

Intravítrea de bevacizumab en el edema macular secundario a oclusión venosa de rama retiniana

Intravitreal bevacizumab injection treatment for the macular edema secondary to the retinal vein branch occlusion

Dra. Caridad Chiang Rodríguez,^I Dr. Raúl Rúa Martínez,^I Dr. Silvio Llanes Domínguez,^{II} Dra. Yusimik Toledo González,^{III} Dra. Suzel Lapido Polanco,^I Dr. Waldemar Baldoquín Rodríguez^{IV}

^I Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Clínicoquirúrgico "General Calixto García". La Habana, Cuba.

^{III} Policlínico Docente "Eduardo Díaz Ortega". La Habana, Cuba.

^{IV} Servicios Médicos de Cuba. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: evaluar los resultados del tratamiento de intravítrea de bevacizumab en el edema macular secundario a oclusión de rama venosa retiniana.

Métodos: estudio prospectivo, intervencional, no comparativo, en 18 pacientes con edema macular secundario a oclusión de rama venosa retiniana. El tratamiento fue de inyección intravítrea de bevacizumab (hasta 3 dosis) seguido de grid macular si era necesario. La evaluación inicial fue a los 3 meses de la oclusión y se siguieron a los pacientes por 12 meses. Se evaluó la agudeza visual mejor corregida, el grosor macular y la ocurrencia de complicaciones.

Resultados: los pacientes fueron 7 hombres (38,89 %) y 11 mujeres (61,11 %). El promedio de edad fue de 63,1 (44-80). Durante el tratamiento, hubo 7 pacientes con 1 dosis (38,89 %), 6 con 2 dosis (33,33 %) y 5 con 3 dosis (27,77 %) más grid macular. Al inicio, el promedio de la mejor agudeza visual con corrección fue de 0,24 (0,05-0,5) y del grosor macular de 546,2 (283-1 020) μ . A los 12 meses la mejor agudeza visual con corrección promedio mejoró a 0,65 (0,1-1,0) y el grosor macular a 181,05 (112-312) μ . No hubo complicaciones asociadas con el proceder.

Conclusión: la inyección intravítrea de bevacizumab constituye un tratamiento eficaz en el edema macular secundario a oclusión de rama venosa retiniana.

Palabras clave: anti-VEGF, retina, bevacizumab, avastin.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the results of the treatment of bevacizumab in the macular edema secondary to occlusion of a branch retinal vein.

Methods: prospective, interventional, not comparative study, in 18 patients with macular edema secondary to occlusion of branch retinal vein. The treatment was of intravitreal injection of Bevacizumab (up to 3 dose) followed by grid macular if was necessary. The initial evaluation went to the 3 months of the occlusion and they were followed the patients by 12 months. It was evaluated the corrected better visual acuity, macular thickness and the occurrence of complications.

Results: the patients were 7 men (38,89%) and 11 women (61,11 %) 63,1 (44-80) years of age average. Of the treatment, 7 required 1 dose (38,89 %), 6 with 2 dose (33,33 %) and 5 with 3 dose (27,77 %) more grid macular. To the beginning the average of the best visual acuity with correction was of 0,24 (0,05-0,5) and of the macular thickness of 546,2 (283-1 020) μ . To the 12 months the best visual acuity with correction average improved at 0,65 (0,1-1,0) and the macular thickness at 181,05 (112-312) μ . there were not complications associated with proceeding.

Conclusion: the injection of bevacizumab constitutes an effective treatment in the edema secondary macular to occlusion of branch veined retiniana.

key words: anti-VEGF, retina, bevacizumab, avastin.

INTRODUCCIÓN

La obstrucción venosa retiniana (OVR) constituye la segunda causa más frecuente de enfermedad vascular retinal (después de la retinopatía diabética), y ocupa un lugar significativo como causa de pérdida visual, secundario principalmente al edema macular desencadenado por el fenómeno vascular.¹⁻⁴

Estudios poblacionales recientes han reportado un promedio de 16,4 millones de personas afectadas con OVR a nivel mundial; de ellas, el 1,6 % son mayores de 40 años, con una prevalencia de obstrucción venosa de rama retinal (OVRR) de 4,42 x 1 000 personas (3,65-5,19) contra el 0,80 x 1 000 personas (0,61-0,99) con obstrucción de vena central de la retina (OVCR); es decir, 13,9 millones de personas afectas de OVRR contra 2,5 millones de OVCR.⁵⁻⁹

En 1877 *Leber* reportó el primer caso de OVRR. Se subdivide en su forma isquémica y no isquémica; en el 95 % de los casos la oclusión ocurre en un cruce arteriovenoso y en el 66 % de los casos este cruce se ubica en el cuadrante temporal superior.¹⁰ Al analizar su patogénesis, se deben mencionar los mecanismos primarios que desencadenan este fenómeno obstructivo:^{6,11-13}

- Compresión de la vena en el cruce arteriovenoso (reportada desde 1928 por *Koyanagi*):

- Arteria y vena comparten una vaina adventicia común.
-

- Delgada pared de la vénula comprimida entre la rígida pared arteriolar y la retina altamente celular.
- En el 80 % de los cruces A/V, la arteriola se sitúa por encima de la vénula.

- Cambios degenerativos de las paredes vasculares:

- Alteración del endotelio y la íntima vascular.
- Hipertrofia de la capa íntima media.
- Esclerosis de las arteriolas retinales.

- Desencadenan disminución intraluminal y flujo sanguíneo turbulento.

- *Alteraciones hematológicas:* hiperviscosidad.
- *Cuadro inflamatorio:* alteración de la regulación de los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

A pesar de que su historia natural evoluciona hacia un 50-60 % de pacientes con resolución espontánea y agudeza visual de 20/40 o más, se debe tener en cuenta ese otro 40-50 % desencadenante de mal pronóstico visual, propiciado fundamentalmente por el edema macular (EM) secundario a la enfermedad obstructiva vascular, presente en un 60 % de los casos, y por las hemorragias vítreas secundarias a neovascularización en un 25 %. En dependencia del sitio y grado de oclusión vascular, de la integridad de la perfusión arteriolar en el sector afectado y la eficiencia del desarrollo de circulación colateral, será mayor o menor el daño de la hipoxia retinal, con su consecuente cascada de fenómenos vasculares, que van a propiciar el desarrollo y progresión del EM vasogénico en la OVRR.¹¹

Diversas modalidades de tratamiento se presentan como opciones para la resolución del EM secundario a las OVRR, donde el grid macular continúa siendo el tratamiento standard;^{4,6,8,11,14} pero, como resultado de los efectos secundarios que pueden aparecer luego de la terapia con el grid macular, por primera vez después de 1990 las modalidades de tratamiento para el EM secundario a las OVRR se han expandido, y se han evaluado los beneficios y resultados alentadores para su recuperación anatómica y funcional de otras modalidades terapéuticas.^{11,14-16} Entre estas modalidades terapéuticas se encuentran:

ˆ La inyección intravítrea de esteroides (SCORE-BRVO/SCORE-CRVO Study; Trivaris, Allergan Inc.).^{17,18}

ˆ Los implantes liberadores de agentes esteroideos activos (GENEVA Study; Ozurdex, Allergan, Inc.; aprobado por la FDA en junio del 2009, para el tratamiento del EM secundario a las OVRR u OVCR).¹⁸⁻²⁰

ˆ El rol de los antiangiogénicos (anti-VEGF) (Bravo/Cruise/Rave Study; Lucentis, Genentech y COPERNICUS Study; Aflibercept, Eylea, Regeneron; aprobado por la FDA en noviembre de 2011 para el tratamiento del EM secundario a la OVCR).^{7,18,21-24}

Según lo revisado por *Hariprasad* y otros,¹¹ varias combinaciones de tratamiento fueron aprobadas por la FDA para el EM secundario a la OVRR. Ellas son:

- Inmediata inyección de una o varias dosis de ranibizumab seguidas de grid macular, cuando se aclaran las hemorragias.
- Inyección del implante de dexametazona seguida de grid macular.
- Combinación de inyección de anti-VEGF e implante de dexametazona con/sin grid macular.

En esta investigación se evalúa la terapia anti-VEGF, que actúa a través de diferentes mecanismos:

- Secuestrando el VEGF mediante optómeros anti-VEGF.
- Como anticuerpos monoclonales anti-VEGF.
- Degradando el ARN mensajero del VEGF por pequeños ARN que lo interfieren.
- Bloqueando los receptores VEGF.
- Inhibiendo la acción de la metaloproteína de la matriz y bloqueando la formación de la membrana basal del endotelio capilar.

Alrededor de los años 2010 comienzan a mostrarse los resultados de dos estudios clínicos randomizados y controlados, fase III, que evaluaban la eficacia y beneficios del uso intravítreo del ranibizumab en dos dosis diferentes (0,3 mg vs. 0,5 mg), para el tratamiento del EM secundario a las OVRr u OVCR (Bravo Trial - Cruise Trial).^{22,23} De requerirse el grid macular, se realizó al tercer mes de iniciado el tratamiento. La primera variable evaluada fue la mejor agudeza visual (MAVC) alcanzada a los seis meses, así como el porcentaje de pacientes que ganó 3 líneas de visión o más (15 letras).

Con respecto al estudio *Bravo* se informó que de un total de 397 pacientes estudiados, la principal ganancia de visión fue de 16,6 letras en el grupo de 0,3 mg; 18,3 letras en el grupo de 0,5 mg y 7,3 letras en el grupo placebo. Por lo tanto, a los seis meses de seguimiento, el 55,2 % del grupo 0,3 mg, el 61,1 % del grupo 0,5 mg y el 28,8 % del grupo placebo obtuvieron más de 3 líneas de visión ($p < 0,0001$ del grupo 1 y 2 con respecto al grupo control). El grosor retinal foveal (GRF) se comportó en correspondencia con la mejor agudeza visual corregida (MAVC): ($p < 0,0001$).^{22,23}

Al iniciar el segundo semestre, al total de pacientes de los 3 grupos que requirieron tratamiento se les aplicó 0,5 mg intravítreos (IV) de ranibizumab, comenzando en el mes 9. Todos los pacientes mejoraron de 20/80 a 20/40.^{22,23} *Campochiaro* y otros analizan en esta investigación factores predictivos de mejor pronóstico visual: edad menor de 65 años, menor tiempo entre el comienzo del evento y el tratamiento (menor de tres meses), y que la existencia por angiografía fluoresceínica (AGF) de un cierre de capilares perifoveales de 180-360 grados de disrupción permite alcanzar una mejor agudeza visual que si los capilares perifoveales se mantienen conservados. Además, reportaron que las dosis recibidas en el segundo semestre mostraron algún efecto en la agudeza visual y en el GRF en los ojos tratados, así como que si son necesarias varias IV para controlar el EM secundario a la OVRr, debe considerarse la combinación con fotocoagulación grid macular, e incluso si persiste el EM residual, combinar el uso de terapia esteroidea (IV triancinolona acetónido o IV de implantes liberadores de esteroides).^{4,21,22,25,26}

La investigación tuvo como objetivo central evaluar los resultados del tratamiento de la intravítrea de bevacizumab en el edema macular secundario a oclusión de rama venosa retiniana.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, intervencional, no comparativo, que incluyó a 18 pacientes (18 ojos) con edema macular secundario a OVRr, a los cuales se les ofreció como modalidad terapéutica la IV de bevacizumab (avastin). Los pacientes fueron seleccionados en Cuerpo de Guardia y consulta especializada de retina vítreo del Instituto Cubano Oftalmología "Ramón Pando Ferrer".

Los criterios de inclusión fueron: deseo manifiesto del paciente de participar, historia confirmada de OVR (clínica, tomografía de coherencia óptica (OCT) y/o AGF), tiempo de 1 año o menos de iniciado los síntomas, edad de 18 años o más, y tensión ocular inferior a 21 mmHg. Se excluyeron los que presentaban alguna patología retiniana concomitante que comprometiera la visión del paciente, así como la patología ocular que impidiera la visualización del fondo de ojo y, como consecuencia, un diagnóstico temprano. También los que tenían algún procedimiento o tratamiento realizado como: esteroides orales en un tiempo menor de 4 meses, intravítrea de acetato de triamcinolona, subtenoneana de esteroides menor de 6 meses, grid macular, vitrectomía pars plana, panfotocoagulación menor de 4 meses y Nd yag laser menor de 2 meses. Aquellos pacientes cuya condición física y/o mental imposibilitaba la correcta y completa evaluación quedaron excluidos. Salieron del estudio los pacientes en quienes era imposible un seguimiento mayor de 6 meses, panfotocoagulación en los próximos 4 meses y los que decidieron no acudir más a consulta de seguimiento o no desearon continuar.

Se evaluaron, en una primera consulta de diagnóstico, la mejor agudeza visual corregida (MAVC) con cartilla de Snellen y la tensión ocular (TO) con tonómetro de aplanación de la TOPCON. Se examinaron los anexos oculares, el segmento anterior y los medios en lámpara de hendidura. fue realizada la exploración del fondo de ojo con lente de no contacto de segmento posterior de +78 dioptrías y oftalmoscopio indirecto. Además se les realizó OCT (TOPCON). Se citaron para la semana 12 de iniciado el evento vascular, para —tras similar examen oftalmológico, además de la angiografía fluoresceínica (AGF)— evaluar las características del edema macular, el grado de perfusión de los capilares retinales (fundamentalmente foveales) y decidir el proceder para el edema macular.

La terapia se les realizó a todos en la unidad quirúrgica, previa asepsia y antisepsia según protocolo de inyección intravítrea, una dosis de 1 mg-0,1 cc de bevacizumab. Se le indicó una dosis de antibiótico en colirio a partir de las 3 horas del tratamiento, cada 3 horas y durante 7 días. Todos fueron evaluados en las primeras 24 horas: estado del segmento anterior y la TO. Se citaron cada cuatro semanas y se les repitió el examen inicial. Si pasadas 6 semanas de la terapia anterior no existía mejoría evidente del cuadro oftalmológico o regresión de este, se aplicaba retratamiento (criterios de retratamiento: caída de la MAVC con un incremento del GRF a más de 250 micras, en correspondencia con la presencia del fluido intraretinal o subretinal). Se realizó un segundo y tercer retratamiento, de ser necesarios. La tercera dosis fue combinada con fotocoagulación grid macular a la semana de la inyección. En los casos en los que existió una regresión importante de las variables estudiadas (fundamentalmente la MAVC), se decidió repetir AGF para evaluar perfusión capilar/isquemia retinal. Al total de los pacientes se les dio seguimiento durante 12 meses.

RESULTADOS

De los 18 pacientes, 7 eran masculinos y 11 femeninos, que representaron el 38,89 y 61,11 % respectivamente. La edad promedio fue de 63,1 (44-80) años. Según los antecedentes patológicos personales sistémicos y oculares, las enfermedades más frecuentemente halladas fueron: hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y como afección oftalmológica, el glaucoma crónico simple (Fig. 1).

El principal período de tiempo de inicio del tratamiento, desde el comienzo de los síntomas, fue de 4,1 (3-10) meses. Del total de pacientes, 7 requirieron una dosis única (38,88 %); 6 con 2 dosis (33,33 %) y 5 con 3 dosis (27,77 %) más fotocoagulación grid macular. El promedio de dosis de inyección por ojo fue de 1,8 (tabla 1).

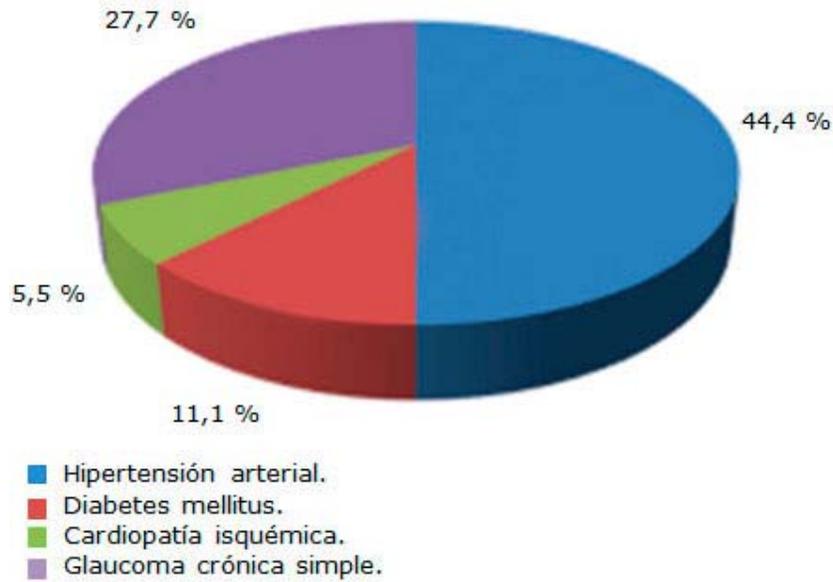


Fig. 1. Pacientes estudiados según antecedentes patológicos personales.

Tabla 1. Caracterización de las variables de los pacientes estudiados

No.	Ttos.	AV inicial	AV final	Cambios AV	GRF inicial	GRF final	Cambios GRF
1	1	0,4	1,0	0,6	474	175	299
2	1	0,1	1,0	0,9	547	170	377
3	2	0,1	1,0	0,9	576	201	375
4	2	0,2	1,0	0,8	430	170	260
5	3	0,4	0,5	0,1	547	146	401
6	1	0,05	0,2	0,2	640	150	490
7	2	0,4	1,0	0,6	283	195	88
8	2	0,05	0,7	0,7	410	184	226
9	1	0,05	0,1	0,1	415	119	296
10	3	0,1	0,3	0,2	782	278	504
11	1	0,3	0,4	0,1	532	112	420
12	1	0,4	0,8	0,4	566	176	390
13	2	0,2	0,6	0,4	453	312	141
14	3	0,2	0,5	0,3	1 020	190	830
15	1	0,3	0,4	0,1	640	156	484
16	3	0,2	0,6	0,4	488	160	328
17	3	0,5	1,0	0,5	562	195	367
18	2	0,4	0,7	0,3	468	170	298

Ttos: tratamientos, AV: agudeza visual, GRF: grosor retinal foveal.

La MAVC inicial fue de 0,24 (0,05-0,5) con una mejoría evidente a 0,66 (0,1-1,0) a los 12 meses de seguimiento. Una ganancia de 15 letras o más en un 66,66 % de los pacientes a los 6 meses y de 77,77 % a los 12 meses de seguimiento, un promedio de 20 y 22,2 letras ganadas a los 6 y 12 meses, respectivamente. No hubo pérdidas de más de 15 letras de visión en todo el período (tabla 2).

Tabla 2. Evolución de la agudeza visual promedio de los pacientes según esquema de tratamiento

Momento	1 dosis	2 dosis	3 dosis	Total
Inicio	0,23	0,22	0,28	0,24
3 meses	0,40	0,75	0,42	0,52
6 meses	0,47	0,83	0,54	0,61
9 meses	0,53	0,85	0,56	0,64
12 meses	0,56	0,83	0,58	0,66

El GRF inicial medido por OCT fue de 546,2 (283-1020) micras y disminuyó hasta 181,05 (112-312) micras, al final de seguimiento. Se presentó una reducción de 200 micras o más en un 94,4 y 88,8 % de los pacientes a los 6 y 12 meses respectivamente. No existió un incremento de 200 micras o más en ningún paciente (tabla 3).

Tabla 3. Evolución del grosor macular promedio de los pacientes según esquema de tratamiento

Momento	1 dosis	2 dosis	3 dosis	Total
Inicio	544,86	436,67	664,40	546,20
3 meses	177,29	237,00	462,80	276,50
6 meses	169,29	205,83	301,60	218,22
9 meses	156,86	216,67	304,40	217,78
12 meses	151,14	238,67	193,80	181,05

Por estudios angiográficos con fluoresceína (AGF) se observó maculopatía isquémica en 3 pacientes (16,66 %), de los cuales 2 solamente ganaron 5 letras de visión. En el tercero se recuperaron 3 líneas de visión, con un máximo de MAVC de 0,2.

En todos los casos se observó una relación inversamente proporcional entre la mejor agudeza visual corregida y el grosor macular (Fig. 2). No existieron complicaciones significativas a lo largo del tratamiento; se destaca que solamente 5 casos que desarrollaron membrana epirretinal (27,77 %). De estos, solamente en 2 pacientes se vio comprometida la recuperación visual con 1 o 2 líneas de visión ganadas, respectivamente.

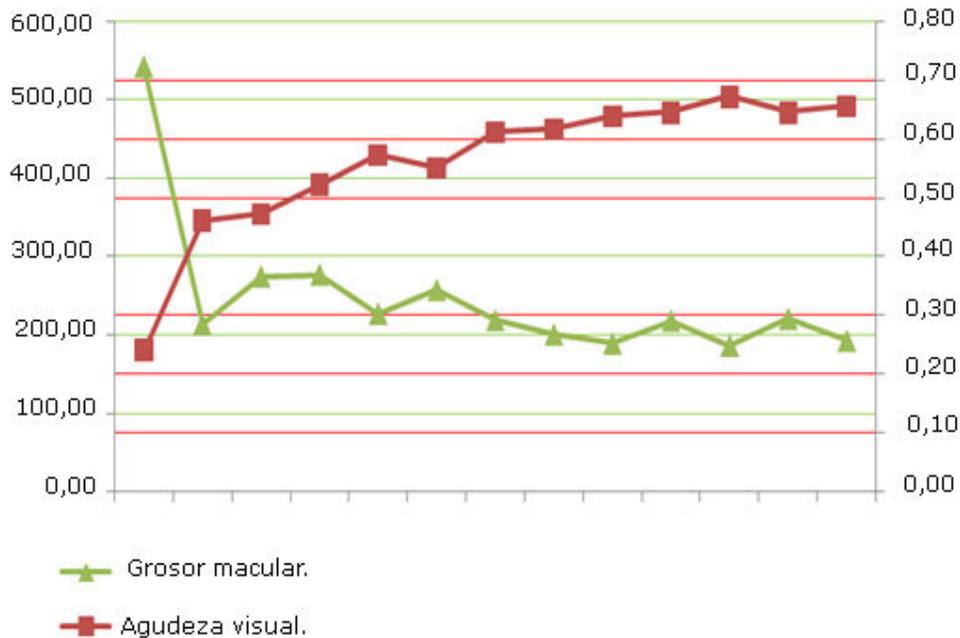


Fig. 2. Relación entre grosor macular y agudeza visual de los pacientes.

DISCUSIÓN

La patogénesis de las OVR no está bien aclarada, pero se considera que la trombosis juega un papel fundamental, seguido del incremento de la presión microvascular y la alteración de la permeabilidad vascular, con el consiguiente edema macular, que se agrava con un cuadro inflamatorio crónico de escasa intensidad, a través del aumento de la liberación de mediadores inflamatorios (prostaglandinas) y factores de la permeabilidad vascular.^{11,27,28} La angiogénesis es un mecanismo patogénico fundamental en las OVR y otras enfermedades vasculares, correlacionado con el incremento de su concentración en humor acuoso y humor vítreo, con la isquemia retinal y la neovascularización iridiana.

Las terapias con anti-VEGF o esteroides o su combinación se presentan como variantes de tratamiento, al aportar beneficios estadísticamente significativos de recuperación funcional y anatómica, con respecto al curso natural de la enfermedad.^{18,29,30} La terapia antiangiogénica puede ser útil no solo en las neovascularizaciones coroideas, sino también en el tratamiento de otras enfermedades en cuya patogénesis intervienen la angiogénesis y la permeabilidad vascular medidos por el VEGF, al ser el VEGF un potente inductor de la permeabilidad vascular y la neovascularización intraocular, pues se ha demostrado que en humanos los niveles en humor acuoso de VEGF y de interleukina 6 están relacionados con el grado de isquemia retinal y la severidad del edema macular secundario a las OVR;³¹⁻³³ de ahí que diversos especialistas se han dedicado a incursionar en la utilización de esta modalidad de tratamiento en el EM secundario a OVR.

Después de las investigaciones, *Bravo* y *Cruise* dieron diversas respuestas histopatológicas: el EM es mediado por el VEGF, el tratamiento con anti-VEGF

puede disminuir las hemorragias retinianas y todas las OVR tienen un componente isquémico que puede ampliarse de no regularse debida y oportunamente con antiVEGF.⁷ Así también se llegaron a otras diversas conclusiones:

- Las inyecciones intravítreas de anti-VEGF, de esteroides o su combinación, previas a la terapia del grid macular, favorecen la aplicación de la fotocoagulación, la precisión de los impactos es más eficaz y se requiere de menos intensidad en su aplicación.^{11,34,35}
- El tratamiento de grid macular continúa siendo una terapia importante para el EM secundario a las OVR, pero nunca debe usarse de primera elección, pues se ha demostrado en múltiples investigaciones que es más agresivo; se recomienda combinarlo con esteroides y anti-VEGF previos.^{14,36-38}
- De considerarse retratamientos con terapia medicamentosa, deben asociarse al uso del grid macular. El tratamiento precoz del EM secundario a las OVR garantiza una favorable recuperación visual.³⁹

Con respecto a los resultados obtenidos en nuestra investigación, aunque se presentan casos en edades mayores de 65 años, observamos un incremento paulatino de personas afectas de OVR entre 40 y 65 años, lo que se corresponde con la literatura revisada.^{40,41} El comportamiento de la agudeza visual basal junto a los resultados anatómicos del grosor retinal foveal, evaluados por tomografía de coherencia óptica, demuestran los beneficios de la terapia anti-VEGF en el tratamiento del edema macular secundario a las obstrucción venosa de rama retinal. Esto se corresponde con los resultados de las investigaciones revisadas.⁴²⁻⁴⁶

En cuanto a la aparición de efectos adversos y/o complicaciones secundarias a la terapia impuesta, solo se presentaron 5 casos que evolucionaron con membranas epirretinales. No se presentaron pacientes con hipertensión ocular ni con progresión a cataratas, lo que no se corresponde con la literatura, pero puede justificarse con el reducido número de pacientes incluidos en la investigación.⁴⁷⁻⁴⁹

Por todo lo anterior se confirma que la terapia con bevacizumab es efectiva en el tratamiento del edema macular secundario a las oclusiones venosas de ramas retinianas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scott IV. Macular Edema Associated With Retinal Vein Occlusion. *Retina Today*. 2010; 54-5.
2. Rogers SL, McIntosh RL. Natural history of branch retinal vein occlusion: Evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010; 117(6): 1 094-101.
3. Chan A, Leung LS, Blumenkranz MS. Critical appraisal of the clinical utility of the dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of macular edema related to branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 1043-9.
4. Shak GK. Treatment of Retinal Vein Occlusion. Individualized therapy is crucial to good patient outcomes. *Retina Today*. 2012: 70-1.

5. Rogers S, Mepid RL. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313-9
6. Haller JA. Evaluating and Integrating New Evidence in the Treatment of RVO. *Retina Today*. 2010 [citado 23 de octubre de 2012];(Supp.):[aprox 31 p.]. Disponible en: <http://www.bmctoday.net/retinatoday/2010/10/supplement/article.asp?f=evaluating-and-integrating-new-evidence-in-the-treatment-of-rvo>
7. Brown DM. New Directions in RVO Treatment. *Retina Today*. 2010(Supp.):3-7.
8. Ho AC, Ip M. An Evidence-based Approach for RVO: Corticosteroids, implants and anti- VEGF therapies. *Retina Today*. 2011:3-6.
9. Schutze C, Schmidt-Erfurt U. Imaging for BRVO and CRVO. *Retina Today*. 2011:63-8.
10. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis and treatment modalities. *Current Eye Research*. 2008;33(2):111-31.
11. Hariprasad SM. Combination Therapy for RVO. *Retina Today*. 2010:67-76.
12. Boyer DS. The pathophysiology of macular edema. *Retina Today*. 2011 [citado: 23 de octubre de 2012];(Supp.):[aprox 8 p.]. Disponible en: <http://www.bmctoday.net/retinatoday/2011/09/supplement/article.asp?f=thepathophysiology-of-macular-edema>
13. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Tatsugawa M, Shimada K, Eguchi S. Vitreous inflammatory factors and serous macular detachment in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2012;32(1):86-91.
14. Cousins SW, Boyer DS. New and emerging treatment paradigms for macular edema in retinal vein occlusions and diabetic retinopathy. *Retina Today*. 2010(Supp):1-6.
15. Holekamp NM, Ip MS. Point/Counterpoint Early vs Late Pharmacologic Therapy for RVO. *Retina Today*. 2010:68-70.
16. Herrero-Vanrell R, Cardillo JA, Kuppermann BD. Clinical applications of the sustained- release dexamethasone implant for treatment of macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:139-46.
17. Scott IV, Vanveldhuisen PC. Baseline predictors of visual acuity and retinal thickness outcomes in patients with retinal vein occlusion: standard care *versus* corticosteroid for retinal vein occlusion. Study Report 10. *Ophthalmology*. 2011;118(2):345-52.
18. Shahsuvaryan M. Therapeutic potential of intravitreal pharmacotherapy in retinal vein occlusion. *Int J ophthalmol*. 2012;5(6):759-70.
19. Haller JA, Bandello F. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-46.

20. Haller JA, Bandello F. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion, twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453-60.
21. Campochiaro PA, Heier JS. 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.
22. Brown DM. Clinical implications of the *Bravo* and *Cruise* Trials. *Retina Today*. 2010:38-40.
23. Kitchens J. Baseline predictors of the number of Ranibizumab retreatment injections in the *Bravo* study during months 6-11. Chicago: Poster presented at: American Academy of Ophthalmology Annual Meeting; October 16-19, 2010.
24. Shapiro A, Boyer D, Nguyen QD. One year after aflibercept: where are we with therapeutic approaches for retinal vascular diseases? *Retina Today*. 2012:24-6.
25. Fung A. Influence of baseline characteristics and dosing on outcomes of anti-VEGF therapy for retinal vein occlusions. *Retina Today*. 2011:58-60.
26. Campochiaro PA. Anti-VEGF treatment for RVO: Clinical experience. *Retina Today*. 2011:58-60.
27. Bandello F. Research drives treatment options for macular edema secondary to RVO. *Ocular Surgery News*. 2012 [citado 10 de octubre de 2012]. Disponible en: <http://www.healio.com>
28. Blumenkranz M, Whitcup SM. Implant a First for ME after RVO. Benefits possible from Drug Delivery, effect on inflammation. *Ophthalmology Times*. 2009;34(14):50-4.
29. Pieramaci DA review of the data regarding clinically available therapies and those on the horizon. *Retina Today*. 2010:1-6.
30. Gallemare RP, Wallsh J. Management of retinal vein occlusion: what the clinical trials tell us. *Retina Today*. 2013:64-67.
31. Figueroa MS, Noval S. Revisión actualizada de las terapias antiangiogénicas. *Stud Ophthalmol*. 2006;24(3):185-9.
32. Figueroa MS, Contreras I. Results of Bevacizumab as the primary treatment for retinal vein occlusions. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(8):1052-6.
33. Fish GE. Intravitreal Bevacizumab in the treatment of macular edema from Branch retinal vein occlusion ad hemisphere retinal vein occlusion. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:276-300.
34. Ogino K, Tsujikawa A, Murakami T, Muraoka Y, Kurashige Y, Yoshimura N. Grid photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab for recurrent macular edema associated with retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1031-6.
35. Salinas A, Zarranz J, Caire JM, Sádaba LM, Barrio J, García A. Intravitreal Bevacizumab associated with grid laser photocoagulation in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2010;21(4):434-9.

36. Shukla D, Behera UC, Chakraborty S, Mahalakshmi R, Prasad NM. Serous macular detachment as a predictor of resolution of macular edema with intravitreal triamcinolone injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40(2): 115-9.
37. Benson WB. A Randomized Trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Evidence-Based Ophthalmol*. 2010;11(1):22-3.
38. Luttrull JK. Laser for *Bravo*: history and current practice. *Retina Today*. 2011(Supp.):17-9.
39. Kiss S. Moving beyond laser in treatment of DME, *Bravo*. *Retina Today*. 2012:48-50.
40. Badala F. The treatment of branch retinal vein occlusion with Bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(3):234-8.
41. Wu W, Arévalo J, Berrocal MH, Rodríguez FJ, Costa R, Cardillo J. Comparison of two doses of intravitreal Bevacizumab (avastin) for treatment of macular edema secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: Results from the Pan-American Collaborative Retie Study Group at 6 months of follow-up. *Retina*. 2008;28(2):212-9.
42. Abegg M, Tappeiner C, Barthelmes D, Wolf S, Fleischhaner J. Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema with bevacizumab. *BMC Ophthalmology*. 2008;8:1-6.
43. Gesine BJ, Martin L, Faik G, FockeZ, Karl UB, Szurman P. One year results after intravitreal Bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(1):27-33.
44. Wong I, Koo S. Effect of intravitreal Bevacizumab (IVB) in treating macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2010;30(4):710-1.
45. Hu K, Horgan SE. Intravitreal Bevacizumab for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: more data required. *Eye*. 2010;24(1):194-5.
46. Hung KH, Lee SM. Intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of macular edema associated with perfused retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(1):85-90.
47. Chuang LH, Yeung L. Secondary ocular hypertension after intravitreal injection with 2 mg or 4 mg of triamcinolone in retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(4):325-8.
48. Wehrli S. A lack of delayed intraocular pressure elevation in patients with intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina*. 2012;32(7):1 295-301.
49. Shima C. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(4):372-6.

Recibido: 10 de noviembre de 2013.
Aprobado: 4 de enero de 2014.

Dra. *Caridad Chiang Rodríguez*. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: chiang@infomed.sld.cu