posteriormente aflibercept de rescate (3 dosis mensuales, seguidas posteriormente cada 8 semanas) en caso de cumplirse criterios de agudeza visual y OCT (54).

Los criterios para la administración de tratamiento de rescate en pacientes tratados inicialmente con terapia láser se cumplieron en el 80,7% de los pacientes, que recibieron una media de 4,4 inyecciones desde la semana 24 a la 52. En esta semana, los resultados anatómicos y visuales en el grupo que recibió aflibercept se mantuvieron con inyecciones más espaciadas en el tiempo y rescate con láser en el 10% de los pacientes (54).

A las 24 semanas el cambio medio en el GM desde el inicio de tratamiento fue de -280,5  $\mu\text{m}$  en el grupo que recibió aflibercept y de -128,0  $\mu\text{m}$  en el grupo que recibió láser, lo que supone una diferencia estadística ( $p < 0,0001$ ) (**Gráfica 5**) (54).



**Gráfica 5: Reducción del GM en el estudio VIBRANT.** Los pacientes tratados con aflibercept obtuvieron una reducción del GM en la semana 24 (-280, 5 µm) mayor que los tratados con láser (-128,0 µm). Se concluye, por tanto, que la reducción del GM es clínicamente relevante en pacientes tratados con aflibercept. Esta idea se refuerza en la segunda parte del estudio (desde la semana 24 hasta la 52) en la cual los pacientes tratados inicialmente con láser recibieron inyecciones de aflibercept posteriores obteniendo una reducción final del GM similar a quienes recibieron aflibercept durante todo el estudio (-249,7 µm y -283,9 µm, respectivamente) (25).

Existen diferencias estadísticamente significativas en la mejora de la AV entre aflibercept y láser. Entre la población que compone la muestra del estudio el 24,2% de los participantes del grupo que recibió aflibercept y el 18,9% del grupo tratado con láser presentaban una AV previa al tratamiento  $\geq 20/40$ , siendo estas diferencias halladas atribuibles al azar ( $p=0,39$ ), tratándose por tanto de grupos comparables. En la semana 24 este porcentaje subió hasta el 82,4% y 46,7%, respectivamente ( $<0,0001$ ). Esta subida se mantuvo en la semana 52 en el grupo que recibió aflibercept (84,6%) y se incrementó en el grupo al que se administró láser (67,8%) ( $p=0,0054$ ) (53), reforzando estas evidencias la presencia de diferencias en la AV atribuibles al tratamiento administrado.

Únicamente se declararon 4 casos de neovascularización de la retina, todos ellos en el grupo que recibió PRFC. No se describió ningún proceso de neovascularización del segmento anterior (53). Tampoco se produjeron efectos adversos graves (54). A la vista de estos resultados se aprobó la dosis de 2 mg de aflibercept para el tratamiento de edema macular secundario a ORVR.

### 4.2.3. Bevacizumab:

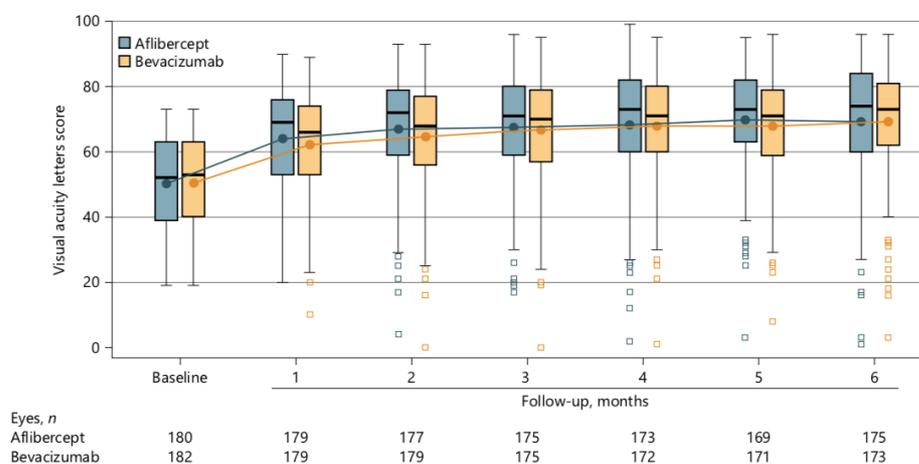
El estudio MARVEL, randomizado, doble ciego, prospectivo, de no inferioridad comparó ranibizumab en dosis de 0,5 mg y bevacizumab en dosis de 1,25 mg en 75 pacientes con edema macular por ORVR de menos de 9 meses de duración. La evaluación fue mensual los primeros seis meses y bimensual los siguientes seis. El tratamiento se administró a demanda. En el sexto mes no se demostraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. El porcentaje de pacientes que obtuvieron una agudeza visual  $>20/40$  en el Test de Snellen en el sexto mes fue de 68,4% en el grupo tratado con bevacizumab y del 62,2% en el tratado con ranibizumab (56). En el sexto mes, el cambio medio en el GM desde el inicio fue de  $-201,7 \mu\text{m}$  en quienes recibieron bevacizumab, en comparación con  $-177,1 \mu\text{m}$  de los tratados con ranibizumab ( $p=0,3$ ). Sin embargo, el 34% de los tratados con bevacizumab requirieron tratamiento de rescate, en comparación con el 10,8% tratados con ranibizumab (56).

Los beneficios visuales de recibir tratamiento a demanda de bevacizumab y ranibizumab fueron sostenidos en el mes 12 con una agudeza visual final  $\geq 20/40$  en el 62,16% de los tratados con ranibizumab, y en el 65,78% de los tratados con bevacizumab ( $p=0,8$ ). Estos datos, junto con la ausencia de diferencia significativa en los resultados funcionales anteriormente descrita, provocan que no se pueda demostrar la no inferioridad del bevacizumab ( $-2,8$  letras; 95% CI  $;-7,0$  letras,  $+4,0$  letras) (42). Dos pacientes en cada grupo desarrollaron neovascularización de la retina (56).

El estudio SCORE2 (*Study of Comparative Treatments for Retinal Vein Occlusion 2*) fue de carácter multicéntrico, randomizado e investigó la no inferioridad de 1,25 mg de bevacizumab en comparación con 2.0 mg de aflibercept, administrados mensualmente a 362 pacientes con edema de macula secundario a OVCR o hemiC-OVR, algunos de ellos sin haber recibido tratamiento. En el sexto mes, bevacizumab demostró ser no inferior al aflibercept en base a un margen de 5 letras en el test ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) (55), como se demuestra en la **Gráfica 6**.

La ganancia media de MAVC fue de +18,9 letras y de +18,6 en quienes fueron tratados con aflibercept y ranibizumab, respectivamente, con una ganancia de  $\geq 10$  letras en el primer mes. En el 65,1% de los pacientes del grupo de aflibercept esta ganancia de letras se mantuvo en el sexto mes en comparación con el 61,3% en el grupo del bevacizumab ( $p=0.89$ ). En un análisis posterior, el número de pacientes que consiguieron una AV  $\geq 20/40$  en el sexto mes fue del 57,7% en el grupo que recibió aflibercept y del 57,2% en el que recibió ranibizumab ( $p=0,89$ ) (55).

Ambos grupos mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del GM desde el punto de partida en el sexto mes, con una reducción media de  $-425 \mu\text{m}$  en el que recibió aflibercept y de  $-387 \mu\text{m}$  en el que recibió bevacizumab. Sin embargo, en este mes se concluyó que el 54,4% de los pacientes del grupo de aflibercept tuvieron una resolución del edema en comparación con el 28,5% en el grupo del bevacizumab ( $p<0,001$ ), sin influencia en los resultados visuales como se demuestra en la **Gráfica 6**.



**Gráfica 6: Resultados de la AV en el estudio SCORE 2.** Al sexto mes se demuestra la no inferioridad en la AV en pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los tratados con aflibercept en base a un margen de 5 letras en el test ETDRS (25).

#### 4.2.4. KSI-301:

KSI-301 es un novedoso anti-VEGF que actualmente se encuentra en fase de investigación. Uno de estos estudios, en el cual he podido participar como colaborador en la recogida y transmisión de datos en la central del estudio multicéntrico, consiste en un ensayo abierto, fase III multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, con doble enmascaramiento controlado con aflibercept, que compara la eficacia y seguridad de KSI-301 intravítreo en participantes *naïve* con deterioro visual por edema macular secundario a OVR. El objetivo es demostrar la no inferioridad, en cuanto a la MAVC, de KSI-301 administrándose de manera menos frecuente que en los demás anti-VEGF. La hipótesis del estudio es que el tratamiento con KSI-301 5 mg proporcionará una variación media de la MAVC no inferior a aflibercept 2 mg, utilizando la pauta de administración menos frecuente: cada 8 semanas tras dos dosis mensuales.

		Periodo de tratamiento de intervalo fijo						CVP	Periodo de tratamiento individual						CVS	ES
Selección		Semana	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Periodo de selección de 24 días	13 [ilegible]	KSI-301 5 mg N = 275	■	■	□	■	□	■	▾	▾	▾	▾	▾	▾		
		Aflibercept 5 mg N = 275	●	●	●	●	●	●	▶	▶	▶	▶	▶	▶		

Figura 7: Esquema de tratamiento del estudio con KSI-301. Se compara la eficacia y seguridad de KSI-301 con aflibercept.

Los criterios de inclusión oculares para el estudio serán:

- Pacientes con cualquier subtipo de OVR con EM no tratado previamente y deterioro visual  $\leq 6$  meses.
- Puntuación de MAVC según el optotipo ETDRS de  $\leq 80$  y  $\geq 25$  letras (equivalente de Snellen de 20/25 a 20/30) en el momento de la selección.



Visita	Selección	Día 1	Semana 1	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 16	Semana 20	Semana 24	Semana 28	Semana 32	Semana 36	Semana 40	Semana 44	Semana 48 /RP	Semana 52 <sup>10</sup>
<b>Evaluación oftalmológica</b>																
MAVC según el optotipo ETDRS (4 metros) <sup>6,7</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Exploración oftalmológica <sup>7</sup> (lámpara de hendidura, PIO <sup>8</sup> , oftalmoscopia indirecta con dilatación)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
TCO-DE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Fotografías del fondo del ojo en color <sup>9</sup>	X								X						X	
Angiografía con fluoresceína	X								X						X	
Tratamiento del estudio aleatorizado (KSI-301, aflibercepto procedimiento simulado) según la designación del sistema TRI		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Evaluaciones después de la inyección (comprobación de la visión, PIO)		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

### 4.3. CORTICOIDES:

Los corticoides existentes en el mercado son: el acetónido de triamcinolona y la dexametasona (Ozurdex®).

#### 4.3.1. Acetónido de triamcinolona:

El acetónido de triamcinolona se utiliza fuera de indicación para el tratamiento de las OVR. El ensayo que mayores evidencias ha generado sobre este fármaco es el SCORE (*Standard Care vs. Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion*), un ensayo multicéntrico que comparó la eficacia y seguridad de las dosis de 1 y 4 mg de acetónido de triamcinolona y la PRFC de la retina, tratamiento de elección para el edema macular a causa de ORVR en el momento del estudio.

En su vertiente de análisis de las ORVR (*SCORE-BRVO*), el estudio SCORE no mostró diferencias en la AV tras 12 meses entre los tres grupos. El número de efectos adversos (cataratas y elevación de la PIO) fue mayor en el grupo de 4 mg (76).

Los pacientes con duración de la enfermedad menor a tres meses y edema macular mostraron un mayor beneficio al tratamiento de elección. En pacientes que recibieron tratamiento más de tres meses después del suceso, la ganancia de +15 letras se produjo en el 34% de los que recibieron 4 mg de acetónido de triamcinolona y en el 15% del grupo que recibió PRFC (76).

Al estudiar las OVCR (*SCORE-CRVO*) se comparó la eficacia y seguridad de dosis de 1 y 4 mg con el tratamiento de elección en ese momento: la observación en casos con edema macular por OVCR no isquémica. El 7% de los pacientes en observación, el 27% de quienes recibieron 1 mg de acetónido de triamcinolona y el 26% de quienes recibieron 4 mg consiguieron el objetivo primario: ganancia de al menos +15 letras en la AV en el Test ETDRS. Estos datos suponen una probabilidad cinco veces mayor de lograr este objetivo al administrar 1 mg de acetónido de triamcinolona que en el grupo observación (Odds ratio (OR) 1,8-14,4;  $p=0,001$ ). No hubo diferencias en la mejora entre la administración de 1 o 4 mg (OR 1,0; 95% IC, 0,5-2,1;  $p=0,97$ ). El número de complicaciones (cataratas y elevación de la PIO) fue mayor en el grupo que recibió 4 mg de acetónido de triamcinolona. Se concluyó que el acetónido de triamcinolona intravítreo es mejor que la observación para el tratamiento de la pérdida de visión asociada al edema de mácula por OVCR (76).

Estos resultados demostraron que el acetónido de triamcinolona debería ser el tratamiento de elección para pacientes con pérdida de visión asociado a edema de mácula a causa de OVCR (76).

#### 4.3.2. Dexametasona (Ozurdex®):

La evidencia de la eficacia de la dexametasona intravítrea (Ozurdex®) para el tratamiento del edema de mácula a causa de OVR la proporcionó el estudio Ozurdex® GENEVA, de 6 meses de duración randomizado, controlado y seguido por un ensayo adicional abierto de otros 6 meses de duración (32,77). Este estudio incluyó dos grupos idénticos, randomizados, prospectivos, enmascarados, controlados con placebo.

En la primera fase los participantes podían recibir implantes de dexametasona de 0,7 mg (grupo tratamiento) o placebo (grupo control). En la siguiente fase, ambos grupos recibieron un implante de dexametasona de 0,7 mg y fueron seguidos 6 meses. El objetivo primario fue la obtención de una MAVC de +15 letras (3 líneas de Snellen). Los secundarios incluían la MAVC en un periodo de 6 meses, medición del GM por TCO y estudio de seguridad (77,78).

El estudio Ozurdex® GENEVA demuestra que el implante que contiene 0,7 mg de dexametasona genera mejora en la AV. Se produce el efecto máximo dos meses después (una ganancia media de +10 letras) y un deterioro progresivo a los valores previos al tratamiento a los 6 meses. La mejora en la AV se puede obtener tras una segunda inyección en el sexto mes. El tratamiento precoz del edema macular, en los primeros 90 días, resulta más beneficioso a la hora de restaurar la agudeza visual (77,78).

Se detectó un ligero ascenso de la PIO en el 15% de los casos. Los datos de seguridad muestran una baja incidencia de cataratas y de elevación de la PIO (77,78).

Otros estudios retrospectivos con una gran muestra de pacientes que recibieron más de 6 inyecciones mostraron que el tratamiento repetitivo con dexametasona es seguro para pacientes con OVR (79).

Las características en el momento en el que se plantea el tratamiento tienen una importante influencia en el resultado final. La duración del edema, en edad superior a 55 años y GM inicial > 400  $\mu\text{m}$  se asocian a una mayor necesidad de utilizar implantes con mayor frecuencia (80).

No se han realizado estudios amplios que comparen fármacos anti-VEGF con corticoides. Estudios no randomizados y con una población limitada han mostrado una eficacia equiparable para ambos tratamientos. Uno de estos estudios comparó los resultados en pacientes con edema macular asociado a una ORVR. Se demostró una mayor AV y menor GM en 11 pacientes después de una inyección de Ozurdex® en comparación con 19 pacientes tras la administración tres meses consecutivos de inyecciones de bevacizumab. Las diferencias funcionales o anatómicas no fueron estadísticamente significativas entre los grupos tras los meses 3, 4 o 6 ( $p=0,38$ ;  $p=0,30$  y  $p=0,26$ , respectivamente) (81). Tras un periodo de seguimiento de seis meses no se observaron cambios significativos en la AV o GM (Test de Correlación de Pearson,  $p>0,05$ ) (80).

Los estudios COMRADE-B para las ORVR (*Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections versus Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Branch Vein Retinal Occlusion*) y COMRADE-C para las OVCR (*Efficacy and Safety of Ranibizumab Intravitreal Injections versus Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Central Retinal Vein Occlusion*) fueron dos estudios de 6 meses de duración, randomizados, doble ciego que confirmaron la eficacia y seguridad de inyecciones a demanda de 0,5 mg de ranibizumab en comparación con una única inyección de 0,7 mg de dexametasona (69,82).

Ambas estrategias fueron efectivas en cuanto a la reducción del GM e incrementaron la MAVC rápidamente tras el primer y el segundo mes sin diferencias entre ambos tratamientos. El cambio medio de la MAVC desde el punto de partida fue mayor con el anti-VEGF que con el implante de dexametasona en el tercer mes (+16,3 letras en comparación con las 9,3 letras en el estudio COMRADE-B y +16 en comparación con las 7 letras en el COMRADE-C) y en el sexto mes (+17,3 letras en comparación con 9,2 letras en COMRADE-B y 16,9 letras en comparación con -0,7 letras en COMRADE-C), con una media de 4,71 y 4,52 inyecciones para pacientes con ORVR y OVCR, respectivamente. Se demostró la superioridad de la administración de ranibizumab a demanda en comparación con una sola dosis de Ozurdex® en seis meses (69,82).

El estudio retrospectivo RANIDEX (*Ranibizumab versus Dexamethasone Implant for Central Retinal Vein Occlusion*) comparó los resultados anatómicos y funcionales de la administración de 0,5 mg de ranibizumab a demanda y 0,7 mg de dexametasona en 42 pacientes con OVCR sin tratamiento previo (94). Ambos tratamientos fueron efectivos a los 12 meses con una diferencia no significativa, atribuible al azar, entre ranibizumab y dexametasona (+8,4 y + 6,9 letras, respectivamente,  $p=0,075$ ). La incidencia de efectos adversos fue mayor en el tratamiento con dexametasona, lo que causó que un mayor número de pacientes abandonaran el estudio (69,82,83).

Otro estudio retrospectivo de series de casos comparó ambos tratamientos en dos grupos de 30 pacientes. Se concluyó que, tras 12 meses, podía ser más beneficiosa la inyección de dexametasona que el tratamiento con ranibizumab en pacientes con OVCR. Por el contrario, en pacientes con ORVR, se mostró un mayor beneficio con el tratamiento con ranibizumab (81). Otro estudio muy semejante concluyó que existe mayor riesgo en el incremento de PIO en pacientes tratados con dexametasona (84).

El estudio OMAR comparó los riesgos y beneficios de añadir al tratamiento estándar de bevacizumab una inyección de Ozurdex® o acetónido de triamcinolona en 74 pacientes tratados inicialmente con el anti-VEGF. Aproximadamente la mitad de ellos recibieron inyección de dexametasona y la otra mitad acetónido de triamcinolona. Aunque el GM disminuyó significativamente para ambos grupos, las diferencias en la MAVC no fueron significativas tras la administración de corticoides ( $p=0,06$ ). Las inyecciones necesarias de bevacizumab disminuyeron significativamente tras la introducción de corticoides, mayormente en el grupo tratado con Ozurdex® (85).

#### **4.4. CIRUGÍA:**

La cirugía como parte de la terapéutica de las OVR ha quedado reservada para el tratamiento de las complicaciones generadas a partir de la patología (86–89).

## 5. CONCLUSIONES:

1. La PRFC es el tratamiento de elección para las complicaciones vasculares asociadas a OVR, incluidas la neovascularización de la retina del disco óptico y del iris.
2. En pacientes sin neovascularización, la PRFC profiláctica solo se debe considerar en caso de isquemia retiniana extensa sin posibilidad de seguimiento estrecho.
3. Ranibizumab y aflibercept son fármacos eficaces y seguros para el tratamiento del edema macular a causa de OVR. Esta pauta ha demostrado una mejora anatómica y funcional para la OVCR y, en mayor medida, para la ORVR.
4. Las administraciones mensuales de anti-VEGF se deben continuar hasta la estabilidad de la AV con un periodo de seguimiento mensual, al menos, hasta cumplir un año.
5. Es importante la administración del tratamiento lo antes posible para obtener los mejores resultados.
6. Al igual que en los estudios de ranibizumab, el tratamiento con aflibercept demostró ser eficaz en la reducción de áreas de retina isquémicas y en la neovascularización de los segmentos anterior y posterior.
7. El bevacizumab ha demostrado ser útil en la reducción del GM en ensayos comparativos de no inferioridad y en la mejora de la AV en pacientes con edema de mácula a causa de una OVR tanto en regímenes a demanda como mensuales.
8. Los corticoides se utilizan en la práctica clínica habitual en el tratamiento de la OVR pero se deben usar mayormente como segunda elección, en casos de no respuesta al tratamiento con anti-VEGF.
9. Los corticoides pueden ser considerados de primera elección en pacientes con una historia reciente de evento cardiovascular, en el cual estén contraindicados los anti-VEGF, en pacientes que no puedan recibir los anti-VEGFs de manera mensual o en pacientes pseudofáquicos.
10. El uso de la vitrectomía en el momento actual está limitado al tratamiento de las complicaciones.

## 6. BIBLIOGRAFÍA:

1. Gómez-Ulla de Irazzábal F, Abraldes López-Veiga M, Basauri E. Manejo de las oclusiones venosas de la retina: segunda revisión marzo 2015. Santiago de Compostela: Sociedad Española de Retina y Vítreo; 2015.
2. Shahid H, Hossain P, Amoaku WM. The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? *Br J Ophthalmol*. mayo de 2006;90(5):627-39.
3. Buehl W, Sacu S, Schmidt-Erfurth U. Retinal vein occlusions. *Dev Ophthalmol*. 2010;46:54-72.
4. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. mayo de 2006;124(5):726-32.
5. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. febrero de 2020;127(2):P288-320.
6. Borke J, Tai AX. Retinal Vein Occlusion (RVO): Background, Pathophysiology, Epidemiology. Talavera F, Sugalski G, editores. *MedScape [Internet]*. 2 de abril de 2021 [citado 15 de abril de 2021]; Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/798583-overview>
7. Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. julio de 1989;107(7):998-1000.
8. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology*. marzo de 1993;100(3):423-8.
9. Han DP, Ahmad B. Retinal vein occlusion: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate. Trobe J, Givens J, editores. 15264. 29 de septiembre de 2020;15.
10. 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*. mayo de 2013;33(5):901-10.
11. Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis,

clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. septiembre de 1980;98(9):1600-9.

12. Rehak M, Rehak J, Müller M, Faude S, Faude F, Siegemund A, 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.* mayo de 2008;99(5):925-9.

13. Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, Musch DC, Besirli CG, Stein JD. Risk factors associated with developing branch retinal vein occlusion among enrollees in a United States managed care plan. *Ophthalmology.* octubre de 2014;121(10):1939-48.

14. Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie SJH. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost.* junio de 2005;93(6):1021-6.

15. Kaderli AA, Kaderli B, Gullulu S, Avci R. Impaired aortic stiffness and pulse wave velocity in patients with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* marzo de 2010;248(3):369-74.

16. Rehak M, Krcova V, Slavik L, Fric E, Langova K, Ulehlova J, et al. The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* abril de 2010;45(2):171-5.

17. Finkelstein D. Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. octubre de 1992;110(10):1427-34.

18. 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.* octubre de 2019;39(10):1917-24.

19. Yen Y-C, Weng S-F, Chen H-A, Lin Y-S. Risk of retinal vein occlusion in patients with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol.* septiembre de 2013;97(9):1192-6.

20. Bertelsen M, Linneberg A, Christoffersen N, Vorum H, Gade E, Larsen M. Mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* marzo de

2014;121(3):637-42.

21. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. febrero de 2010;117(2):313-319.e1.

22. 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*. junio de 2019;9(1):010427.

23. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. abril de 1997;115(4):486-91.

24. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*. 15 de septiembre de 1984;98(3):271-82.

25. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R, et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2019;242(3):123-62.

26. Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, Bressler NM, Browning DJ, Flaxel CJ, et al. Comparison of Time-Domain OCT and Fundus Photographic Assessments of Retinal Thickening in Eyes with Diabetic Macular Edema. 2008;49(5):8.

27. Rispoli M, Savastano MC, Lumbroso B. CAPILLARY NETWORK ANOMALIES IN BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina Phila Pa*. noviembre de 2015;35(11):2332-8.

28. Kashani AH, Lee SY, Moshfeghi A, Durbin MK, Puliafito CA. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF RETINAL VENOUS OCCLUSION. *Retina Phila Pa*. noviembre de 2015;35(11):2323-31.

29. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 15 de abril de 1994;117(4):429-41.

30. Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter JS, et al.

Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* febrero de 2009;147(2):298-306.

31. 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.* agosto de 2011;118(8):1594-602.

32. 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.* junio de 2010;117(6):1102-1112.e1.

33. Russo V, Barone A, Conte E, Prascina F, Stella A, Noci ND. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina Phila Pa.* abril de 2009;29(4):511-5.

34. Yilmaz T, Cordero-Coma M. Use of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: a systematic review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* junio de 2012;250(6):787-93.

35. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, 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.* mayo de 2012;119(5):1024-32.

36. 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.* junio de 2010;117(6):1124-1133.e1.

37. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, 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.* marzo de 2013;155(3):429-437.e7.

38. 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: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. octubre de 2011;118(10):2041-9.

39. Epstein DLJ, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology*. junio de 2012;119(6):1184-9.

40. 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*. diciembre de 2012;119(12):2587-91.

41. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. abril de 2012;119(4):802-9.

42. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik J-F, Simader C, Groetzbach G, 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*. marzo de 2013;97(3):278-84.

43. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol*. abril de 2008;92(4):518-22.

44. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol*. abril de 2009;93(4):452-6.

45. Zhang H, Liu Z-L, Sun P, Gu F. Intravitreal bevacizumab for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: eighteen-month results of a prospective trial. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. diciembre de 2011;27(6):615-21.

46. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. septiembre de

2009;127(9):1101-14.

47. 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*. 1 de diciembre de 1994;331(22):1480-7.

48. 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*. abril de 2008;16(4):791-9.

49. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, 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*. agosto de 2005;140(2):256-61.

50. 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*. marzo de 1998;105(3):412-6.

51. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, Heier JS, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. enero de 2014;121(1):209-19.

52. Pielon A, Clark WL, Boyer DS, Ogura Y, Holz FG, Korobelnik J-F, et al. Integrated results from the COPERNICUS and GALILEO studies. *Clin Ophthalmol*. 23 de agosto de 2017;11:1533-40.

53. 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*. febrero de 2016;123(2):330-6.

54. 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*. julio de 2015;122(7):1426-37.

55. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, et al. 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*. 23 de mayo de 2017;317(20):2072-87.

56. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH, et al. 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*. julio de 2015;99(7):954-9.

57. Avastin Lucentis Eylea Injections | Retina Steroid Injections [Internet]. Specialty Retina Center. [citado 15 de abril de 2021]. Disponible en: <http://specialtyretina.com/avastin-lucentis-eylea-injections>

58. Jeanneteau F, Garabedian MJ, Chao MV. Activation of Trk neurotrophin receptors by glucocorticoids provides a neuroprotective effect. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 de marzo de 2008;105(12):4862-7.

59. Flynn HW, Scott IU. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema associated with diabetic retinopathy and venous occlusive disease: it's time for clinical trials. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. febrero de 2005;123(2):258-9.

60. Blumenkranz MS. New therapy for central retinal vein occlusion: are intravitreal steroids a possible answer? *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. febrero de 2005;123(2):259-61.

61. Chang-Lin J-E, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 5 de enero de 2011;52(1):80-6.

62. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology*. octubre de 1995;102(10):1434-44.

63. Stefánsson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand*. octubre de 2001;79(5):435-40.

64. 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*. enero de 2014;157(1):237-247.e1.

65. Stefánsson E. Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. febrero de 2009;247(2):147-63.

66. Lam HD, Blumenkranz MS. Treatment of central retinal vein occlusion by vitrectomy with lysis of vitreopapillary and epipapillary adhesions, subretinal peripapillary tissue plasminogen activator injection, and photocoagulation. *Am J Ophthalmol.* octubre de 2002;134(4):609-11.
67. DeCroos FC, Shuler RK, Stinnett S, Fekrat S. Pars plana vitrectomy, internal limiting membrane peeling, and panretinal endophotocoagulation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* abril de 2009;147(4):627-633.e1.
68. Opremcak EM, Bruce RA, Lomeo MD, Ridenour CD, Letson AD, Rehmar AJ. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina Phila Pa.* 2001;21(5):408-15.
69. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Gekkieva M, Barnes E, et al. Sustained Benefits of Ranibizumab with or without Laser in Branch Retinal Vein Occlusion: 24-Month Results of the BRIGHTER Study. *Ophthalmology.* diciembre de 2017;124(12):1778-87.
70. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Pearce I, Priglinger S, et al. Individualized Stabilization Criteria–Driven Ranibizumab versus Laser in Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* junio de 2016;123(6):1332-44.
71. Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Monés J, Tadayoni R, et al. Individualized Ranibizumab Regimen Driven by Stabilization Criteria for Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Results of the CRYSTAL Study. *Ophthalmology.* mayo de 2016;123(5):1101-11.
72. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, Johnson R, Marcus D, Yau L, et al. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology.* diciembre de 2014;121(12):2432-42.
73. 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 Engl.* enero de 2013;27(1):65-71.
74. Alshahrani ST, Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Diaz-Llopis M, Arevalo JF. Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of refractory macular edema in retinal vascular diseases: Results of the KKESH International Collaborative Retina study group. *Retina.* 1 de enero de 2016;36(1):131-6.

75. Garweg JG, Zandi S. Retinal vein occlusion and the use of a dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) in its treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. julio de 2016;254(7):1257-65.
76. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. 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. *Arch Ophthalmol*. septiembre de 2009;127(9):1115-28.
77. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. junio de 2010;117(6):1134-1146.e3.
78. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*. diciembre de 2011;118(12):2453-60.
79. 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 Phila Pa*. marzo de 2016;36(3):552-7.
80. Guignier B, Subilia-Guignier A, Fournier I, Ballonzoli L, Speeg-Schatz C, Gaucher D. Prospective pilot study: efficacy of intravitreal dexamethasone and bevacizumab injections in the treatment of macular oedema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2013;230(1):43-9.
81. Mayer WJ, Hadjigoli A, Wolf A, Herold T, Haritoglou C. [Comparison of Intravitreal Dexamethasone Implant versus Intravitreal Ranibizumab as a First-Line Treatment of Macular Oedema due to Retinal Vein Occlusion]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. noviembre de 2015;232(11):1289-96.
82. Chatziralli I, Theodossiadis G, Kabanarou SA, Parikakis E, Xirou T, Mitropoulos P, et al. Ranibizumab versus dexamethasone implant for central retinal vein occlusion: the RANIDEX study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von*

Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. octubre de 2017;255(10):1899-905.

83. Hattenbach L-O, Feltgen N, Bertelmann T, Schmitz-Valckenberg S, Berk H, Eter N, et al. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol (Copenh)*. febrero de 2018;96(1):e10-8.

84. Gu X, Yu X, Song S, Dai H. Intravitreal Dexamethasone Implant versus Intravitreal Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion in a Chinese Population. *Ophthalmic Res*. 2017;58(1):8-14.

85. Ozkok A, Saleh OA, Sigford DK, Heroman JW, Schaal S. THE OMAR STUDY: Comparison of Ozurdex and Triamcinolone Acetonide for Refractory Cystoid Macular Edema in Retinal Vein Occlusion. *Retina Phila Pa*. julio de 2015;35(7):1393-400.

86. García-Arumí J, Boixadera A, Martínez-Castillo V, Castillo R, Dou A, Corcostegui B. Chorioretinal anastomosis after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. octubre de 2003;121(10):1385-91.

87. Garcia-Arumi J, Boixadera A, Martínez-Castillo V, Blasco H, Lavaque A, Corcostegui B. Radial optic neurotomy for management of hemicentral retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. mayo de 2006;124(5):690-5.

88. Arevalo JF, Garcia RA, Wu L, Rodriguez FJ, Dalma-Weiszhausz J, Quiroz-Mercado H, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Retina Phila Pa*. octubre de 2008;28(8):1044-52.

89. Aggermann T, Brunner S, Krebs I, Haas P, Womastek I, Brannath W, 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 Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. abril de 2013;251(4):1065-72.