

**Factores pronósticos en la agudeza visual final de pacientes con
oclusión venosa retiniana tratados con terapia antiangiogénica.**

Autores

Héctor Hernández Torres

Francisco J. Rodríguez Alvira

Milcíades Ibáñez Pinilla

Universidad del Rosario

Fundación Oftalmológica Nacional

Programa de Retina y Vítreo

Abril 2003

Nota de salvedad institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

A la oficina de investigación y al servicio de Retina y Vítreo de la Fundación Oftalmológica Nacional , a mis tutores, y al Centro de Investigaciones Clínicas de la Universidad del Rosario.

Tabla de contenido

Resumen ejecutivo

Abstract

1. Título

2. Planteamiento del problema

3. Pregunta de investigación

4. Justificación

5. Marco conceptual

5.1 Estado del arte

6. Objetivo general

6.1 Objetivos específicos

7. Hipótesis

7.1 Hipótesis Nula

8. Metodología

8.1. Tipo de estudio

8.2. Población de estudio

8.2.1. Población diana o blanco

8.3. Sujetos elegibles

8.3.1 Criterios de selección

8.3.2 Criterio de inclusión

8.3.3 Criterios de exclusión

8.4. Muestra

8.4.1 Diseño de la muestra

8.4.2 Marco muestral

8.4.3 Tamaño muestral

8.4.4 Unidad de muestreo

8.4.5 Unidad de observación

8.4.6. Tamaño de la muestra

8.5. Variables del estudio

8.6 Procesamiento de datos

8.6.1 Selección

8.6.2 Análisis Estadístico

9. Aspectos éticos

10. Resultados

10.1 Características de la línea base

10.2 Cambios en la agudeza visual de los pacientes de la línea base y a los 3,6 y 12 meses de tratamiento

10.3 Cambios en las diferentes parámetros de las modalidades de imagen en la tomografía de coherencia óptica macular y la auto fluorescencia

10.4 Relación entre las diferentes modalidades de imágenes y clínicas con la agudeza visual de los pacientes de la línea base y a los 3,6 y 12 meses de tratamiento

10.5. Análisis multivariado

11. Discusión

12. Recomendaciones

13. Bibliografía

Resumen

Objetivo: Determinar los diferentes factores clínicos y de imagen pronósticos para la agudeza visual final a los 3, 6 y 12 meses en los pacientes con oclusiones venosas retinianas tratados con terapia antiangiogénica.

Material y métodos: Estudio longitudinal de una cohorte de 60 pacientes con oclusión venosa retiniana tratados con terapia antiangiogénica intravitrea con ranibizumab y bevacizumab tomados retrospectivamente entre 2010 y 2012. Posteriormente se realizó un estudio analítico de cohorte retrospectiva, para establecer la asociación y predicción de los cambios de la agudeza visual.

Resultados: Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la línea base, 3, 6 y 12 meses post tratamiento. ($p < 0.001$, prueba de Friedman). En el modelo explicativo de los cambios de la agudeza visual a los 3, 6 y 12 meses con la línea base, se encontró asociación significativa la presencia de IS/OS a los 3 meses con los cambios de la agudeza visual a los 6 meses ($r^2=.232$, $p < 0.001$) y a los 12 meses ($r^2=.506$, $p < 0.001$), en este último también se encontró asociado el género masculino ($r^2=.277$ $p < 0.001$). Tomando los valores de la agudeza visual a los 3,6 y 12 meses y como covariable la agudeza visual inicial se encontró asociación significativa en los tres momentos, 3 meses ($r^2=0.697$, $p < 0.001$), 6 meses ($r^2=.745$, $p < 0.001$) y 12 meses y ($r^2=.786$, $p < 0.001$), se encontró asociación significativa el presentar oclusión venosa de rama comparada con oclusión central con los cambios de la agudeza visual a los 6 meses ($r^2=.662$, $p=0.04$)

Conclusión: La presencia de IS/OS a los 3 meses y la agudeza visual inicial tienen una alta capacidad predictora de la agudeza visual a los 6 y 12 meses, el género masculino tiene relación con mejoría de la agudeza visual final y la oclusión de rama tiene relación con la mejoría de la agudeza visual a 6 meses.

Abstract

Objective: To determine the different clinical and imaging factors as prognostic factors for final visual acuity at 3,6 and 12 months in patients with retinal vein occlusion treated with antiangiogenic therapy.

Methods: Longitudinal study of a cohort of patients with retinal vein occlusion treated with intravitreal antiangiogenic therapy taken retrospectively between 2010 and 2012. Subsequently we conducted a retrospective cohort analysis study to establish the association and predicting changes in visual acuity.

Results: We found a statistically significant difference between the baseline, 3, 6 and 12 months post treatment. ($p < 0.001$, Friedman test). In the explanatory model of changes in visual acuity at 3, 6 and 12 months with the baseline, significant association was found between the presence of IS / OS at 3 months with changes in visual acuity at 6 months ($r^2 = .232$, $p < 0.001$) and 12 months ($r^2 = .506$, $p < 0.001$), the latter was also found associated with male gender ($r^2 = .277$ $p < 0.001$). Taking the values of visual acuity at 3,6 and 12 months and as a covariate initial visual acuity; significant association was found in the three moments, at three months ($r^2 = 0.697$, $p < 0.001$), 6 months ($r^2 = .745$, $p < 0.001$) and 12 months ($r^2 = .786$, $p < 0.001$), Significant association was found to present branch vein occlusion central occlusion compared with changes in visual acuity at 6 months ($r^2 = .662$, $p = 0.04$)

Conclusion: Conclusion: The presence of IS / OS at 3 months and initial visual acuity have a high capacity to predict visual acuity at 6 and 12 months, gender is related to final visual acuity and branch occlusion is related to visual acuity at 6 months.

1. Título

Factores pronósticos en la agudeza visual final de pacientes con oclusión venosa retiniana tratados con terapia antiangiogénica.

2. Planteamiento del problema

La oclusión venosa retiniana es un desorden vascular común, que amenaza la visión. El manejo de las complicaciones de las oclusiones venosas, de rama y centrales, entre ellos el edema macular, tradicionalmente han sido tratados con láser¹⁻² o cirugía³⁻⁵ con resultados poco alentadores. Actualmente el uso de terapia antiangiogénica como tratamiento primario en estas patologías ha sido reportado con buenos resultados⁴⁷⁻⁵⁷. Después del tratamiento, la resolución del edema macular secundario lleva a una mejoría significativa de la agudeza visual, sin embargo hay algunos pacientes presentan una mala agudeza visual a pesar de la mejoría del edema. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es usada como una manera de medir cuantitativamente el grosor retiniano para evaluar la efectividad del tratamiento y confirmar la resolución del edema secundario⁶. Con alta resolución y contraste, el OCT permite evaluar también el estatus de la tercera línea de hiper reflectividad (IS/OS) la cual ha sido reportada que es secundaria a la reflexión de la unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores⁷⁻⁸. Varios estudios han reportado que el estatus de esta banda en la fóvea está relacionado con la agudeza visual en pacientes con diferentes patologías como retinitis pigmentosa⁹, corioretinopatía serosa central¹⁰⁻¹¹, degeneración macular relacionada a la edad¹², edema macular diabético¹³. Otros estudios también ha reportado que la presencia de hiper-autofluorescencia macular se ha correlacionado con mala agudeza visual en pacientes con edema macular¹⁴⁻¹⁵. Otros factor que pudiera ser asociado con la agudeza visual es la isquemia. Existen varios reportes de esta pudiera ocurrir secundario a la terapia antiangiogénica¹⁶ y adhesión vítreo macular⁴³. Actualmente no existen trabajos en la literatura que relacione todos estos factores con la agudeza visual final en paciente con oclusiones vasculares retinianas tratados con terapia antiangiogénica.

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación que existe entre los diferentes factores clínicos y de imagen como predictores de la agudeza visual final a los 3,6,12 meses en los pacientes con oclusiones venosas retinianas tratados con terapia antianangiogénica?

4. Justificación

Existe muy poca literatura médica con evidencia científica sobre la relación que existe entre la agudeza visual final y los diferentes factores clínicos y de imagen como pronóstico en el tratamiento de las oclusiones vasculares retinianas tratados con terapia antiangiogénica.

5. Marco conceptual

La oclusión venosa retiniana es un desorden vascular común, que amenaza la visión. Las características clínicas, pronóstico y respuesta al tratamiento son influenciados por la localización de la oclusión en la vasculatura retiniana y la extensión del área de no perfusión. Existen tres tipos de oclusiones venosas retinianas: La oclusión venosa de rama (OVR), la oclusión de la vena central de la retina (OVCR) y la oclusión venosa hemiretiniana. (OVH). La OVR es una oclusión de cualquiera de las ramas principales que drenan uno de los cuatro cuadrantes de la retina, una rama que drena una porción macular o una rama que drena parte de la retina periférica. La OVCR es la afectación de la vena central que drena los cuatro cuadrantes de la retina. La oclusión puede ocurrir a nivel de la lámina cribosa¹⁷⁻¹⁸ esta particular localización puede influenciar en la severidad de las manifestaciones clínicas (inflamación de la cabeza del nervio óptico, extensión de las hemorragias intraretinianas). Se ha sugerido que en la OVCR sin inflamación del nervio óptico ocurre a nivel de la lámina cribosa, mientras que en las que la inflamación se presenta, la oclusión se produce posterior a esta¹⁹. En la OVH el retorno venoso de la parte superior o inferior está afectado, múltiples variaciones anatómicas del patrón de ramificación de la vena central existen²⁰. En 20% de ojos la fusión de los troncos superior e inferior ocurre posterior a la lámina cribosa²¹. Si uno de estos troncos se ocluye una OVH ocurre²². En estudios de base poblacional de adultos de edad media y avanzada, la

prevalencia de oclusiones venosas oscila desde 0.7% a 1.6%, lo que lo coloca como el segundo desorden vascular más frecuente después de la retinopatía diabética. La incidencia y prevalencia se incrementa con la edad y no tiene predilección por el sexo²³⁻²⁵. En medio de los diferentes grupos raciales la prevalencia es similar²⁶. En el *Beaver Dam Eye Study* la incidencia a 15 años de OVR y OVC fue reportada en 1.8% y 0.5% respectivamente consecuentemente con el 1.6% en la incidencia a 10 años de las oclusiones venosas reportadas en el *Blue Mountain Eye Study*^{25,27}. En tres estudios, estimados de la prevalencia de OVR osciló entre 0.6% a 1.1% comparado con el 0.1% a 0.4% de la OVC, haciendo la OVR tres a cuatro veces más común que la OVC.²³⁻²⁵ Los más reconocidos factores de riesgo para oclusiones venosas son la edad y los desórdenes vasculares sistémicos. En más de la mitad de los casos la edad de presentación es mayor a 65 años. Sin embargo pacientes por debajo de los 45 también pudieron padecer de esta enfermedad²⁸. Hipertensión, hiperlipidemia, arterioesclerosis, y diabetes son factores de riesgo²⁹⁻³⁰. Un meta análisis publicado sugiere que el 48% de todas las oclusiones es atribuible a hipertensión arterial, 20% a hiperlipidemia, y 5% a diabetes³¹. La patogénesis de las oclusiones venosas es diferente, en la OVR es probable que impliquen tanto la compresión venosa y un daño a la pared del vaso, lo cual lleva a la posible formación de un trombo³². La obstrucción siempre ocurre en el sitio donde una arteria cruza a una vena³³⁻³⁵. En este sitio la adventicia de ambos vasos está fusionada. La arteria ha sido reportado que se encuentra anterior a la vena en aproximadamente en 60-70% que no son afectados por una OVR, comparado con 98-99% de las afectadas³⁵⁻³⁶. Dada esta relativa localización de la arteria con la vena en este cruce arteriovenoso y la arterioesclerosis asociada, es probable que la compresión mecánica de la vena por la arteria contribuya a la patogénesis de la OVR³⁵. También se ha propuesto que el estrechamiento venoso en el cruce pudiera inducir turbulencia en flujo sanguíneo, lo que resulta en daño al endotelio con la formación subsecuente de un trombo en la rama venosa afectada³⁷⁻³⁸. En la OVC una combinación de factores vasculares, anatómicos e inflamatorios pudiera contribuir a su fisiopatología. La patología vascular por la hipertensión y la arterioesclerosis pudieran ser pre disponentes para el desarrollo de la obstrucción. La arteria central de la retina, la cual comparte una capa adventicia común con la vena pudiera comprimirla y contribuir a la oclusión. Particularmente en ojos con un aumento de la rigidez arterial secundaria a hipertensión y arteriosclerosis³⁹. La formación

del trombo se forma secundario a esto en la vena o posterior a la lámina cribosa^{39, 18}. Factores anatómicos tales como apiñamiento y compresión a este nivel pudieran contribuir a un flujo turbulento el cual lleva a una reducción del lumen venoso lo que causa una OVC en nivel de la lamina cribosa³⁹. En ambas patologías un aumento de las presión intravascular proximal resultante a la oclusión contribuye a una fuga de liquido en la retina, resultando en edema, inflamación crónica de la vasculatura retiniana, la cual aumenta la liberación de citoquinas inflamatorias y mediadores como prostaglandinas, factor de necrosis tumoral alfa y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)⁴⁰⁻⁴¹. Los niveles de VEGF han sido correlacionados con la severidad del edema macular y las áreas implicadas de isquemia⁴². Por lo tanto las secuelas más comunes de baja visual en estos pacientes son edema macular cistoide, isquemia macular y hemorragia vítreas⁴³. El edema macular quístico (EMC) es el resultado de la acumulación cística de fluido extracelular en las capas plexiforme externa (CPE) y nuclear interna de la retina (CNI)⁴⁴. El manejo de las complicaciones de las oclusiones venosas, de rama y centrales, entre ellos el edema macular, tradicionalmente han sido tratados con láser¹⁻² o cirugía³⁻⁵ con resultados poco alentadores

5.1 Estado del arte

Bevacizumab (Avastin, Genentech, San Francisco, CA), es un anticuerpo monoclonal murino de longitud completa contra todas las formas biológicamente activas del VEGF⁴⁵. Este fue desarrollado como terapia intravenosa para el tratamiento de cáncer colorectal metastásico⁴⁶. A pesar de que bevacizumab no está formulado para uso intraocular, su uso intravítreo ha llegado a tener un uso común en el manejo de las oclusiones venosa retinianas. Varios estudios retrospectivos y prospectivos no controlados, series de casos han reportado disminución del grosor macular central y mejoría de la agudeza visual central después de la inyección intravítrea con bevacizumab en la OVRR y la OVCR⁴⁷⁻⁵⁵. En la mayoría de los estudios, un tratamiento repetido con bevacizumab con intervalos de 4-8 semanas fue requerido para evitar el recurrencia del edema macular cistoide (EMC).

La mejoría de este y por consiguiente mejoría de la agudeza visual son mayores posterior al tratamiento, que lo esperado en la historia natural de la enfermedad. Otra agente

antiangiogenico Ranibizumab (Lucentis; Genentech) fue aprobado por la FDA en junio del 2010 para el tratamiento de edema macular en la OVRB basado en el resultado del estudio BRAVO. Este fue un estudio fase III que evaluó el uso de ranibizumab en ojo con edema macular secundario a OVRB por 6 meses. Tres brazos fueron incluidos en este estudio, un grupo se utilizó ranibizumab en dosis de 0.5 mg, otro de 0.3 mg y otro grupo fue asignado a placebo. Este estudio contó con 397 pacientes y demostró que la administración de ranibizumab mensual por 6 meses, resultó en una ganancia de 16 letras en el grupo de 0.3 mg, 18.3 letras en el de 0.5 mg, comparado con 7.3 letras en el grupo de placebo. 55% y 61% (0.3 y 0.5 mg respectivamente) ganaron más de 15 letras desde el inicio del estudio comparado con el 28% en el grupo de placebo. Estos resultados fueron estadísticamente significativos. La media de disminución en el grosor foveal central fue de -158 micras en el grupo placebo comparado con -337 y -345 (0.3 mg y 0.5 mg respectivamente)⁵⁶. Los resultados de ranibizumab en OVCR fueron evaluados mediante el estudio CRUISE, este fue un estudio fase III de 6 meses que demostró que cuando los pacientes fueron tratados con 0.3 mg o 0.5 mg tuvieron una ganancia de 12.9 y 14.9 letras respectivamente, comparado con 0.8 letras del grupo de placebo. Adicionalmente 46.2% (0.3 mg) y 47% (0.5 mg) de los pacientes ganaron más de 15 letras desde el inicio del estudio comparado con 16.9% del grupo control. Estos resultados fueron estadísticamente significativos. La media de reducción del grosor central foveal fue de 167.7 micras en el grupo de placebo comparado con los grupos de tratamiento, -434 micras (0.3 mg) y -452 micras (0.5 mg)⁵⁷. Después del tratamiento, la resolución del edema macular secundario lleva a una mejoría significativa de la agudeza visual, sin embargo hay algunos pacientes que presentan una mala agudeza visual a pesar de la mejoría del edema, por lo tanto el rol a largo plazo de los agentes anti-VEGF en el tratamiento del EMC secundario a oclusiones venosas retinianas así como el de otros factores que intervienen en la agudeza visual final continúa en estudio. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es usada como una manera de medir cuantitativamente el grosor retiniano para evaluar la efectividad del tratamiento y confirmar la resolución del edema secundario⁶. Con alta resolución y contraste, el OCT permite evaluar también el estatus de la tercera línea de hiper reflectividad la cual ha sido reportada que es secundaria a la reflexión de la unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores⁷⁻⁸. Varios estudios han reportado que el estatus de esta banda en la

fóvea está relacionado con la agudeza visual en pacientes con diferentes patologías como retinitis pigmentosa ⁹, coriorretinopatía serosa central ¹⁰⁻¹¹, degeneración macular relacionada a la edad ¹², edema macular diabético ¹³. Otra nueva técnica de imagen in vivo es la autofluorescencia (FAF), la cual es causada por la lipofuscina en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), esta ha sido utilizada para estimar la función y morfología de la retina y del EPR en varias enfermedades como, degeneración macular relacionada a la edad y las distrofias retinianas ⁵⁸⁻⁶⁰. En la fóvea se observa hipo-autofluorescencia la cual probablemente se debe, en parte, a la absorción de la luz con longitud de onda corta por parte de los pigmentos maculares, incluyendo la luteína y zeaxantina. Debido a sus propiedades de absorción y antioxidantes estos pigmentos son importantes para el mantenimiento y la salud macular. Estos pigmentos están especialmente concentrados en los axones de los conos (fibras de Henle) en la foveola así también como en células localizadas en las capas nuclear interna y plexiforme externa ⁶¹⁻⁶³. Como resultado del estrechamiento macular secundario al EMC crónico en las capas internas de la retina, se ha demostrado que existe un aumento de la autofluorescencia en pacientes con edema macular diabético, esto secundario al desplazamiento lateral y reducción secundaria de los pigmentos maculares y su habilidad para bloquear las señales de autofluorescencia ⁶⁴⁻⁶⁵. Vujosevic et al, ha reportado que el aumento de autofluorescencia estaba asociado con un mayor déficit funcional y estructural de la macular en paciente con EMD, también encontraron una correlación significativa entre la presencia de áreas de aumento de AF y disminución de la sensibilidad retiniana. Los niveles aumentados de AF se espera que desaparezcan con la reducción o resolución del edema con el tratamiento. Otro de estos factores en estudio es el del humor vítreo y la adherencia vítreo- macular, El oxígeno molecular es quizás el más potente agente anti-VEGF conocido. Recientemente Shui y colaboradores encontraron que el vítreo metaboliza oxígeno molecular en un sistema dependiente de ascorbato, de este modo regula la tensión de oxígeno. También encontraron que el vítreo tiene una menor concentración de ascorbato y consume menos oxígeno en tasas menores cuando está licuado (vítreo que ha sufrido licuefacción por la edad o que ha sido removido quirúrgicamente). Un interesante corolario de esta hipótesis del oxígeno es que la licuefacción vítreo o su extirpación quirúrgica resultarían en una elevación del oxígeno y pudieran beneficiar a las enfermedades retinianas isquémicas ⁶⁷. En un modelo

animal experimental, Quiram y colaboradores han demostrado que los ojos con una retina vascularizada, la presencia de desprendimiento de vítreo posterior (DVP), aumenta la tensión de oxígeno en la cavidad vítrea, esto tiene profundas implicaciones, significando que la presencia de DVP pudiera aumentar la tensión de oxígeno y producir un efecto sostenido anti-VEGF ⁶⁸. Evidencia clínica de esto se ha encontrado en un estudio retrospectivo por Krebs y colaboradores ⁶⁹. Ellos fueron capaces demostrar que los ojos con un completo DVP tienen una menor incidencia de degeneración macular relacionada a la edad del tipo exudativa que los ojos con un DVP parcial o con una adherencia persistente del vítreo a la macula. Consistente con estos hallazgos el trabajo de Quiram sugirió que el DVP aumenta la concentración intravítrea de oxígeno, reduce el VEGF y por lo tanto reduce el estímulo para la DMRE exudativa. Por otro lado el DVP incompleto o la persistencia de la adherencia vítrea a la macula podría mantener las concentraciones de oxígeno intravítrea bajas, permitiendo un aumento de los niveles de VEGF manteniendo un ambiente pro angiogénico. Krebs cree que el efecto mecánico de la adhesión vítrea a la macula es el mecanismo principal subyacente en estas observaciones. En enfermedades venosas oclusivas, el efecto beneficioso del DVP se ha encontrado en algunos estudios clínicos recientes. Murakami y colaboradores examinaron el uso de activador plasminogénico tisular (t-PA) intravítrea para el tratamiento del edema macular resultante de la OVCR y encontraron que el único predictor de beneficio estadísticamente significativo es si la inyección ha logrado crear un DVP ⁷⁰. Otra vez es lógico que el DVP aumenta la tensión intravítrea de oxígeno y por lo tanto beneficia los ojos con enfermedad isquémica retiniana (OVCR y OVRR).

Falta por ser elucidado si la presencia o ausencia de estos factores en las diferentes modalidades de imagen, antes y después del tratamiento, y su posible correlación con la agudeza visual final de los pacientes tratados con terapia antianangiogénica con edema macular quístico secundario a oclusiones venosas.

6. Objetivo General

Determinar los diferentes factores clínicos y de imagen pronósticos para la agudeza visual final a los 3 y 6 meses en los pacientes con oclusiones venosas retinianas tratados con terapia antiangiogénica.

6.1 Objetivos específicos

Establecer los cambios entre el inicio del tratamiento y a los 3, 6 y 12 meses de la agudeza visual en pacientes con oclusiones venosas retinianas tratados con terapia antiangiogénica.

Determinar la relación del grosor macular central mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y la agudeza visual final entre el inicio del tratamiento y a los 3 meses en pacientes con oclusiones venosas retinianas tratados con terapia antiangiogénica.

Determinar la relación de la presencia de la línea de unión entre los segmentos externos e internos de los fotorreceptores mediante la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y la agudeza visual final entre el inicio del tratamiento y a los 3 meses en pacientes con oclusiones vasculares retinianas tratados con terapia antiangiogénica.

Determinar la relación de la presencia de hiper-autofluorescencia en el centro de la fovea y la agudeza visual entre el inicio del tratamiento y a los 3 meses en pacientes con oclusiones vasculares retinianas tratados con terapia antiangiogénica.

Determinar la relación entre la presencia o ausencia de adhesión vítreo-macular y la agudeza visual final entre el inicio del tratamiento y a los 3 meses en pacientes con oclusiones vasculares retinianas tratados con terapia antiangiogénica.

Determinar la relación entre la presencia o ausencia de isquemia macular entre el inicio del tratamiento y a los 3 meses con oclusiones vasculares retinianas tratados con terapia antiangiogénica.

Establecer modelo pronóstico final de las diferentes modalidades clínicas y de imágenes en los pacientes con oclusiones vasculares retinianas tratados con terapia antiangiogénica.

7. Hipótesis de investigación

Existe una relación entre los diferentes factores clínicos y de imagen que sirven de predictores con la agudeza visual final en los pacientes con oclusiones venosas retinianas tratados con terapia antiangiogénica

7.1 Hipótesis nula

No existe una relación entre los diferentes factores clínicos y de imagen que sirven de predictores con la agudeza visual final en los pacientes con oclusiones venosas retinianas tratados con terapia antiangiogénica

8. Metodología

8.1 Diseño del estudio

Estudio longitudinal (línea base, a los 3, 6 y 12 meses) de una cohorte de pacientes con oclusión venosa retiniana tratados con terapia antiangiogénica intravítrea, tomados retrospectivamente entre 2010 y 2012. Posteriormente se realizó un estudio analítico de cohorte retrospectiva, para establecer la asociación y predicción de los cambios de la agudeza visual.

8.2 Población de Estudio

8.2.1 Diana o blanco

Pacientes con diagnóstico de oclusión venosa retiniana tratados con terapia antiangiogénica intravítrea en el servicio de retina de la Fundación Oftalmológica Nacional de enero del 2010 a enero del 2012.

8.3 Sujetos elegibles

8.3.1 Criterios de selección

8.3.2 Criterios de inclusión

Los expedientes de pacientes con diagnóstico de oclusión venosa retiniana tratados con terapia antiangiogénica intravítrea en el servicio de retina de la Fundación Oftalmológica Nacional de enero del 2010 a enero del 2012 que cumplan con las siguientes características:

1. Que cuenten con el diagnóstico de oclusión venosa de rama o central de la retina, realizado mediante oftalmoscopia indirecta y corroborado mediante angiografía con fluoresceína.
2. Que se encuentre registrada la agudeza visual mejor corregida al inicio y al final del tratamiento por el departamento de optometría de la Fundación Nacional Oftalmológica
3. Que se le haya diagnosticado edema macular secundario a la oclusión venosa retiniana mediante oftalmoscopia indirecta y corroborado mediante tomografía de coherencia óptica macular
4. Que se encuentra registrado en la historia clínica en al menos una visita la presencia de desprendimiento de vítreo posterior en la revisión clínica y que este pueda ser corroborado mediante tomografía de coherencia óptica y/o ecografía
5. Que hayan recibido al menos 3 inyecciones intravítreas de terapia antiangiogénica
6. Que se encuentra registrado en la visita inicial o antes del tratamiento el grosor macular central mediante tomografía de coherencia óptica macular y que tenga al menos registrado una medición del grosor macular central al final del tratamiento

8.3.3 Criterios de exclusión

1. Paciente que previo o durante el tratamiento presenten algunas de las siguientes patologías:
 - Desprendimiento de retina
 - Glaucoma neovascular
 - Degeneración macular relacionada a la edad

- Neovascularización coroidea
- Atrofia geográfica
- Retinopatía diabética proliferativa
- Edema macular diabético
- Agujero macular idiopático
- Agujero macular lamelar
- Retinosquiasis macular
- Cirugía macular previa
- Uveítis
- Miopía degenerativa
- Paciente con glaucoma con pérdida de los 10 grados centrales de visión por campo visual previo

8.4 Muestra

8.4.1 Diseño

8.4.2 Marco muestral.

Los pacientes con diagnóstico de oclusión venosa retiniana tratados con terapia antiangiogénica intravítrea en el servicio de retina de la Fundación Oftalmológica Nacional de enero del 2010 a enero del 2012 que cumplan los criterios de inclusión.

8.4.3 Tamaño de la muestra

Para establecer la relación entre los diferentes factores clínicos (agudeza visual) y de imagen (grosor macular central, ausencia de la línea de fotorreceptores mediante tomografía de coherencia óptica macular y la presencia de autofluorescencia subfoveal) como predictores de la agudeza visual final se tuvieron en cuenta estudios revisados en el marco teórico.⁷¹⁻⁷³ Se tomó el máximo de tamaño de muestra entre los diferentes factores, con una confiabilidad del 95% y un poder del 90%. El tamaño de muestra final fue de 55 pacientes, estimando un porcentaje de pérdida del 10%, el tamaño de muestra final fue de 60 pacientes.

8.4.4 Unidad de muestreo

Pacientes con oclusión venosa retiniana que hayan completado el tratamiento con terapia antiangiogénica.

8.4.5 Unidad de observación

Los ojo de los pacientes con oclusión venosa retiniana que hayan completado el tratamiento con terapia antiangiogénica .

8.5 Variables

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición
Dependiente			
Agudeza visual	Capacidad del sistema de visión para percibir, detectar o identificar objetos espaciales bajo buenas condiciones de iluminación	Sera evaluada mediante la cartilla de Snellen a 2 metros y reportado logMAR con la corrección visual agregada	Cuantitativa continua
Independientes			
Grosor macular	Medida del grosor en el centro de la fóvea desde la membrana limitante interna hasta la membrana limitante externa	Sera evaluado en micras de la medición realizada en el centro de la fóvea posterior a 6 escaneos con tomografía de coherencia óptica macular de dominio espectral	Cuantitativa continua
Auto fluorescencia	Capacidad de emitir fluorescencia por el epitelio pigmentario de la retina mediante la excitación de la iluminación	Sera evaluado en función de presencia o ausencia de excitación de la iluminación (500 nm) con los filtros de barrera colocados en las 500 micras centrales de la fóvea.	Cualitativa nominal

Unión de los segmentos externos e internos de los fotoreceptores	Espacio donde los segmentos internos y externos de los conos se proyectan dentro del espacio subretiniano hacia el epitelio pigmentario	Será evaluado en la función de presencia o ausencia de la tercera línea de hiperreflectividad en una toma de un área de 9X6 mm en el área macular situada en el centro de la fovea mediante la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.	Cualitativa nominal
Desprendimiento de vítreo posterior	Es la separación espontánea del vítreo posterior de la membrana limitante interna de la retina	Será evaluada en función de presencia o ausencia de adhesión vítreomacular observada clínicamente y confirmada mediante tomografía de coherencia óptica macular	Cualitativa nominal
Isquemia macular	Cierre capilar o ruptura de la red capilar perifoveal	Será evaluada en función de presencia al encontrar un aumento de FAZ mayor de 500 micras en la angiografía con fluoresceína	Cualitativa nominal
Demográficas			
Edad	Tiempo transcurrido a partir del	Tiempo transcurrido	Cuantitativa

	nacimiento de un individuo.	desde el nacimiento del sujeto hasta el momento en que se realiza la evaluación. Sera evaluado en años	continua
Sexo	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina	Percepción propia del paciente hacia su género, será evaluado en masculino y femenino	Cualitativa nominal
Hipertensión arterial	Enfermedad crónica degenerativa caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea en las arterias	Presión sistólica mayor de 140 mmHg, presión diastólica mayor de 90 mmHg utilizando al menos un medicamento antihipertensivo o con reporte de diagnóstico por un médico general, internista o cardiólogo certificado. Sera evaluado en función de presencia o ausencia	Cualitativa nominal
Diabetes	Conjunto de trastornos metabólicos, que afecta a diferentes órganos y tejidos, dura toda la vida y se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre	Pacientes con niveles séricos de glucosa mayor de 126 mg/dl en ayunas (al menos 8 horas) o mayor de 200	Cualitativa nominal

		mg/dl casual (ayuno menor a 8 hrs), o que utiliza al menos un medicamento hipoglucemiante o insulina, o haber sido diagnosticado por un médico general, internista o endocrinólogo certificado. Sera evaluada en función de presencia o ausencia	
Glaucoma	Neuropatía óptica que se caracteriza por la pérdida progresiva de las fibras nerviosas de la retina y cambios en el aspecto del nervio óptico.	El uso de al menos un medicamento hipotensor ocular secundario al diagnostico de glaucoma posterior a la evaluación clínica y exámenes adecuados por un medico oftalmólogo especialista en glaucoma. Sera evaluada en función de presencia o ausencia	Cualitativa nominal
Numero de tratamientos	Numero de aplicaciones de terapia antiangiogénica en los 6 meses de seguimiento	El numero de inyecciones intraviteas mensuales de terapia	Cuantitativa continua

		<p>antiangiogenica ya sea ranibizumab (0.5mg/0.1 cc) o bevacizumab (1.25 mg/0.05cc o 2.5 mg/0.1cc) recibidas por el paciente durante su seguimiento</p>	
Status del cristalino	Presencia o ausencia del lente cristalino	<p>La presencia (fáquicos) ausencia (afaquia) del cristalino o de lente intraocular (pseudofáquia) en la evaluación inicial del paciente mediante biomicroscopia con lámpara de hendidura</p>	Cualitativa discreta
Esclerosis nuclear	Cambios en la densidad del núcleo del cristalino a través de la edad	<p>Sera evaluado en cuatro estadios de acuerdo a la escala de LOCS (1-4)</p>	Cualitativa discreta

8.6 Procesamiento de datos

8.6.1 Selección

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con oclusiones venosas tratados con terapia antiangiogénica en la Fundación Oftalmológica Nacional de 2010 a 2012. Se seleccionaron las historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Se extrajeron los diferentes datos de las otras variables y será almacenada en una base de datos creada en Epi-info.

8.6.2 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables de estudio y pruebas de normalidad. Se evaluó la correlación entre los cambios entre la agudeza visual inicial con los 3, 6 y 12 meses y la medición agudeza visual inicial y 3,6 y 12 meses con el grosor macular central inicial y a los 3 meses, con el coeficiente de correlación no-paramétrico de Spearman. Se evaluó la diferencias entre los cambios de la agudeza visual a los 3, 6 y 12 meses con la presencia o no de las modalidades de imagen (IS/OS, AF, LSRT, DVP) al inicio y a los 3 meses con la prueba no-paramétrica exacta U de Mann-Whitney, debido a que se no se encontró normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. Se comparó la diferencia entre la agudeza visual en la línea base con los 3,6 y 12 meses con la prueba de medidas repetidas o muestras relacionadas con la prueba no paramétrica de Friedman. Se utilizó un modelo de regresión ordinal para seleccionar los factores que se encontraban asociación y predicción de la agudeza visual inicial, a los 3, 6 y 12 meses.

9. Aspectos éticos

Este proyecto fue un estudio retrospectivo. La identidad de cada sujeto al ser recolectado sus datos fue mantenida siempre en estricta confidencialidad y nunca fue divulgada o usada para otros fines. Según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, se considera el estudio sin riesgo para el paciente y se considera que la información recolectada es de carácter confidencial y privado, solo se empleó dicha información con

finés académicos. Los datos obtenidos serán protegidos mediante el mantenimiento de los formatos de recolección de datos bajo acceso seguro.

10. Resultados

10.1 Características línea base

La cohorte de estudio con seguimiento hasta los 12 meses fue conformada por 60 pacientes (60 ojos) con oclusiones venosas, con distribución similar entre las oclusiones venosas de rama y las oclusiones de vena central de la retina . Las edades de los pacientes estuvieron comprendidas entre 37 y los 84 años, el género más frecuente fue el masculino. Los antecedentes sistémicos de los pacientes en orden de frecuencia fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus, y en los oftalmológicos fue el glaucoma. La relación entre el número de paciente fágicos y pseudofágicos fue aproximadamente 2:1. El medicamento más utilizado para la terapia antiangiogénica fue Ranibizumab (Lucentis) seguido de Bevacizumab (Avastin). (Tabla 1)

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de la línea base de los pacientes con oclusiones venosas tratados con terapia antiangiogénica en la Fundación Oftalmológica Nacional, 2010-2012 .

Edad	75 ±11. 0 (68.75 años)
Sexo (Masculino/Femenino)	34/26
HTA	47 (78.3%)
DM	16(26.7%)
Glaucoma	12(20%)
Fágicos	41(68.3%)
Pseudofágicos	19 (31.7%)
OVR/OVC	30/30
No. tratamientos	4.56 (rango 3-10) (5)
Lucentis	56 (93.3%)
Avastin	4(6.7%)
AV	0.988±0.48 (1) (logMAR)
Grosor macular central	388±128.54 (331.5)

10.2 Cambios en la agudeza visual de los pacientes de la línea base y a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento

Al evaluar la agudeza visual (logMAR) en los pacientes, se encontró diferencias estadísticamente significativas entre la línea base y los 3,6 y 12 meses ($p < 0.001$, prueba de Friedman). Mostrando una disminución de la agudeza visual (logMAR) entre la línea base y los 3,6 y 12 meses. Se encontró disminución significativa entre la línea base y los 3 meses ($p < 0.001$), 6 meses ($p < 0.001$) y los 12 meses ($p < 0.001$). No se encontró diferencias significativas entre los 3, 6 y 12 meses ($p > 0.05$) (Tabla 2). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la diferencia en la agudeza visual entre la línea base y los 3, 6 y 12 meses entre las oclusiones de vena central y las rama (Tabla 3)

Tabla 2 Medias descriptivas de la agudeza visual(logMAR) de los pacientes de la línea base y a los 3,6 y 12 meses de tratamiento

		AV inicial	AV 3 meeses	AV 6 meses	AV 12 meses
N	Válidos	60	60	60	60
	Perdidos	0	0	0	0
Media		,988	,7183	,6737	,6853
Mediana		1,000	,6000	,6000	,6000
Moda		,7	,47	,30	,30
Desv. típ.		,4075	,45968	,48213	,48430
Mínimo		,4	,17	,17	,17
Máximo		1,8	1,77	1,77	1,77

AV: Agudeza visual

Tabla 2 Medias descriptivas de la agudeza visual(logMAR) de los grupos de colusión venosa central y de rama, de la línea base y a los 3,6 y 12 meses de tratamiento

Grupos		AV Inicial	AV 3 meses	AV 6 meses	AV 12 meses	dagu3	dagu6	dagu12
Oclusión central	Media	1,233	,9917	,9510	,9580	,2417	,2823	,2753
	Desv. típ.	,3962	,49524	,52933	,53337	,28411	,33342	,34291
	Mediana	1,235	1,0000	1,0000	1,0000	,3000	,3000	,3000
	N	30	30	30	30	30	30	30
Oclusión de rama	Media	,742	,4450	,3963	,4127	,2970	,3457	,3293
	Desv. típ.	,2365	,17336	,18331	,19719	,21143	,25249	,17507
	Mediana	,690	,4700	,3000	,3000	,2600	,3900	,3900
	N	30	30	30	30	30	30	30
Total	Media	,988	,7183	,6737	,6853	,2693	,3140	,3023
	Desv. típ.	,4075	,45968	,48213	,48430	,24985	,29495	,27130
	Mediana	1,000	,6000	,6000	,6000	,3000	,3500	,3100
	N	60	60	60	60	60	60	60

AV: Agudeza visual

10.3 Cambios en las diferentes parámetros de las modalidades de imagen en la tomografía de coherencia óptica macular y la auto fluorescencia

Hubo un disminución significativa del grosor macular central de la línea base 388 ± 128.54 (331.50 micras) comparado con los 3 meses 326 ± 175.24 (269.00 micras) ($p < 0.001$, Test de Wilcoxon).

La línea de unión de los segmento internos y externos de los fotorreceptores (IS/OS) estuvo presente en 7 (11.6%) pacientes y ausente en 53(88.4%) pacientes en la línea base, a los 3 meses estuvo presente en 36 (60%) pacientes y ausente en 24 (40%) pacientes. El desprendimiento de vítreo posterior (DVP) estuvo presente 38 (63.3%) pacientes y ausente en 22 (36.7%) pacientes en la línea base, a los 3 meses estuvo presente en 51(85%) pacientes y ausente 9 (15%) pacientes. La auto fluorescencia (AF) estuvo presente en 1 (1.6%) paciente y ausente en 59 (98.4%) pacientes en la línea base y a los 3 meses estuvo presente 22 (36.6%) pacientes y ausente en 38 (23.4%). pacientes El liquido subretiniano estuvo presente en 31 (51.6%) pacientes y ausente en 29 (48.4%) pacientes, a los 3 meses estuvo presente en 7 (11.6) y ausente en 53 (88.4%) pacientes. No se presento en ningún pacientes isquemia macular al inicio o al los 3 meses.

10.4 Relación entre las diferentes modalidades de imágenes y clínicas con la agudeza visual de los pacientes de la línea base y a los 3,6 y 12 meses de tratamiento

Al evaluar la agudeza visual (logMAR) en los pacientes se encontró una correlación entre la agudeza visual inicial con la agudeza visual a 3 meses, 6 meses y 12 meses ($p < 0.001$) y la agudeza visual a 3 meses con la agudeza visual a los 6 y 12 meses ($p < 0.001$).

Existió una diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de la IS/OS de la línea base con la agudeza visual a los 6 meses ($p = 0.01$) y los 12 meses ($p = 0.03$), y no se encontró diferencia entre los cambios de la agudeza visual a los 3,6 y 12 meses (Tabla 4); y se encontró diferencia significativa entre la presencia de la IS/OS a los 3 meses con la agudeza visual a los 3, 6 y 12 meses (Tabla 5) ($p < 0.001$ Prueba U de Mann-Whitney). No se encontró diferencia significativa entre la presencia del DVP al inicio y la diferencia de la agudeza visual en la línea base, a los 3, 6 y 12 meses. Se encontró diferencia significativa entre la presencia de DVP a los 3 meses y la agudeza visual a los 3 meses ($p = 0.05$) y los 6 meses ($p = 0.04$). Sin embargo no se encontró diferencia significativa con los cambios de agudeza visual entre la línea base, los 3, 6 y 12 meses (Tabla 6). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de líquido subretiniano y autofluorescencia en la línea base y los 3, 6 y 12 meses en la agudeza visual.

Tabla 4 Comparación entre los cambios de la agudeza visual en la línea base, a los 3, 6 y 12 meses con la presencia de la línea de unión de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores en la línea base

IS/OS inicio		dagu3 (p=.578)	dagu6 (p=.862)	Dagu12 (p=.745)	AV inicial (p=.01)	AV 3 meses (p=.058)	AV6 meses (p=.001)	AV 12 meses (p=.03)
Si	Media	,2257	,3057	,2743	,636	,4100	,3300	,3614
	N	7	7	7	7	7	7	7
	Desv. típ.	,12040	,17184	,14397	,2096	,18028	,19339	,18050
No	Mediana	,2200	,3900	,3000	,690	,4700	,3000	,3000
	Media	,2751	,3151	,3060	1,034	,7591	,7191	,7281
	N	53	53	53	53	53	53	53
Total	Desv. típ.	,26243	,30869	,28460	,4055	,47065	,49136	,49636
	Mediana	,3000	,3100	,3100	1,000	,6000	,6000	,6000
	Media	,2693	,3140	,3023	,988	,7183	,6737	,6853
	N	60	60	60	60	60	60	60
	Desv. típ.	,24985	,29495	,27130	,4075	,45968	,48213	,48430
	Mediana	,3000	,3500	,3100	1,000	,6000	,6000	,6000

Tabla 5 Comparación entre los cambios de la agudeza visual en la line base, a los 3, 6 y 12 meses con la presencia de la línea de unión de los segmento externos e internos de los fotorreceptores a los 3 meses

IS/OS 3 meses		dagu3 (p=.008)	dagu6 (p=.001)	dagu12 (p=.004)	AV inicial (p < 0.001)	AV 3 meses (p < 0.001)	AV 6 meses (p < 0.001)	AV 12 meses (p < 0.001)
Si	Media	,3314	,4092	,3731	,798	,4667	,3889	,4250
	N	36	36	36	36	36	36	36
	Desv. típ.	,22498	,23732	,22318	,2990	,26843	,20221	,27446
No	Media	,3000	,3900	,3900	,690	,4700	,3000	,3000
	N	,1763	,1713	,1963	1,272	1,0958	1,1008	1,0758
	Desv. típ.	,26085	,31941	,30567	,3863	,42959	,46554	,47099
Total	Media	,1300	,0000	,1300	1,235	1,0000	1,0000	1,0000
	N	,2693	,3140	,3023	,988	,7183	,6737	,6853
	Desv. típ.	,24985	,29495	,27130	,4075	,45968	,48213	,48430
	Mediana	,3000	,3500	,3100	1,000	,6000	,6000	,6000

Tabla 6 Comparación entre los cambios de la agudeza visual en la line base, a los 3, 6 y 12 meses con la presencia del desprendimiento del vítreo posterior a los 3 meses

DVP 3 meses		dagu3 (p=.819)	dagu6 (p=.884)	dagu12 (p=.661)	AV inicial (p=.02)	AV 3 meses (P=.05)	AV6 meses (p=.04)	AV 12 meses (p=.07)
Si	Media	,2596	,3086	,2873	,941	,6814	,6324	,6537
	N	51	51	51	51	51	51	51
	Desv. típ.	,23393	,28986	,25797	,4056	,45879	,48079	,49420
No	Media	,3000	,3900	,3100	,690	,4700	,3900	,3900
	N	,3244	,3444	,3878	1,252	,9278	,9078	,8644
	Desv. típ.	,33816	,33953	,34237	,3222	,42985	,44390	,40106
Total	Media	,3000	,3000	,3100	1,000	1,0000	1,0000	,6900
	N	,2693	,3140	,3023	,988	,7183	,6737	,6853
	Desv. típ.	,24985	,29495	,27130	,4075	,45968	,48213	,48430
	Mediana	,3000	,3500	,3100	1,000	,6000	,6000	,6000

10.5 Análisis multivariado

En el modelo explicativo de los cambios de la agudeza visual a los 3, 6 y 12 meses con la línea base, se encontró asociación significativa la presencia de IS/OS a los 3 meses con los cambios de la agudeza visual a los 6 meses ($r^2=.232$, $p< 0.001$) y a los 12 meses ($r^2=.506$, $p< 0.001$) (Tabla 7,8,9), en este último también se encontró asociado el género masculino ($r^2=.277$ $p< 0.001$). En el modelo explicativo tomando los valores de la agudeza visual a los 3,6 y 12 meses y como covariable la agudeza visual inicial se encontró asociada significativa en los tres momentos, 3 meses ($r^2=0.697$, $p< 0.001$), 6 meses ($r^2=.745$, $p< 0.001$) y 12 meses y ($r^2=.786$, $p< 0.001$) (Tabla 10,11 y 12), la presencia de la IS/OS a los 3 meses se encontró asociada con la agudeza visual a los 6 y 12 meses, el género masculino también se encontró asociado significativamente con la agudeza visual a los 12 meses. En el modelo explicativo de los cambios de la agudeza visual a los 3, 6 y 12 meses con la línea base, se encontró asociación significativa el presentar oclusión venosa de rama comparada con oclusión central con los cambios de la agudeza visual a los 6 meses ($r^2=.662$, $p=0.04$) (Tabla 13)

Tabla 7 Modelo de regresión para los cambios en la agudeza visual a los 3 meses

		Estimación	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
							Límite superior	Límite inferior
Ubicación	Sexo	,714	,548	1,702	1	,192	-,359	1,787
	Edad	,012	,022	,288	1	,591	-,032	,056
	Avinicial	7,140	1,158	37,985	1	,000	4,869	9,411
	[ISOSinicio=1]	-,068	,851	,006	1	,936	-1,736	1,599
	[ISOSinicio=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[DVPinicio=1]	-,264	,561	,221	1	,638	-1,363	,836
	[DVPinicio=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[Lsubretinico=1]	-,129	,522	,061	1	,806	-1,152	,895
	[Lsubretinico=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.

Tabla 8 Modelo de regresión para los cambios en la agudeza visual a los 6 meses

		Estimación	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
							Límite superior	Límite inferior
Ubicación	Sexo	,559	,527	1,127	1	,288	-,473	1,592
	Edad	,018	,024	,554	1	,457	-,030	,066
	Avinicial	4,986	1,009	24,412	1	,000	3,008	6,963
	[ISOS3meses=1]	-3,494	,819	18,211	1	,000	-5,098	-1,889
	[ISOS3meses=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[DVP3meses=1]	,557	,763	,534	1	,465	-,938	2,052
	[DVP3meses=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[Lsubretifinal=1]	-,532	,826	,414	1	,520	-2,151	1,087
	[Lsubretifinal=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.

Tabla 9 Modelo de regresión para los cambios en la agudeza visual a los 12 meses

		Estimación	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
							Límite superior	Límite inferior
Ubicación	Sexo	1,094	,532	4,237	1	,040	,052	2,136
	Edad	,019	,024	,618	1	,432	-,028	,066
	Avinicial	6,544	1,152	32,276	1	,000	4,286	8,802
	[ISOS3meses=1]	-2,743	,738	13,821	1	,000	-4,188	-1,297
	[ISOS3meses=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[DVP3meses=1]	,480	,755	,404	1	,525	-1,000	1,959
	[DVP3meses=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[Lsubretifinal=1]	,274	,822	,111	1	,739	-1,338	1,886
	[Lsubretifinal=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.

Tabla 10 Modelo de la Agudeza visual a los 3 meses

		Estimación	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
							Límite superior	Límite inferior
Ubicación	Avinicial	6,240	1,627	14,711	1	,000	3,051	9,429
	[ISOSinicio=1]	,045	,477	,009	1	,924	-,890	,981
	[ISOSinicio=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[DVPinicio=1]	,055	,479	,013	1	,909	-,883	,993
	[DVPinicio=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[Lsubretinico=1]	,126	,383	,108	1	,743	-,624	,875
Escala	[Lsubretinico=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[ISOSinicio=1]	-,274	,463	,350	1	,554	-1,182	,634
	[ISOSinicio=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[DVPinicio=1]	-,492	,276	3,174	1	,075	-1,033	,049
	[DVPinicio=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[Lsubretinico=1]	,152	,267	,323	1	,570	-,371	,675
	[Lsubretinico=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.

Tabla 11 Modelo de la Agudeza visual a los 6 meses

		Estimación	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
							Límite inferior	Límite superior
Ubicación	Avinicial	4,952	,992	24,942	1	,000	3,009	6,896
	[ISOS3meses=1]	-3,551	,816	18,959	1	,000	-5,150	-1,953
	[ISOS3meses=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[DVP3meses=1]	,674	,734	,843	1	,359	-,765	2,113
	[DVP3meses=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[Lsubretifinal=1]	-,580	,824	,495	1	,482	-2,194	1,035
	[Lsubretifinal=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.

Tabla 12 Modelo de la Agudeza visual a los 12 meses

		Estimación	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
							Límite inferior	Límite superior
Ubicación	Avinicial	6,294	1,104	32,503	1	,000	4,130	8,458
	[ISOS3meses=1]	-2,910	,740	15,458	1	,000	-4,360	-1,459
	[ISOS3meses=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[DVP3meses=1]	,859	,733	1,375	1	,241	-,577	2,295
	[DVP3meses=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[Lsubretifinal=1]	,215	,816	,070	1	,792	-1,384	1,815
	[Lsubretifinal=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.

Tabla 13 Modelo de la Agudeza visual a los 6 meses entre oclusión venosa de rama y oclusión venosa central

		Estimación	Error típ.	Wald	gl	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
							Límite superior	Límite inferior
Ubicación	Avinicial	4,570	1,028	19,750	1	,000	2,555	6,586
	Edad	,044	,025	3,182	1	,074	-,004	,092
	Sexo	,534	,567	,888	1	,346	-,577	1,645
	[ISOSinicio=1]	-1,983	,995	3,974	1	,046	-3,932	-,033
	[ISOSinicio=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[DVPinicio=1]	,145	,574	,064	1	,801	-,980	1,270
	[DVPinicio=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[Lsubretinico=1]	-,582	,548	1,130	1	,288	-1,656	,491
	[Lsubretinico=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.
	[g=1]	1,322	,671	3,890	1	,049	,008	2,637
	[g=2]	0(a)	.	.	0	.	.	.

11. Discusión

En este estudio se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la línea base, 3, 6 y 12 meses post tratamiento. ($p < 0.001$, prueba de Friedman). En el modelo explicativo de los cambios de la agudeza visual a los 3, 6 y 12 meses con la línea base, se encontró asociación significativa la presencia de IS/OS a los 3 meses con los cambios de la agudeza visual a los 6 meses ($r^2=.232$, $p < 0.001$) y a los 12 meses, en este último también se encontró asociado el género masculino ($r^2=.277$ $p < 0.001$). En el modelo explicativo tomando los valores de la agudeza visual a los 3,6 y 12 meses y como covariable la agudeza visual inicial se encontró asociada significativa en los tres momentos, 3 meses ($r^2=0.697$, $p < 0.001$), 6 meses ($r^2=.745$, $p < 0.001$) y 12 meses y ($r^2=.786$, $p < 0.001$), la presencia de la IS/OS a los 3 meses se encontró asociada con la agudeza visual a los 6 y 12 meses, el género masculino también se encontró asociado significativamente con la agudeza visual a los 12 meses. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los cambios de agudeza visual entre los dos grupos de oclusiones (Oclusión de vena central y oclusión de rama). En los últimos años el uso de la terapia antiangiogénica con ranibizumab y bevacizumab se ha convertido en estándar de tratamiento para los pacientes con oclusiones venosas retinianas.⁴⁵⁻⁵⁷ Después del tratamiento, la resolución del edema macular secundario lleva a una mejoría significativa de la agudeza visual, sin embargo hay algunos pacientes presentan una mala agudeza visual a pesar de la mejoría del edema, por lo tanto el rol a largo plazo de los agentes anti-VEGF en el tratamiento del EMC secundario a oclusiones venosas retinianas así como el de otros factores que intervienen en la agudeza visual final continua en estudio. Con el fin de identificar a los pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento y evitar tratamientos innecesarios en pacientes que no responden a la terapia antiangiogénica, los factores predictivos en la línea base sería deseable. En ese trabajo se analizó el valor pronostico de la agudeza visual inicial, y de las diferentes modalidades de imagen en la angiografía y en la tomografía de coherencia óptica macular (OCT): el grosor macular central (GMC) la presencia o ausencia de la línea de los fotorreceptores (IS/OS), la presencia o ausencia de líquido subretiniano (LSR), autofluorescencia (AF) y el desprendimiento del vítreo posterior (DVP). Todas estas fueron analizadas entre la línea base y a 3 los meses (posterior a la dosis de carga con terapia antiangiogénica) con Ranibizumab y Bevacizumab.

Estudios previos ha reportado que una mala agudeza visual (>0.5 logMAR), se correlaciono con mal pronostico visual final. Buena agudeza visual inicial resultan en buena agudeza visual final, no sólo en el curso natural sino también bajo tratamiento (laser, terapia antiangiogénica o con esteroides) . Glacet-Bernard et al encontró en los pacientes sin tratamiento de OVR la mala agudeza visual inicial y la edad como factor pronostico negativo para la agudeza visual final y para la presencia otras complicaciones como la neovascularización o glaucoma.⁷⁴⁻⁷⁵ Se ha informado en la literatura que las OVR se produce con más frecuencia en hombres⁷⁶ que en pacientes de sexo femenino. En nuestra cohorte tuvo un valor pronóstico el genero masculino para la agudeza visual final.

Recientemente, la integridad de la capa de fotorreceptores subfoveal, especialmente el aspecto exterior, se ha sugerido como un posible factor vital en la función visual. Debido a su alta de resolución y contraste, el OCT ahora nos permite evaluar la línea IS / OS como un sello distintivo de la integridad de los fotorreceptores externos. Murakami ⁷⁷ et al informaron de que en ojos con edema macular resuelto asociado con BRVO, la integridad de la IS/OS se asocia estrechamente con la AV final y Ota ⁷⁸ et al informaron de que la integridad de la capa de fotorreceptores foveal se asocia con la función visual en ojos con edema macular quístico o persistente secundaria a BRVO. Sin embargo esta línea a veces es indetectable durante el evento agudo en OVR,⁷⁹⁻⁸⁰ y es posible que el edema severo en la capa de fotorreceptores durante la fase aguda de la RVO causa perdida de la anatomía a nivel de las células fotorreceptoras. Algunas otras veces la presencia de hemorragia intraretinianas bloquea la reflectividad de esta línea causando la dificultad para identificarla en el OCT. En nuestra cohorte la presencia de IS/OS posterior a la tercera dosis (de carga) con terapia antiangiogénica se relaciono con una mejor agudeza visual a los 3, 6 12 meses. Ota et al ⁷⁹⁻⁸⁰ reportaron que tanto el espesor y la integridad de IS/OS se asocian con una mejor función visual en los paciente a pesar de presentar edema macular cistoide persistente o recurrente en pacientes con OVR, por lo que la integridad de la retina externa en ojos con edema macular puede explicar, al menos en parte, el mantenimiento de la recuperación de la función visual, incluso después de una recurrencia de edema macular durante la enfermedad. El grosor macular en nuestros pacientes tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre el inicio y el 3 mes, lo cual es esperable secundario al tratamiento y ha sido reportado en diferentes estudios ⁵⁶⁻⁵⁷ sin embargo esto no fue asociado

a la agudeza visual final. La prevalencia del aumento del GMC en la línea de base fue muy alta en los pacientes con OVCR o BRVO en los estudios BRAVO y CRUISE , pero al tercer mes , se resolvió en aproximadamente el 50% en cada grupo de ranibizumab, y a los seis meses, se resolvió en casi el 60% de cada grupo, sin embargo esto no fue pronóstico para la agudeza visual a los 6 y 12 meses de tratamiento.⁷⁹ El Líquido Submacular estuvo presente al inicio del estudio en el 57% de los pacientes con OVCR y en el 45% de los pacientes con BRVO, Ranibizumab fue eficaz en la eliminación de líquido subretiniano, y después de 3 inyecciones pocos pacientes tenían solo un residual de líquido. La presencia de LSR al inicio del estudio no tuvo impacto en la agudeza visual final en pacientes tratados con ranibizumab. La rápida eliminación del LSR secundario al tratamiento con ranibizumab puede ayudar a explicar por qué su presencia no tiene valor pronóstico en la agudeza visual final de los pacientes.⁷⁹ En nuestra cohorte el 88.4% de nuestros pacientes presentó ausencia de LSR a los 3 meses y no se obtuvo relación entre la agudeza visual final. Bessho et al propusieron que la auto fluorescencia secundaria al edema macular cistoide puede ser "pseudo" o "relativa" auto fluorescencia debido a estiramiento secundario al edema que puede resultar en un desplazamiento lateral de los pigmentos maculares con una posterior reducción en su densidad. Pece et al informaron de que la AF aumenta a medida que aumenta el espesor macular de manera crónica. Una mayor cantidad de AF en la fóvea y / o en la foveola está significativamente asociada con una mayor GMC, un espesor más pequeño de la capa nuclear externa, un defecto más grande en el IS/OS, y un número mayor de la agudeza visual en logMAR; esto presente en paciente con edema macular diabético crónico.¹⁴ En nuestra cohorte solo 1 paciente presentó AF en la línea base y 22 (36.6%) pacientes a los 3 meses sin encontrarse relación con la agudeza visual final. No se encontró correlación entre el desprendimiento de vítreo posterior y la agudeza visual. Ningún paciente presentó isquemia macular. Las limitaciones de este estudio son su carácter retrospectivo y la variedad de regímenes de tratamiento. No se realizó una diferenciación entre la oclusión venosa de la retina isquémica o no isquémica en este estudio. El grado de isquemia podría tener un impacto en los resultados terapéuticos ⁸⁰, pero a menudo es difícil de determinar debido a las hemorragias intraretinianas extensas al inicio del evento, y luego la conversión de oclusión de la venosa no isquémica a oclusión isquémica puede ocurrir. Un factor limitante de nuestro estudio es el pequeño número de

pacientes en los diferentes grupos de estudio. La presencia de IS/OS a los 3 meses y la agudeza visual inicial tienen una alta capacidad predictora de la agudeza visual a los 6 y 12 meses, el género tiene relación con la agudeza visual final y la oclusión de rama tiene relación con la agudeza visual a 6 meses, en los pacientes tratados con oclusiones venosas tratados con terapia antiangiogénica.

12. Recomendaciones

El haber identificado el factor predictivo de las líneas de unión de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores sobre la agudeza visual a los 6 y 12 meses, se recomienda el uso frecuente de la tomografía de coherencia óptica macular como herramienta desde los estadios iniciales de las oclusiones venosas como modelo predictor y monitoreo de el tratamiento con terapia antiangiogénica en estos pacientes.

13. Bibliografía

1. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 1986;104:34-41.
2. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:486-91.
3. D'Amico DJ, Lit ES, Viola F. Lamina puncture for central retinal vein occlusion: results of a pilot trial. *Arch Ophthalmol* 2006;124:972-977.
4. Osterloh MD, Charles S. Surgical decompression of branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1469-71
5. Opremac EM, Bruce RA. Surgical decompression of branch retinal vein occlusion via arteriovenous crossing sheathotomy: a prospective review of 15 cases. *Retina* 1999;19:1-5
6. Murakami T, Tsujikawa A, Ohta M, et al. Photoreceptor status after resolved macular edema in branch retinal vein occlusion treated with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 2007;143:171-3.
7. Costa RA, Calucci D, Skaf M, et al. Optical coherence tomography 3: automatic delineation of the outer neural retinal boundary and its influence on retinal thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2399-406.
8. Chen TC, Cense B, Miller JW, et al. Histologic correlation of in vivo optical coherence tomography images of the human retina. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1165-8.
9. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, et al. The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3349-54.
10. Eandi CM, Chung JE, Cardillo-Piccolino F, et al. Optical coherence tomography in unilateral resolved central serous chorioretinopathy. *Retina* 2005;25:417-21.
11. Piccolino FC, de la Longrais RR, Ravera G, et al. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005;139:87-99.

12. Hayashi H, Yamashiro K, Tsujikawa A, et al. Association between foveal photoreceptor integrity and visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;148:83–9.
13. Sakamoto A, Nishijima K, Kita M, et al. Association between foveal photoreceptor status and visual acuity after resolution of diabetic macular edema by pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1325–30.
14. Pece A, Isola V, Holz F, et al. Autofluorescence imaging of cystoid macular edema in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2010;224:230–5.
15. Vujosevic S, Casciano M, Pilotto E, et al. Diabetic macular edema: fundus autofluorescence and functional correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:442–8.
16. Shimura M, Yasuda K. Macular ischaemia after intravitreal bevacizumab injection in patients with central retinal vein occlusion and a history of diabetes and vascular disease. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(3):381–3
17. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, et al. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981;79:371–422
18. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(4):493-519
19. Beaumont P, Kang HK. Clinical characteristics of retinal venous occlusions occurring at different sites. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(5):572—80
20. Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occlusion: pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(9):1600-9
21. Chopdar A. Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(1):85—7
22. Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occlusion: pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(9):1600--9
23. Cheung N, Klein R, Wang JJ, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multi ethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4297—302

24. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:133—41
25. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(10):1243—7
26. Cheung N, Klein R, Wang JJ, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(10):4297—302
27. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountain Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(5): 726—32
28. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24(4):493—519
29. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114(5):545 -54
30. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(10):1243—7
31. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(5):692—9
32. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six--month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010; 117(6):1102—12
33. Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(7):998—1000
34. Takahashi K, Muraoka K, Kishi S, et al. Formation of retinochoroidal collaterals in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(1):91—9
35. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, et al. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology.* 1993;100(3):423—8

36. Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1990;109(3):298—302
37. Kumar B, Yu DY, Morgan WH, et al. The distribution of angioarchitectural changes within the vicinity of the arteriovenous crossing in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1998;105(3):424—7
38. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res.* 2008;33:111—31
39. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, et al. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:371—422
40. Funk M, Kriechbaum KF, Prager F, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(3):1025—32
41. Pe'er J, Folberg R, Itin A, et al. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 1998;105(3):412—6
42. Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2009;116(1):87—93
43. Bavbek T, Yenice O, Toygar O. Problems with attempted chorioretinal venous anastomosis by laser for nonischemic CRVO and BRVO. *Ophthalmologica.* 2005;219(5):267—71
44. McBain VA, Forrester JV, Lois N. Fundus autofluorescence in the diagnosis of cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2008;92:946 –9.
45. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997;57(20):4593—9
46. Midgley R, Kerr D. Bevacizumab---current status and future directions. *Ann Oncol.* 2005;16(7):999—1004
47. Kreutzer TC, Alge CS, Wolf AH, et al. Intravitreal bevacizumab for the treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(3):351—5

48. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92(4):518—22
49. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(4):601—6
50. Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer TC, et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina.* 2007;27(8):1004—12
51. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2007;27(4):419—25
52. Stahl A, Agostini H, Hansen LL, et al. Bevacizumab in retinal vein occlusion—results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(10):1429—36
53. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina.* 2007;27(2):141—9
54. Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF. Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):864—71
55. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(4):518—22
56. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six--month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1102—12
57. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1124—33
58. Von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol* 1995;79:407—12.

59. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Göbel AP, et al. Evaluation of autofluorescence imaging with the scanning laser ophthalmoscope and the fundus camera in age-related geographic atrophy. *Am J Ophthalmol* 2008;146:183–92.
60. Spaide RF, Noble K, Morgan A, Freund KB. Vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology* 2006;113:1392–400.
61. Neelam K, O’Gorman N, Nolan J, et al. Macular pigment levels following successful macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1105–8.
62. Beatty S, Boulton M, Henson D, et al. Macular pigment and age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1999;83:867–77.
63. Davies NP, Morland AB. Macular pigments: their characteristics and putative role. *Prog Retin Eye Res* 2004;23:533–59.
64. McBain VA, Forrester JV, Lois N. Fundus autofluorescence in the diagnosis of cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2008;92:946–9.
65. Bessho K, Gomi F, Harino S, et al. Macular autofluorescence in eyes with cystoid macula edema, detected with 488 nm excitation but not with 580 nm-excitation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:729–34.
66. Vujosevic S, Casciano M, Pilotto E, et al. Diabetic macular edema: fundus autofluorescence and functional correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:442–8.
67. Shui YB, Holekamp NM, Kramer BC, et al. The gel state of the vitreous and ascorbate-dependent oxygen consumption: relationship to the etiology of nuclear cataracts. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:1–8.
68. Quiram PA, Leverenz VR, Baker RM, Dang L, Giblin FJ, Trese MT. Microplasmin-induced posterior vitreous detachment affects vitreous oxygen levels. *Retina* 2007;27:1090–1096.
69. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, Zeiler F, Sebag J, Binder S. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 2007;144:741–746.
70. Murakami T, Takagi H, Ohashi H, et al. Role of posterior vitreous detachment induced by intravitreal tissue plasminogen activator in macular edema with central retinal vein occlusion. *Retina* 2007; 27:1031–1037.

71. Correlation of Fundus Autofluorescence With spectral-domain Optical Coherence Tomography and Vision in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2012;119:1056–1065
72. Clinical, Anatomic, and Electrophysiologic Evaluation Following Intravitreal Bevacizumab for Macular Edema in Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;143:601–606
73. Spectral-domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) Patterns and Response to Intravitreal Bevacizumab Therapy in Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;417:2067-8
74. Kondo M, Kondo N, Ito Y, Kachi S, Kikuchi M, Yasuma TR, Ota I, Kensaku M, Terasaki H (2009) Intravitreal injection of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results after 12 months and multiple regression analysis. *Retina* 29:1242–1248
75. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM (1996) Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 103:551–560
76. Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C (1992) Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology* 99:509–514
77. Murakami T, Tsujikawa A, Ohta M, et al. Photoreceptor status after resolved macular edema in branch retinal vein occlusion treated with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:171–173.
78. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Foveal photoreceptor layer in eyes with persistent cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2008;145: 273–280.
79. Heier JS, Campochiaro P A, Y au L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012;119:802–9.
80. Bessho K, Gomi F, Harino S, et al. Macular autofluorescence in eyes with cystoid macula edema, detected with 488 nm- excitation but not with 580 nm-excitation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:729 –34.
81. Lang GE, Handel A (1992) Clinical and fluorescein angiography changes in patients

with central retinal vein occlusion. A unicenter study of 125 patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 201;302–308

82. Ota M, Tsujikawa A, Kita M, et al. Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. *Retina* 2008;28: 1502–1508.
83. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1644–1649.