

**HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS COMO PREDICTORES DEL RESULTADO
FUNCIONAL EN EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIONES VENOSAS
RETINIANAS**

INVESTIGADORES

Shirley Rosenstiehl MD,¹Francisco Rodríguez MD¹, Flor Edith Gómez MD¹

¹Fundación Oftalmológica Nacional. Bogotá, Colombia

ASESOR TEMÁTICO

Francisco Rodríguez MD¹

Oftalmólogo Especialista en Retina y Vítreo

ASESOR METODOLÓGICO

Federico Molina Castaño MD PhD

Universidad CES

EPIDEMIOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD CES

UNIVERSIDAD DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

BOGOTÁ, 30 Septiembre 2016

**HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS COMO PREDICTORES DEL RESULTADO
FUNCIONAL EN EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIONES VENOSAS
RETINIANAS**

Trabajo presentado como requisito de grado en Especialización en Epidemiología
por:

Shirley Margarita Rosenstiehl Colón

Residente Oftalmología
Universidad de Nuestra Señora del Rosario
Fundación Oftalmológica Nacional
Estudiante Especialización en Epidemiología
Universidad CES – Universidad del Rosario
Shirley.rosenstiehl@urosario.edu.co

Especialización Epidemiología
Convenio Universidad CES – Universidad del Rosario

Bogotá, 30 Septiembre 2016

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen 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”.

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	6
ABSTRACT.....	8
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	10
⇒ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
⇒ JUSTIFICACIÓN.....	12
⇒ PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
MARCO TEÓRICO	12
⇒ GENERAL	16
⇒ ESPECÍFICOS.....	16
METODOLOGÍA	17
⇒ ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	17
⇒ TIPO DE ESTUDIO	17
⇒ MÉTODO DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICAR LOS ESTUDIOS (DISEÑO MUESTRAL)	17
⇒ CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	19
○ <i>Criterios de Inclusión</i>	19
○ <i>Criterios de Exclusión</i>	19
⇒ TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	19
○ <i>Calidad de los estudios</i>	20
⇒ EVALUACIÓN DEL RIESGO DEL SESGO	21
⇒ TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	22
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS	36
⇒ ANEXO 1. FORMATO DE SELECCIÓN DE ART 1	36
⇒ ANEXO 2. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA 1, PUBMED	37
⇒ ANEXO 3. BUSQUEDA EMBASE/MEDLINE/COCHRANE	38

INDICE DE TABLAS

TABLE 1. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS.....24

TABLE 2. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.....25

TABLE 3. RESULTADOS26

INDICE DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1. DIAGRAMA DE DE FLUJO (RECOMENDACIÓN DECLARACIÓN PRISMA 2009).....23

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El Edema Macular (EM) es la principal causa de pérdida de agudeza visual en pacientes con Oclusión Venosa Retiniana (OVR); luego del tratamiento, algunos pacientes persisten con mala agudeza visual.

OBJETIVO: Realizar una Revisión Sistemática de la Literatura (RSL), para identificar la evidencia existente sobre factores tomográficos que predicen el resultado visual en pacientes con EM secundario a OVR.

FUENTE DE LA INFORMACIÓN: PUBMED, MEDLINE, EMBASE, LILACS, COCHRANE, literatura gris.

SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS: Ensayos Clínicos Controlados (ECC) y estudios observacionales analíticos.

EXTRACCIÓN Y SÍNTESIS DE LOS DATOS: Dos investigadores seleccionaron los artículos de forma independiente. Se realizó una síntesis cualitativa de la información siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2009.

MEDIDAS Y DESENLACE PRINCIPAL: Grosor Retiniano Central (GRC), integridad de Banda Elipsoide e Integridad de Membrana Limitante Externa (MLE), determinados por SD OCT. El desenlace principal es la Agudeza Visual Mejor Corregida (AVMC) a los 6, 12, 18 y/o 24 meses.

RESULTADOS: Se identificaron 872 abstract y se incluyeron 8 artículos en el análisis cualitativo. Seis estudios evaluaron el GRC sin encontrar asociación con resultado visual final. Solo 2 estudios evaluaron y encontraron asociación estadísticamente significativa de la integridad de la MLE con el desenlace visual, Kang, H 2012 (r^2 0,51 p 0,000), Rodriguez, F 2014 ($p < 0,001$). La integridad de la BE fue asociada a pronóstico visual en 4 de 5 estudios que evaluaron esta variable, con resultados estadísticamente significativos. La AVMC de base también se asoció con desenlace visual en 4 de 5 estudios que la evaluaron. El mejor modelo que

predice el resultado funcional según el estudio de Kang, H 2012 fue: Integridad de MLE, integridad de BE y AVMC de base (R^2 0,671 p 0,000), a los 12 meses de seguimiento.

CONCLUSION: La evidencia actual sugiere que la integridad de la BE y la MLE son predictores del resultados funcional en pacientes con EM secundario a OVR después de 6 o mas meses de seguimiento. Es necesario la realización de estudios controlados para llegar a resultados mas concluyentes.

PALABRAS CLAVE: Edema macular, Oclusión Venosa Retiniana, antiangiogénicos, terapia intravítrea, Ranibizumab, Bevacizumab, Tomografía de Coherencia Optica, Agudeza visual.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Macular Edema (ME) is the leading cause of visual acuity loss in patients with retinal vein occlusion (RVO); after treatment, some patients persist with poor visual acuity.

OBJECTIVE: To conduct a Systematic Literature Review (SLR) to identify the evidence on tomographic factors that predict visual outcome in patients with ME with a secondary RVO.

SOURCES OF INFORMATION: PUBMED, MEDLINE, EMBASE, LILACS, COCHRANE and gray literature.

STUDY SELECTION: Controlled Clinical Trials (CCTs) and analytical observational studies.

EXTRACTION AND DATA SYNTHESIS: Two researchers selected articles independently. A qualitative synthesis of information was made following PRISMA guidelines

MEASURES AND MAIN OUTCOME: Central Retinal Thickness (CRT), Ellipsoid Zone (EZ) integrity and External Limiting Layer (ELL) Integrity, by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD OCT). The main outcome is the Best Corrected Visual Acuity (BCVA) at 6, 12, 18 and / or 24 months.

RESULTS: It were identified 872 abstract and 8 articles were included in the qualitative analysis. Six studies assessed the GRC without finding association with final visual outcome. Only 2 studies evaluated and found statistically significant association of the integrity of the ELL with the visual outcome, Kang, H 2012 (r^2 0.51 p 0.000), Rodriguez, F 2014 (p <0.001). The integrity of the EZ was associated with visual prognosis in 4 of 5 studies evaluating this variable, with statistically significant results. BCVA baseline was also associated with visual outcome in 4 of 5 of the evaluated studies. The best model that predicts functional outcome according to the study of Kang, H 2012 was: ELL Integrity, EZ integrity and BCVA baseline (R^2 0.671

p 0.000) after 12 months follow up.

CONCLUSION: Current evidence suggests that the integrity of the EZ and ELL are predictors of functional outcomes in ME patients secondary to RVO after 6 months or more of follow-up. Conducting controlled studies is needed to reach more conclusive results

KEY WORDS: Macular Edema, Retinal Vein Occlusion, intravitreal Injections, angiogenesis inhibitors, Ranibizumab, Bevacizumab, Tomography, Optical Coherence, Visual Acuity, Treatment Outcome, Vision Disorders.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

⇒ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las Oclusiones venosas retinianas (OVR) son la segunda causa más común de enfermedad vascular retiniana luego de la retinopatía diabética, y es considerada una importante causa de pérdida visual en personas mayores de 50 años(1). El edema macular (EM) es la complicación más frecuente de las OVR y la principal causa de disminución de la agudeza visual (AV) (2,3). La incidencia de OVR en la población general es de 0,7 % para pacientes entre 49 - 60 años y de 4,6 % después de los 80 años de edad sin diferencias entre género (1)

Para realizar el diagnóstico y seguimiento del EM, actualmente se cuenta con la Tomografía Óptica Coherente (OCT por sus siglas en ingles), que es una herramienta no invasiva y segura que nos permite generar una imagen detallada de la retina(4,5). Esta propiedad contribuye a entender las características estructurales de diferentes enfermedades maculares (6,7).

Estudios han demostrado la eficacia del tratamiento del EM secundario a OVR con aplicación intravítrea de agentes anti- Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (anti-VEFG, por sus siglas en ingles), conocidos como antiangiogénicos y de aplicación intravítrea, considerándose actualmente como un tratamiento seguro, eficaz y poco invasivo (8,9). La aplicación de este medicamento se realiza, iniciando con una dosis de carga (una inyección mensual por 3 meses) y luego se continua teniendo en cuenta el resultado de OCT de control, bajo diferentes regímenes de tratamiento: Mensual, Bimensual, PRN(pro renata), Tratar y extender(10). El efecto deseado de las inyecciones intravítreas, es la resolución del EM con consiguiente recuperación de la AV.

En la práctica clínica, se ha observado que algunos pacientes tratados con antiangiogénicos intravítreos, luego de un año de tratamiento y con mejoría e incluso, resolución completa del EM visualizado por OCT, persisten con mala AV,

por lo que se considera que el grosor retiniano central (aumentado cuando hay EM) solo es uno de los factores que afecta de forma importante la función visual(3,11).

En la búsqueda de respuestas a esta problemática algunos autores han reportado cambios en la microestructura de la retina, determinado por OCT, que pueden estar asociados con mal pronóstico visual; dentro de ellos, son de resaltar presencia, o no, de líquido subretiniano, hemorragia sub-retiniana, edema macular cistoide, integridad de banda elipsoide y/o membrana limitante externa. (12–18).

Este estudio pretende resumir la mayor evidencia posible, sobre hallazgos retinianos, que se puedan identificar en OCT, como asociados a pobre o ninguna recuperación de la Agudeza Visual en pacientes con EM secundario OVR y de esta manera aportar información que puede ser relevante para la toma de decisiones con respecto al seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

⇒ **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles hallazgos por OCT predicen el resultado funcional en pacientes con edema macular secundario a Oclusiones Venosas Retinianas entre los 6 y 24 meses de seguimiento posterior al tratamiento con antiangiogénicos intravítreos ?

⇒ JUSTIFICACIÓN

La discapacidad visual genera dependencia y restricciones para el desempeño de la vida diaria, además de representar una carga socioeconómica para el país e incluso, puede interferir en el progreso de países en vía de desarrollo; el EM secundario a OVR es una importante causa de discapacidad visual a nivel mundial.

Este estudio aporta al conocimiento científico, generando información que permite entender mejor la evolución de los pacientes con esta patología y de esta manera aportar información que ayude toma de decisiones y mejoramiento de estrategias de seguimiento y tratamiento de pacientes que tengan un alto riesgo de no mejoría de su función visual.

Las acciones encaminadas en disminuir la discapacidad visual, impactan de manera positiva en el bienestar de las familias, sociedad y la productibilidad de las personas para el país.

MARCO TEÓRICO

Las oclusiones venosas retinianas (RVO) son consideradas la segunda causa más común de enfermedad vascular retiniana luego de la retinopatía diabética, y es considerada una importante causa de discapacidad visual (1). Se caracteriza por congestión y dilatación de las venas de la retina con hemorragias intra-retinianas secundarias, isquemia y edema retiniano (19). Dependiendo el sitio de oclusión vascular pueden clasificarse en oclusiones de vena central de retina (OVCR), oclusión venosa de rama retiniana (OVRR) y oclusión venosa hemi-retiniana (OVRHC), cuya fisiopatología, es idéntica a las OVCR, con la diferencia de que una o dos de las venas hemi-retinianas pueden ser ocluidas. En todas las presentaciones, la principal causa de pérdida de la agudeza visual es el Edema Macular. (20–23)

La incidencia general de las oclusiones venosas es de 0,7 % para pacientes entre 49 - 60 años y de 4,6 % después de los 80 años de edad sin diferencias entre género. Un meta- análisis realizado por Rogers, S et al, afirma que las oclusiones venosas de rama son mas frecuentes, con una prevalencia de 0,44 %. (1)

La fisiopatogenia de las oclusiones venosas retinianas incluye la obstrucción venosa por la formación de coágulo, o por compresión de la pared externa del vaso retiniano (19) La formación del trombo cerca de la lámina cribosa, ocluye la vena central de la retina e impide el drenaje vascular, que interrumpe el flujo de sangre y crea un ambiente ocular isquémica. La hipoxia es regulada por el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en ingles), que es una citoquina pro-angiogénica producida en las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR), los astrocitos, las células de Müller y células endoteliales vasculares, ocasionando aumento de la permeabilidad de los vasos y consecuente Edema Macular y en algunos casos Neovascularización (formación de nuevos vasos incompetentes) (9).

Los principales factores de riesgo descritos para Oclusiones Venosas Retinianas son sistémicos como historia de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y locales como el glaucoma de ángulo abierto (1)

Debido a que el edema macular en pacientes con OVR esta relacionado estrechamente con los niveles de VEGF en el vítreo, Inhibir VEGF (Terapia antiangiogénica intravítrea) corresponde a una terapéutica razonable (21). Los agentes anti-VEFG son un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado. Teniendo en cuenta que diversos estudios clínicos han demostrado los efectos beneficioso de la inyección intravítrea de anti-VEFG en el edema macular en pacientes con OVR(7), la inhibición de VEGF por inyección intravítrea se ha convertido en una alternativa de tratamiento eficaz para el edema macular secundario a OVR(24,25), sin embargo, está en estudio los factores previos al tratamiento que puedan asociarse a el resultado visual después del manejo con anti-VEFG intravítrea (7,21,26). Otra opción terapéutica, pero con mayor asociación de

efectos adversos, es la aplicación intravítrea de esteroides; estudios han mostrado eficacia y seguridad en el manejo del edema macular secundario a OVR(27–29).

Para caracterizar esta patología, realizar diagnóstico, determinar tratamiento y hacer seguimiento del mismo hay varias herramientas de estudio: la Angiografía con fluoresceína evalúa áreas de isquemia, extensión de edema macular y zonas de desprendimiento de la retina; el OCT sirve para medir cuantitativamente el grosor retiniano y es el mejor método para detectar edema macular y desprendimiento seroso del neuroepitelio así como, para seguimiento del efecto de diversos tratamientos (30,31)

El reciente desarrollo de OCT de alta resolución permite no solo medir el grosor macular si no también el análisis cuantitativo de las diferentes capas de la retina (5); en los tomógrafos de alta resolución, la retina externa se presenta como cuatro líneas hiperrefringentes, paralelas, separadas por líneas de refléctancia media; la línea más interna, la menos evidente en la representación tomográfica, correspondería a la membrana limitante externa (MLE). La siguiente línea es a la que nos referimos como la línea de unión de segmentos internos y externos (IS-OS) de los fotorreceptores o elipsoide, y la cuarta línea corresponde a invaginaciones que recubren el segmento externo del cono que hace contacto con el epitelio pigmentario de la retina (EPR) (13). La banda elipsoide corresponde a la unión de los segmentos internos y los segmentos externos de los fotorreceptores. Los elipsoides están repletos de mitocondrias, son estructuras membranosas, que en el cono adoptan una disposición especial, con una morfología más fina y alargada. Su importancia en el análisis de la OCT es importante debido a que una pérdida de las mitocondrias determina la muerte de los fotorreceptores. (12,13)

Se han descrito estudios que asocian los hallazgos encontrados en el OCT con pronóstico visual. Jaulin, A et al, describe que la tercera línea de alta reflectividad en el área parafoveal por OCT, que representa la unión de los segmentos internos con los segmentos externos (IS/OS) de los fotorreceptores, es significativo para el pronóstico visual (1). Otros estudios apoyan esta asociación concluyendo que la

integridad de la banda IS/OS determina el pronóstico funcional visual antes y posterior al tratamiento (8,12,27). En el estudio SCORE, el OCT inicial mostró que la unión IS/OS estuvo ausente en el 71% y anormal en el 29% previo al tratamiento, y la integridad de la unión IS/OS se asoció significativamente con el grosor central, mas no con la AV. En el mes 12 de seguimiento, posterior al tratamiento; la unión IS/OS estuvo ausente en 43%, anormal en 28% y normal en 28% y la unión IS/OS ausente o anormal se asoció significativamente con un mayor grosor central y peor AV (32,33). Murakami reportó que la presencia de espacios quísticos foveales asociados a desprendimiento de retina seroso al inicio y durante el seguimiento, es factor predictivo y se asocia a peor agudeza visual final y sugiere que existen nuevos mecanismos patológicos determinados por OCT que determinan la función visual independiente de la agudeza visual inicial (30). La presencia de hemorragia sub-retiniana (HSR) foveal se correlaciona con pobre agudeza visual final según los hallazgos de Muroaka, encontrándose zonas dañadas en la capa de fotorreceptores a nivel foveal significativamente mayor en el grupo con HSR foveal que en los que no presentan HSR (6).

OBJETIVOS.

⇒ General

- Determinar que hallazgos en OCT predicen el resultado funcional entre los 6 y 24 meses, posterior al tratamiento con antiangiogénicos intravítreos, en pacientes con edema macular secundario a Oclusiones Venosas Retinianas.

⇒ Específicos

- Caracterizar el estado funcional basal de los pacientes incluidos en los estudios.
- Describir el resultado funcional de los pacientes incluidos en los estudios.
- Explorar si el Grosor Retiniano Central y la integridad de la Banda Elipsoide y la integridad Membrana Limitante externa medidas con OCT son un factor predictor del resultado funcional entre los 6 y 24 meses de seguimiento posterior al tratamiento, en pacientes con Edema Macular secundario a Oclusiones Venosas Retinianas.

METODOLOGÍA

⇒ Enfoque metodológico de la investigación

Se realizó un enfoque metodológico cualitativo para lo cual se llevo a cabo una búsqueda sistemática de la literatura, seleccionando estudios observacionales analíticos y ensayos clínicos controlados que analizaron los hallazgos observados en OCT y agudeza visual mejor corregida de base, como predictores de desenlace visual, entre los 6 y 24 meses posterior al inicio del tratamiento en pacientes con EM secundario a OVR.

⇒ Tipo de estudio

Revisión Sistemática de la Literatura.

○ Estrategia PECOS:

P: Pacientes con Edema Macular secundario a Oclusiones Venosas Retinianas que recibieron tratamiento con antiangiogénicos intravítreos.

E: Presencia de hallazgos en SD-OCT anormales: Grosor retiniano central aumentado, alteración o ausencia de Membrana Limitante Externa y/o Banda Elipsoide.

C: Hallazgos normales en SD-OCT

O: Resultado funcional final: Agudeza Visual Mejor Corregida 6 a 24 meses posterior al tratamiento con antiangiogénico intravítreo.

S: Estudios analíticos y ensayos clínicos controlados.

⇒ Método de búsqueda para identificar los estudios (Diseño muestral)

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura entre Marzo y Mayo de 2016 (última búsqueda 15 Mayo 2016), en las bases de datos PUBMED, EMBASE, LILACS, COCHRANE (Cochrane Central Register of Controlled Trials- CENTRAL). Se planeó incluir ensayos clínicos controlados y estudios observacionales analíticos

que cumplieran con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, estudios publicados en los últimos 10 años, teniendo en cuenta que el OCT es una herramienta diagnóstica y de seguimiento de reciente inclusión en oftalmología. No se identificó ningún ensayo clínico que cumpliera con los criterios de inclusión por lo cual en los resultados solo se describen estudios observacionales analíticos. No se tuvo restricción de idioma y se realizó una búsqueda manual en literatura gris en la cual se consulto con expertos, se revisó los resúmenes de los congresos Panamericanos de Oftalmología de los últimos 2 años, consulta en Google académico y OpenGrey.

Se utilizó para la búsqueda los siguientes términos estandarizados:

Términos Mesh: macular edema, retinal vein occlusion, intravitreal injections, angiogenesis inhibitors, ranibizumab, Bevacizumab, Tomography, Optical Coherence, Visual Acuity, Treatment Outcome, Vision Disorders; con los respectivos términos Decs en español para la búsqueda en LILACS.

Luego de la identificación de los términos Mesh, estos fueron organizados teniendo en cuenta la estrategia PECOS, como se muestra en el anexo 2. Cada término de cada columna fue enlazado con el término “or”, el resultado final de esta búsqueda se documentó y quedó grabado (en historial de búsqueda) para luego ser enlazado con el resultado final del resto de las columnas con el término “and”. Al final se aplicó filtros como: estudios publicados en los últimos 10 años, estudios en humanos y teniendo en cuenta que un gran porcentaje de estudios tenían en cuenta Edema Macular Cistoide, que no es de interés para este trabajo, se decidió aplicar al final el filtro “NOT Edema Macular Cistoide” y así mejorar la especificidad de la búsqueda sin disminuir la sensibilidad de la misma.

⇒ **Criterios de inclusión y Exclusión**

○ **Criterios de Inclusión**

- Ensayos clínicos controlados y/o estudios observacionales analíticos que tengan en cuenta el grosor retiniano central y/o la integridad de la zona elipsoide y/o membrana limitante externa y/o la agudeza visual basal como predictor del resultado visual en pacientes con edema macular secundario a oclusiones venosas tratados con Inyección intravítrea de antiangiogénicos.
- Estudios con sujetos con diagnóstico de edema macular secundario a Oclusiones Venosas Retinianas incluyendo Oclusión de Vena Central de la Retina, Oclusión Venosa de Rama Retiniana u Oclusión Hemicentral de Retina.
- Estudios que utilicen OCT como herramienta diagnóstica y de seguimiento.
- Estudios que reporten Agudeza Visual Mejor Corregida como desenlace final.

○ **Criterios de Exclusión**

- Estudios en animales.

⇒ **Selección de la Información**

Dos miembros del equipo de revisión seleccionaron los estudios según los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos. La selección inicial fue por grupos de 10 artículos por medio de título, abstracto o artículo completo según fue necesario. La información fue consignada en un formato establecido para dicho fin (ver anexo 1) y fueron seleccionadas por cada investigador por separado. En cada grupo de 10 artículos, se confrontaron los criterios de selección de los mismos por los dos

investigadores. Las discrepancias fueron resueltas por un tercer investigador experto en el tema (investigador principal).

⇒ **Extracción de los datos**

Un solo integrante del equipo se encargó del manejo y extracción de la información a una base de datos de Microsoft Excel 2011 (versión 14.5.2), teniendo en cuenta los siguientes datos: métodos, que correspondieron a los tipos de estudios realizados; participantes: se consideró la población de estudio y el tamaño de la muestra; exposición: se tuvo en cuenta el tipo de exposición si correspondía a factores personales, nutricionales y ocupacionales y el desenlace evaluado y su medición.

○ **Calidad de los estudios**

La calidad metodológica de los estudios observacionales fué determinada teniendo en cuenta la guía STROBE (34) donde se evaluaron los siguientes aspectos: criterios de elegibilidad de los participantes, la definición de las variables de desenlace y de exposición, la medición de la variable de desenlace, el control de sesgos, el manejo de confusión, el cálculo del tamaño muestral y el seguimiento si se trataban de estudios de cohorte o longitudinales. Luego de la aplicación de la evaluación los artículos se clasificaron en tres categorías: buena calidad cuando cumplan con todos los criterios evaluados y presentan una información clara de estos, calidad media cuando presenten un cumplimiento entre el 70 al 50% de los criterios evaluados y calidad baja cuando el cumplimiento de los criterios de evaluación sean menor del 50%.

La calidad de los estudios fue evaluada por consenso entre los 3 investigadores: Primero cada investigador por separado evaluó los estudios siguiendo las recomendaciones de la guía STROBE (34) y asignó un puntaje (buena, media o baja

calidad) que luego fue discutido en consenso con los otros 2 investigadores, llegando a un acuerdo y un puntaje final como se muestra en la tabla 1.

El análisis cualitativo de los datos se realizó por los 3 investigadores por medio de reuniones programadas para dicho fin.

⇒ **Evaluación del riesgo del sesgo**

Para evitar el sesgo de selección, se realizó búsqueda de literatura publicada y no publicada

Para evitar el sesgo de información, se evaluó la calidad de los estudios por los 3 investigadores de forma independiente, luego en consenso se tomara la decisión final de los estudios que serán incluidos en el análisis estadístico.

La base de datos fue manipulada por un solo investigador, realizando controles: cada vez que la base de datos fue modificada se seleccionaron dos estudios al azar y se verificó la información.

Este trabajo se atiene a la declaración de los elementos de Información preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA).

⇒ **Técnicas de Procesamiento y Análisis de los Datos**

Los datos fueron analizados desde Abril de 2016 hasta Junio de 2016.

Mediante un diagrama de árbol se organizó como se realizó la selección de los estudios a incluir en el análisis cualitativo (ver figura 1).

Se sintetizó la información en tablas que presentan las características de los estudios, pacientes, exposiciones y desenlaces; adicional se presentó la evaluación de la calidad de los estudios.

Se evaluó la heterogeneidad de los estudios, teniendo en cuenta este resultado se determinó la posibilidad de realizar un meta-análisis; esta evaluación se realizó de manera cualitativa valorando los diferentes desenlaces y los factores pronósticos asociados a estos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La ejecución de este proyecto de investigación tiene en consideración las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud que dictan el Código de Núremberg (1947), la Declaración de Helsinki (1964), el Informe Belmont (1979) y la Resolución 8430 de 1993 (35) que en su artículo 11 cita: “Para efectos de este reglamento esta investigación se clasifica en la siguiente categoría: a) Investigación sin riesgo.

RESULTADOS

Luego de correr la búsqueda en las diferentes bases de datos (ver anexo 2 y 3) se obtiene un total de 872 abstract, 170 duplicados y 674 sin relevancia en título o lectura de abstract; de los 18 abstract restantes, se realiza lectura completa del artículo descartando 16, debido a que no cumplían con los criterios de inclusión. Se incluyen en el análisis cualitativo 8 artículos.

No se encontró en la búsqueda ningún ensayo clínico controlado. La revisión de la literatura gris no arrojó información que cumpliera con los criterios pre especificados (ver metodología)

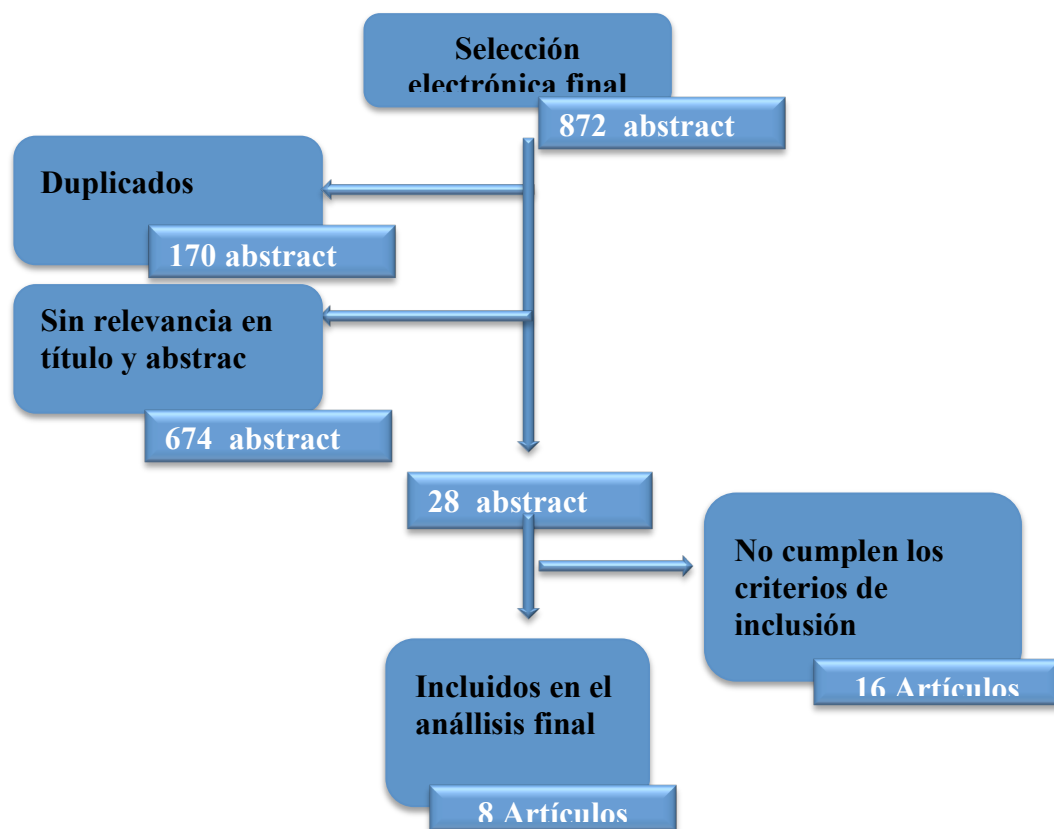


Ilustración 1. Diagrama de de flujo (Recomendación declaración PRISMA 2009)

Todos los estudios incluidos en el análisis cualitativo tenían un diseño de estudio de cohorte, la mayoría (75%) con fuente de análisis secundaria. El promedio de edad de los pacientes incluidos en los estudios fue de 63,6 años (rango 62-75 años), la proporción entre sexo F/M fue similar en todos los estudios, sin evidenciar una predominancia por alguno de los dos sexos. El estudio de Kang 2014 (36) fue el que tuvo el numero de muestra mas grande con un total de 97 ojos incluidos en el análisis estadístico; el promedio de la muestra entre todos los estudios fue de 53,2 ojos (rango 31-97 ojos). El tiempo de seguimiento promedio fue de 10,7 meses (rango 6-18 meses); Ningún estudio realizó seguimiento a los 24 meses. La tabla 1 muestra el resumen de los artículos, incluyendo autores, tipo de estudio, población, datos demográficos y seguimiento.

Table 1. Resumen de los estudios.

AUTOR, AÑO, PAIS	TIPO DE ESTUDIO	TEMPORALIDAD	TAMAÑO DE LA MUESTRA (# ojos)	PROMEDIO DE EDAD (años)	SEXO F/M	SEGUIMIENTO (Meses)
Hoeh, A 2010, Alemania (37)	Cohorte	Retrospectivo	65	70±7 - 66±12	15/17	14
Shin, H 2011, Korea (38)	Cohorte	Retrospectivo	31	62.3 ± 13.7	17/14	12
Zhang, H 2011, China (39)	Cohorte	Prospectivo	45	62.3 (42–78)	25/20	18
Kang, H 2012, Korea (40)	Cohorte	Retrospectivo	59	59.44±10.79	32/27	12
Yunoki,T 2012, Japón (41)	Cohorte	Retrospectivo	37	66.5 ± 15.0	22/15	6
Moon, C. 2013, Korea (42)	Cohorte	Prospectivo	32	56.38 ± 10.24	15/17	6
Kang, J 2014, Korea (36)	Cohorte	Retrospectivo	97	57.59±11.35	51/46	6
Rodriguez, F 2014, Colombia (43)	Cohorte	Retrospectivo	60	75 ± 11	26/34	12
F: femenino M: Masculino						

Se evaluó la calidad de los estudios teniendo en cuenta la guía de STROBE (34) para estudios observacionales; todos los estudios fueron clasificados como de calidad media con un porcentaje de cumplimiento de los parámetros evaluados del 66,6%. La descripción de los ítems evaluados y el resultado para cada uno de los estudio se encuentra consignado en la tabla 2.

Table 2. Calidad de los estudios.

Autor, año	Elegibilidad participantes	Variables	Medición variables	Control sesgos	Muestra	Seguimiento	Cumplimiento	Calificación
Moon, C. 2013	✓	✓	✓	✗	✗	✓	66,60%	MEDIA
Kang, H 2012	✓	✓	✓	✗	✗	✓	66,60%	MEDIA
Shin, H 2011	✓	✓	✓	✗	✗	✓	66,60%	MEDIA
Hoeh, A 2010	✓	✓	✓	✗	✗	✓	66,60%	MEDIA
Kang, J 2014.	✓	✓	✓	✗	✗	✓	66,60%	MEDIA
Yunoki,T 2012	✓	✓	✓	✗	✗	✓	66,60%	MEDIA
Zhang, H. 2011	✓	✓	✓	✗	✗	✓	66,60%	MEDIA
Rodriguez, F 2014	✓	✓	✓	✗	✗	✓	66,60%	MEDIA

Elegibilidad de los participantes: describe criterios claros de elegibilidad de los pacientes
 Variables: definición de las variables de desenlace y exposición
 Medición de variables: adecuada medición de la variable de desenlace
 Control de sesgos: describe control de sesgos/manejo de confusión
 Muestra: calculo del tamaño muestral
 Seguimiento: describe métodos de seguimiento

Seis estudios incluyeron en el modelo de análisis estadístico, el GRC previo al tratamiento, como variable independiente; ninguno encontró una asociación estadísticamente significativa con el desenlace visual (ver table 3).

Solo 2 estudios tuvieron en cuenta la integridad de la MLE como predictores del resultado funcional final. En el estudio de Kang (36), esta variable fué el mejor predictor individual del resultado visual (r^2 0,514 p 0,000). Los dos estudios que tuvieron en cuenta esta variable, encontraron asociación estadísticamente significativa con el desenlace visual (ver tabla 3)

La Banda Elipsoide fué asociada en 5 estudios, la mayor parte de estos, muestra que la integridad de esta banda, es un hallazgo tomográfica que predice bien la agudeza visual después de 6 meses posterior al tratamiento, como se muestra en la tabla 3. En contraste el estudio de Yunoki,T 2012 (41) no encuentra asociación estadísticamente significativa $r = 0.07468$, $p = 0.7468$.

La AVMC de base fue asociada con resultado visual en 5 estudios, de los cuales 4 (80%) mostraron que esta variable explica en un gran porcentaje el resultado visual posterior al tratamiento, los resultados se describen en la tabla 3. A diferencia del resultado anterior, el estudio de Zhang, H. 2011 (39) no muestra asociación $r = -0.1$ $p = 0.21$.

El estudio de Kang H 2012 (40) muestra que el modelo que mejor explica (67%) el desenlace visual final es la integridad de la banda elipsoide, integridad MLE y la agudeza visual de base ($r^2 = 0,671$ $p = 0,000$).

Table 3. Resultados

Autor, año	n(ojos)	Seguimiento	GRC /AVMC final	Integridad MLE/AVMC final	Banda Elipsoide/AVMC final	AVMC basal/AVMC final
Hoeh, A 2010	65	14	OVCR $r=0.41$; $p=0.018$. OVRR $r=0.32$; $p=0.071$	-	-	-
Shin, H 2011	31	12	-	-	$r = 0,530$, $p = 0,031$	-
Zhang, H. 2011	45	18	$r = 0.22$; $P = 0.12$	-	-	$r = -0.1$; $P = 0.21$
Kang, H 2012	59	12	NA	$R^2 = 0,514$ $p = 0,000$. $B = 0.375$, $p = 0.006$	$B = 0,641$ $p = 0,000$	$B = 0.341$, $p = 0.013$

Yunoki, T 2012	37	6	NA	-	r = 0.07468, P = 0.7468	r = 0.694, P = 0.002
Moon, C. 2013	32	6	R ² = 0.304 (+)	-	-	R ² = 0.606 P = 0,001
Kang, J 2014.	97	6	R = -0.008 , p = 0.942	-	r = 0.504, p = 0.001	p < 0,001
Rodriguez, F 2014	60	12	-	r ² = 0,371, p < 0,001	r ² = 0,371, p < 0,001	r ² = 0,327, p < 0,001
GRC: grosor retiniano central AVMC: Agudeza Visual Mejor Corregida MLE: Membrana Limitante Externa OVC: Oclusión de Vena Central de Retina OVR: Oclusión Venosa de Rama Retiniana						

DISCUSIÓN

Este estudio resume la evidencia actual encontrada, producto de una revisión Sistemática de la Literatura; sobre hallazgos retinianos, que se pueden identificar en OCT y que pueden estar asociados a pobre o ninguna recuperación funcional en pacientes con EM secundario OVR; aportando información que ayude a la toma de decisiones con respecto a seguimiento y manejo de estos pacientes.

El GRC fue analizado por 6 estudios con diferentes periodos de seguimientos: 6, 12 y 18 meses sin encontrar una asociación estadísticamente significativa con el resultado de AVMC posterior al tratamiento. Este resultado es coherente con la experiencia en la práctica clínica, teniendo en cuenta que una buena proporción de pacientes con EM secundario a OVR, persisten con mala agudeza visual a pesar de una disminución significativa del GRC previo, incluso con resolución completa del Edema Macular.

La integridad de la MLE fue tomada en cuenta como factor pronóstico de resultado visual en solo dos estudios de los 10 estudios incluidos en esta revisión: el estudio de Kang, H 2012 (40) y el estudio Rodríguez F 2014 (43) con un número de participantes similares, 59 y 60 respectivamente. Estos coinciden en que la no integridad de esta membrana por OCT, influye en el resultado funcional visual después de 12 meses de tratamiento con anti angiogénico intravítreo. La mayoría de los estudios (4/5) que evaluaron la integridad de la Banda Elipsoide en OCT, encontraron que tener presente e íntegra esta banda hiperreflectiva se asociaba a una mejoría estadísticamente significativa de la Agudeza Visual Mejor Corregida al final del tratamiento; dentro de estos estudios se encuentra el estudio de Shin 2011 (38) que fue el estudio con menor número de muestra (31 ojos) y el estudio de Kang 2014 (36) que fue el estudio con mayor número de muestra (97), por lo cual se considera que este resultado puede ser confiable. Esta asociación es plausible biológicamente y puede ser explicada teniendo en cuenta que esta banda hiperreflectiva corresponde a la unión de los segmentos internos con los segmentos externos (IS/OS) de los fotorreceptores, muy necesarios para la adecuada conducción del impulso visual (1)

La AVMC basal ha sido asociada por algunos estudios como un factor que influye en el resultado visual posterior al tratamiento y por esto, a pesar de ser una variable basal funcional (no tomográfica), fue descrita y tomada en cuenta en el análisis cualitativo de este estudio; la mayoría de los estudios que la evaluaron, coinciden en que una mejor Agudeza Visual basal se asocia con una mejor Agudeza Visual después de 6 meses de tratamiento, y esta asociación fue estadísticamente significativa.

Al parecer la integridad de la Banda Elipsoide, MLE y Agudeza Visual de base, en conjunto, explican mejor el resultado funcional visual. Según el estudio de Kang H 2012 (36); este, fue el modelo que mejor explicó el resultado visual después de 12 meses de seguimiento con un porcentaje importante del 67% y un resultado estadísticamente significativo.

No se encontró en esta revisión estudios controlados, dirigidos a asociar factores determinantes de pronóstico visual, en pacientes con Edema Macular Secundario a Oclusiones Venosas Retinianas. Esta revisión permite resumir la evidencia actual

con respecto al tema, encontrando que la mayoría de los estudios coinciden en que hallazgos funcionales como Agudeza Visual basal y hallazgos observados en OCT como la integridad de la Banda Elipsoide y la Membrana Limitante Externa son predictores de la Agudeza Visual después de 6 meses de tratamiento, lo cual es plausible biológicamente, teniendo en cuenta la importancia y el aporte de las microestructuras retinianas, que se encuentran en estas bandas hiperreflectivas, para la adecuada conducción del estímulo visual.

En la actualidad, los especialistas en retina, basan su decisión de régimen y tiempo de tratamiento con antiangiogénicos, en gran medida, teniendo en cuenta el Grosor Retiniano Central; con el resultado de este estudio debemos tener en cuenta que hay otros factores funcionales y estructurales, implicados en la recuperación visual de los pacientes que sufren Edema Macular secundario a una Oclusión Venosa Retiniana. Sin embargo a pesar de que la mayoría de los estudios coinciden en que el GRC basal no se asocia a desenlace visual y la integridad de la Banda Elipsoide, Membrana Limitante Externa y una mejor Agudeza Visual Basal, si se asocian con un mejor pronóstico funcional, se considera que el total de la evidencia encontrada no es suficiente para realizar un cambio en la estandarización de conductas de manejo de estos pacientes.

Este estudio identifica la necesidad de realizar estudios controlados, para evaluar mejor estos factores tomográficos y funcionales como pronóstico de resultado funcional en pacientes con EM secundario OVR, y poder llegar a resultados más concluyentes.

Esta Revisión Sistemática de la Literatura tiene como limitación el tipo de estudios incluido en el análisis cualitativo; por su naturaleza, son estudios no controlados con riesgo de sesgos en sus resultados y la mayor parte basados en fuentes de información secundaria.

CONCLUSIONES

La evidencia actual sugiere que hallazgos en OCT como la integridad de la Banda Elipsoide y la Membrana Limitante Externa y hallazgos funcionales como la Agudeza Visual de base, son predictores de los resultados funcionales en pacientes con EM secundario a OVR tratados con antiangiogénicos intravítreos después de 6 meses de tratamiento. Es necesario la realización de estudios controlados para llegar a resultados mas concluyentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Ms C, Chatziralli IP. BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION. 2013;
2. Arima M, Miyazaki M, Amariotakis C, Mochizuki Y. Post-Treatment Change in the Localization of Recurrent or Persistent Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. 2012;1–6.
3. Hasegawa T, Ueda T, Okamoto M, Ogata N. Presence of Foveal Bulge in Optical Coherence Tomographic Images in Eyes With Macular Edema Associated With Branch Retinal Vein Occlusion. Am J Ophthalmol [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;157(2):390–6.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2013.10.007>
4. Koinzer S, Saeger M, Hesse C, Portz L, Kleemann S, Schlott K, et al. Correlation with OCT and histology of photocoagulation lesions in patients and rabbits. 2013;603–11.
5. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. Biotechniques [Internet]. 2005 Dec [cited 2014 Oct 10];39(6 Suppl):S6–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20158503>
6. Muraoka Y, Tsujikawa A, Murakami T, Ogino K, Kumagai K, Miyamoto K, et al. Morphologic and Functional Changes in Retinal Vessels Associated with Branch. OPHTHA [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;120(1):91–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.06.054>
7. Hee C, Sang M, Ahn I, Park TK. Visual prognostic value of photopic negative response and optical coherence tomography in central retinal vein occlusion after anti-VEGF treatment. 2013;211–9.
8. Kang HM, Chung EJ, Kim YM. Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) patterns and response to intravitreal bevacizumab therapy in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. 2013;501–8.
9. Labriola LT, Sadda SR. Rapid Resolution of Macular Edema Associated with Central Retinal Vein Occlusion Using Ranibizumab after Failure with Multiple Bevacizumab Injections. 2011;26(May):387–91.
10. Freund KB, Korobelnik J, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, et al. A Literature Review and Consensus. :4–6.

11. Horio N. Can the integrity of the photoreceptor layer explain visual acuity in branch retinal vein occlusion ? *Br J Ophthalmol*. 2007;(91):1575–6.
12. Hood DC, Zhang X, Ramachandran R, Talamini CL, Raza A, Greenberg JP, et al. The inner segment/outer segment border seen on optical coherence tomography is less intense in patients with diminished cone function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Nov 30];52(13):9703–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3341126&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Pinilla I, Ruiz-moreno JM, Cuenca N. Correlación de la tomografía de coherencia óptica con la histología retiniana Correlation of optical coherence tomography with retinal histology. *Reumatol Clin* [Internet]. SEGO; 2012;87(9):275–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2012.05.002>
14. Bhisitkul RB, Campochiaro P a., Shapiro H, Rubio RG. Predictive value in retinal vein occlusions of early versus late or incomplete ranibizumab response defined by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013;120:1057–63.
15. Kang HM, Chung EJ, Kim YM, Koh HJ. Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) patterns and response to intravitreal bevacizumab therapy in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:501–8.
16. Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(fig 1).
17. No Title.
18. Tsuike E, Suzuma K, Ueki R, Maekawa Y, Kitaoka T. of the Choroid in Central Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2013;156:543–7.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2013.04.008>
19. Glanville J, Patterson J, McCool R, Ferreira A, Gairy K, Pearce I. Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *BMC Ophthalmol* [Internet]. BMC Ophthalmology; 2014 Jan [cited 2014 Nov 13];14(1):7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3904417&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Tan MEIH, Mcallister IANL, 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* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;157(1):237–47.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2013.08.013>

21. Tsuiki E, Suzuma K, Ueki R, Maekawa Y, Kitaoka T. of the Choroid in Central Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;156(3):543–7.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2013.04.008>
22. Epstein DL, Algvere P V, Wendt G Von, Seregard S. Benefit from Bevacizumab for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion : Twelve-Month Results of a Prospective , Randomized Study. *OPHTHA* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;119(12):2587–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.06.037>
23. J.Browning D. Retinal Vein Oclussions. 2012.
24. Karagiannis DA, Karampelas MD, Soumplis VM, Amariotakis C, Georgalas I. Recurrence of macular edema in retinal vein occlusions after treatment with intravitreal ranibizumab (Lucentis). *JCJO* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;46(6):486–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjo.2011.09.014>
25. Huang P, Niu W, Ni Z, Wang R, Sun X. A meta-analysis of anti-vascular endothelial growth factor remedy for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Nov 24];8(12):e82454. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3871640&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, Matsushita R, Takami K, et al. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. 2014;195–9.
27. Yunoki T, Miyakoshi A, Nakamura T. Treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion with single or multiple intravitreal injections of bevacizumab. 2012;(July 2009):159–64.
28. Sadda S, Danis RP, Pappuru RR, Keane PA, Jiao J, Li X, et al. Vascular Changes in Eyes Treated with Dexamethasone Intravitreal Implant for Macular Edema after Retinal Vein Occlusion. 2013;1423–31.
29. Rita S, Del C, Corradetti G, Lucia M, Bandello F. Repeated Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) for Retinal Vein Occlusion. 2013;21–5.
30. Murakami T, Tsujikawa A, Miyamoto K. Continuing Medical Education : Relationship between perifoveal capillaries and pathomorphology in macular oedema associated with branch retinal vein occlusion Relationship between perifoveal capillaries and pathomorphology in macular oedema associated wit. 2013;(2012):771–80.

31. Huang Y, Gangaputra S, Lee KE, Narkar AR, Klein R, Klein BEK, et al. Signal Quality Assessment of Retinal Optical Coherence Tomography Images. 2012;1000:2133–41.
32. Scott IU, Vanveldhuisen PC, Blodi BA. SCORE STUDY REPORT 12 Development of Venous Collaterals in the Score Study. 2013;6–8.
33. Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H, Rubio RG. Predictive Value in Retinal Vein Occlusions of Early Versus Late or Incomplete Ranibizumab Response Defined by Optical Coherence Tomography. OPTHHA. Elsevier Inc.; 2012;120(5):1057–63.
34. Von Elm E, Altman G. D, Egger M, Pocock J. S, Gotsche C. P VPJ. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the para la comunicación de estudios observacionales. Gac Sanit [Internet]. 2008;22(2):144–50. Available from: www.strobe-statement.org
35. República de Colombia - Ministerio de Salud. Resolución N° 008430 de 1993 (4 de octubre de 1993). 1993.
36. Kang J-W, Lee H, Chung H, Kim HC. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Internet]. 2014;252:1413–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24577742>
37. Hoeh AE, Ruppenstein M, Ach T, Dithmar S. OCT patterns of macular edema and response to bevacizumab therapy in retinal vein occlusion. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010;248:1567–72.
38. Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol. 2011;89:35–40.
39. 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 [Internet]. 2011;27(6):615–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21823986>
40. Kang HM, Chung EJ, Kim YM, Koh HJ. Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) patterns and response to intravitreal bevacizumab therapy in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;251:501–8.
41. Yunoki T, Miyakoshi A, Nakamura T, Fujita K, Fuchizawa C, Hayashi A. Treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion with single or

multiple intravitreal injections of bevacizumab. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56(July 2009):159–64.

42. Moon CH, Ahn S II, Ohn YH, Kwak HW, Park TK. Visual prognostic value of photopic negative response and optical coherence tomography in central retinal vein occlusion after anti-VEGF treatment. *Doc Ophthalmol.* 2013;126:211–9.
43. Rodriguez Francisco, Hernandez Hector IM. Hallazgos predictivos y respuesta temprana a antiangiogénicos por Edema Macular secundario a OVR definido por OCT Y Autofluorescencia. 2014;

ANEXOS

⇒ ANEXO 1. FORMATO DE SELECCIÓN DE ART 1

HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS COMO PREDICTORES DEL RESULTADO FUNCIONAL EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS																			
FORMATO DE SELECCIÓN. Marque con una x si la respuesta es si. Dejar en blanco si la respuesta es no. El estudio debe cumplir los 4 criterios para ser incluido.																			
# Abstrac																			
Ensayos clínicos controlados y/o estudios observacionales analíticos que analicen el grosor retiniano central como predictor del resultado visual en pacientes con edema macular secundario a oclusiones venosas (tratados)																			
Sujetos con edema macular secundario OVR																			
Utilizan SD-OCT. Reportan o analiza GRC de base, después de carga y 6 o 12 o 24 meses de seguimiento																			
Reporta o analiza AV mejor corregida de base, después de carga y 6 o 12 o 24 meses de seguimiento.																			
Marque con una x si el estudio es incluido																			
OBSERVACIONES, PREGUNTAS.																			

⇒ ANEXO 2. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA 1, PUBMED

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA		P	P	E y C	O
TÉRMINOS MESH		macular edema	intravitreal injections	Tomography, Optical Coherence	Visual Acuity
HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS COMO PREDICTORES DEL RESULTADO FUNCIONAL EN EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS	MESH	retinal vein occlusion	angiogenesis inhibitors	mesh)	Outcome
			ranibizumab	IS/OS line	Vision Disorders
			Bevacizumab	ellipsoid	
S. Rosenstiehl	LIBRE	macular edema	intravitreal pharmacotherapy	spectral-domain optical coherence tomography	visual acuity
		branch retinal vein occlusion	azurix	optical coherence tomography	treatment outcome
		humans	antibodies, monoclonal humanized therapeutic use	spectral domain optical	vision disorders
		retina	antibodies, monoclonal humanized	IS/OS line	Photopic negative response
		retina vein occlusion	ranibizumab	retinal nerve fiber layer thickness	visual field tests
		central retinal vein occlusion	dexamethasone	hyperreflexive foci	bcva
		central collateral	corticosteroids	external limiting membrane	best corrected visual acuity
		macular edema	abacatin	outer plexiform layer	
		macular ischemia	lucentis	photoreceptor layer	
		cystoid spaces	antivascular endothelial growth factor	inner segment-outer segment junction	
		edema	corticosteroid	outer retina	
		cystoid	vegf protein	ellipsoid	
		macula			
		hand exudates			
		venous thrombosis			
		ischemic crisis			
		cystoid macular edema			
		vascular endothelial growth factor			
Combinaciones y resultados		1	2	3	4

Combinaciones y resultados		1	2
PUBMED			
((macular edema) OR retinal vein occlusion)	12136	POBLACION	12145
((((intravitreal injections) OR angiogenesis inhibitors) OR ranibizumab) OR Bevacizumab)	63868	INTERVENCIÓN	63919
((Tomography, Optical Coherence) OR Central retinal thickness)	25933	COMPARACION	28633
((Visual Acuity) OR Treatment Outcome) OR Vision Disorders	1053152	OUTCOME	1053970
#1 AND #2 AND #3 AND #4	1058		1058
Filtros: Ensayos clínicos, Humanos, Ultimos 10 años, Abstract	794	(((macular edema) OR retinal vein occlusion)) AND (((intravitreal injections) OR angiogenesis inhibitors) OR ranibizumab) OR Bevacizumab)) AND (((Tomography, Optical Coherence) OR Central retinal thickness) OR IS/OS line) OR ellipsoid)) AND (((Visual Acuity) OR Treatment Outcome) OR Vision Disorders)	
Not diabetic macular edema	445	(((((((macular edema) OR retinal vein occlusion)) AND (((intravitreal injections) OR angiogenesis inhibitors) OR ranibizumab) OR Bevacizumab)) AND (((Tomography, Optical Coherence) OR Central retinal thickness) OR IS/OS line) OR ellipsoid)) AND (((Visual Acuity) OR Treatment Outcome) OR Vision Disorders)) AND hasabstract[text] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) NOT diabetic macular edema	

⇒ ANEXO 3. BUSQUEDA EMBASE/MEDLINE/COCHRANE

EMTREE TERM EMBASE			
P	P	E y C	O
macular edema'	intravitreal Injections'	Tomography, Optical Coherence	Visual Acuity'
retinal vein occlusion'	angiogenesis inhibitors'	Central retinal thickness'	Treatment Outcome'
	ranibizumab'	'ellipsoid'	Vision Disorders'
	Bevacizumab'		
OR	OR	OR	OR
18,543	45,845	4,339	791,764
AND			
271			
10 AÑOS/ humanos/ medline/cochrane			
269			
15-may-16	EMBASE	255	
	MEDLINE	172	
	TOTAL	427	
	DUPLICADOS	158	
	TOTAL MEDLINE/EMBASE	269	
	REPETIDOS PUBMED	12	
	TOTAL	257	