

# Bevacizumab (Avastin) intravítreo en edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina

Dr. Arthur Levine-Berebichez, Dr. Benito Celis-Suazo, Dr. Sergio Rojas-Juárez, Dra. Renata García-Franco,  
Dr. Ernesto Quezada-Torres, Dr. Juan Abel Ramírez-Estudillo, Dra. Ana Fabiola Aguirre-González,  
Dr. Joel Rojas-Díaz, Dra. Judith Peñaflor-Siller

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la evolución del edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina posterior a la aplicación intravítrea de bevacizumab.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, experimental, longitudinal, de serie de casos.

**Resultados:** Se inyectaron 23 ojos. La edad promedio fue de 65 años. El promedio del grosor macular pretratamiento fue de 649 $\mu$ , la máxima reducción del grosor macular fue al mes postratamiento de 308 $\mu$ , se observó regresión en el grosor macular llegando a ser igual al grosor pretratamiento a los 4 meses de seguimiento registrándose un grosor macular de 640 $\mu$ . De todos los pacientes, 65% presentó edema macular recidivante, y 40% recibió una segunda dosis. En el grupo de pacientes retratados el promedio del grosor macular antes de la segunda aplicación fue de 571 $\mu$  con una máxima reducción del grosor macular al mes después de la reinyección con un promedio de 257 $\mu$ .

**Conclusiones:** El uso de Bevacizumab intravítreo favorece la disminución del edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina suponiendo una estabilización temporal en la función de la barrera hematorretiniana.

**Palabras clave:** Bevacizumab, edema macular, oclusión vena central de retina.

## SUMMARY

**Objective:** To determine the evolution of macular edema secondary to occlusion of the central vein of the retina after the intravitreal application of bevacizumab.

**Material and methods:** A prospective, experimental, longitudinal study was made of series of cases.

**Results:** 23 eyes were injected. The average age was 65 years. The average macular thickness before treatment was 649  $\mu$ , the major reduction of thickness after one month of treatment was 308  $\mu$ , was observed regression in the thickness to spot getting to be equal at the thickness before treatment to the 4 months of pursuit registering itself a thickness to spot of 640  $\mu$ . 65% of the patients presented/displayed edema to spot recidive, 40% of the patients received one second dose. In the group of portrayed patients the average of the thickness spot before the second application was of 571 $\mu$  with a mayor reduction of the thickness spot to the month after the second application with an average of 257 $\mu$ .

**Conclusions:** The use of intravitreal Bevacizumab favors the diminution of macular edema to spot secondary to occlusion of the central vein of the retina being supposed a temporary stabilization in the function of the hematoretinal barrier.

**Key words:** Bevacizumab, macular edema, occlusion of the central vein of the retina

## INTRODUCCIÓN

La oclusión de la vena central de la retina (OVCR) como causa relativamente común de pérdida visual, ocupa el segundo lugar en desórdenes vasculares después de la retinopatía diabética. La OVCR puede provocar disminución en la agudeza visual unilateral debido al desarrollo de hemorragia vítrea, edema e isquemia retinianos (1, 2). Las dos

complicaciones más frecuentes de la OVCR son el edema macular y el glaucoma neovascular (3).

Existen dos tipos de OVCR: isquémica y no-isquémica. Casi 20% de los casos pertenecen a la variedad isquémica al momento de la presentación, alrededor de 10% de los casos de la variedad no-isquémica eventualmente se transforman en una variedad isquémica. En la categoría de no-isquémica, 48% de los pacientes tienden a una completa resolución y la neovas-

cularización del segmento anterior es rara. Pero en el grupo de la variedad isquémica el pronóstico de la agudeza visual es pobre, sólo 10% de los pacientes obtienen una agudeza visual final mejor de 20/400 y existe una alta incidencia de neovascularización en el iris (por arriba de 60%) (4). La no perfusión capilar y la isquemia de la retina se desarrollan en 34% de los pacientes con OVCR. La neovascularización del iris y el glaucoma neovascular pueden ocurrir en 45 a 85% de la variedad isquémica de OVCR y 5% de la variedad no isquémica. La hipertensión y el glaucoma neovascular se han asociado con la OVCR, siendo 50 a 70% de los pacientes los que desarrollan hipertensión ocular y 40% glaucoma (5, 6).

La patogénesis de la OVCR no se ha establecido. La formación de un trombo a nivel de la lámina cribosa puede ser un evento primario o secundario en la OVCR (7, 8). La variedad no-isquémica de la OVCR puede ser secundaria a la obstrucción de la vena central de la retina y la variedad isquémica puede ser causada por una obstrucción tanto de la vena como de la arteria central de la retina (9).

Actualmente no hay un tratamiento efectivo para la OVCR. La panfotocoagulación con láser puede reducir las complicaciones de la neovascularización asociada con OVCR (10).

El tratamiento del edema macular en rejilla ha demostrado disminuir el edema pero no mejora la agudeza visual en pacientes con OVCR y edema macular persistente (6). La anastomosis coriorretiniana con utilización de fotocoagulación con láser de alta intensidad es una técnica que se ha asociado con mejoría clínica en un tercio de los ojos tratados, creando una anastomosis funcional y previniendo el viraje a una categoría isquémica, sin embargo, este procedimiento presenta un alto rango de complicaciones como hemorragias, oclusión de rama venosa, fibrosis, desprendimiento de retina traccional, hemorragia vítrea y neovascularización coroidea (11).

La neurotomía óptica radiada es un método que ofrece una descompresión mecánica basada en la hipótesis de un síndrome compartamental reportando una mejoría visual de 3 líneas de visión en 63% de los casos (1).

Siendo el glaucoma neovascular secundario a los mecanismos involucrados en el desarrollo de la angiogénesis una de las principales complicaciones y la más temida de la OVCR, actualmente se están desarrollando tratamientos que bloquean la cascada de la angiogénesis en diferentes pasos para proveer un manejo exitoso de enfermedades involucradas con los procesos de neovascularización como lo pueden ser la DMRE, la retinopatía diabética, etc.

La neovascularización, o angiogénesis, está controlada por inductores e inhibidores que modulan la formación y regresión de los vasos anormales. Los factores que se han asociado con la promoción de la neovascularización son el factor de crecimiento endotelial A (VEGF-A, producido por el cromosoma 6 y del que existen 6 isoformas -121, 165, 189, 145, 183 y 206-), factor básico de crecimiento de fibroblastos, angioproteínas, factor de crecimiento transformante alfa y beta, factor de crecimiento de tejido conectivo e interleucina 8; los factores que inhiben este proceso son el factor derivado del epitelio pigmentario, la angioestatina y la endostatina (12).

La vasodilatación inicial de los vasos sanguíneos existentes ocurre por el incremento de la permeabilidad vascular mediada por VEGF-A. La invasión de las células endoteliales, su migración y el desarrollo de nuevos vasos son dependientes de la degradación de la matriz extracelular mediada por metaloproteinasas y activador de plasminógeno tipo uroquinasa, así como de integrinas. Las células endoteliales de los neovasos sintetizan una nueva membrana basal, se forma un recubrimiento con pericitos y pequeñas células musculares; la estabilización está mediada por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (13).

El bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF. Fue desarrollado inicialmente como terapia intravenosa para pacientes con cáncer colorectal (14, 15). El bevacizumab limita la interacción del VEGF con sus receptores en la superficie de las células endoteliales, inhibiendo la proliferación de éstas, dando como resultado una actividad antiangiogénica. Por lo tanto, disminuye el aporte sanguíneo de los tumores al disminuir la densidad, el diámetro y la permeabilidad vascular (16, 17).

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en la aplicación de bevacizumab sistémico son elevación moderada de la presión arterial, que es fácilmente controlable con medicación antihipertensiva, eventos tromboembólicos y alteraciones gastrointestinales.

El avance más importante de la terapia con bevacizumab es su uso intravítreo para la DMRE exudativa. La dosis utilizaba en la aplicación intravítrea va de 1.0 a 1.25 mg por 0.05 ml (18). Tiene una vida media intravítrea de entre 8 y 12 semanas, lo que representa una ventaja para su aplicación (19).

En las oclusiones venosas existe un aumento en los niveles intravítreos del factor de crecimiento endotelial vascular, sobre todo en aquellos casos asociados con neovascularización (20). Actualmente se ha demostrado que la inhibición del VEGF mediante anticuerpos monoclonales ha disminuido la neovascularización del iris en modelos animales de oclusión de vena central de la retina (21, 22).

Debido a que el bevacizumab inhibe la proliferación de nuevas células endoteliales, se supone que existe una mejoría en la función de la barrera hematorretiniana que mejora el estado anatómico y funcional de los pacientes con oclusión de la vena central de la retina al disminuir el edema macular.

## OBJETIVO

Determinar la evolución del edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina posterior a la aplicación intravítrea de bevacizumab (Avastin).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, experimental, longitudinal, de serie de casos, en el departamento de Retina y Vítreo, en el periodo comprendido de enero a octubre del 2006.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes con edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina, que presentaran un grosor macular  $300\mu$  determinado por OCT, con agudeza visual menor a 20/200 y que aceptaran participar en el estudio y firmaran un consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con ojo único, pacientes con cualquier otra patología ocular, antecedente de medicación intravítrea previa y antecedente de cirugía intraocular previa.

Los criterios de eliminación fueron: Falta de seguimiento por parte de los pacientes, expedientes incompletos

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, exploración oftalmológica que incluyó agudeza visual con cartilla de Snellen que, para fines estadísticos, fue convertida a LogMar, biomicroscopía del segmento anterior, tonometría por aplanación, oftalmoscopia indirecta, fotografías de fondo de ojo, medición del grosor macular en micras y volumétrica mediante tomografía de coherencia óptica y, si el estado del polo posterior lo permitía, una valoración fluorangiográfica.

Se realizó la aplicación de bevacizumab (Avastin®) intravítrea vía pars plana a razón de 1.87 mg/0.075 cc previa preparación con técnica estéril.

Se realizaron revisiones postratamiento a las dos semanas, 4 semanas y mensualmente hasta el corte del estudio, con exploración oftalmológica completa, control fotográfico y mediante tomografía de coherencia óptica.

Para el análisis estadístico se realizó prueba de T para muestras pareadas.

## RESULTADOS

Se inyectaron 23 ojos que cumplieron con los criterios de inclusión, de estos se eliminaron tres por falta de seguimiento por parte de los pacientes ya que sólo acudieron a la revisión de las dos semanas postratamiento.

La edad promedio de los pacientes fue de 65 años con un rango de 56 a 86 años.

El tiempo de evolución desde la instauración del cuadro clínico y el momento del tratamiento fue en promedio de 4 meses, con un rango de 1 hasta 7 meses. En cuanto a género, 55%

pertenecieron al femenino y 45% al masculino. El ojo afectado fue el derecho en 60% de los casos e izquierdo en 40%. En cuanto a la presentación clínica se encontró igual proporción de variedad isquémica y no isquémica hasta en 40% de los casos cada una, y el 20% restante fue indeterminada.

Todos los ojos estudiados presentaban edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina, en 35% de los casos asociado con rubeosis iridis y en 10% con glaucoma neovascular.

El periodo de seguimiento mínimo fue de 4 meses en 15% de los casos y el máximo de 9 meses en 30% (Gráfica 1).

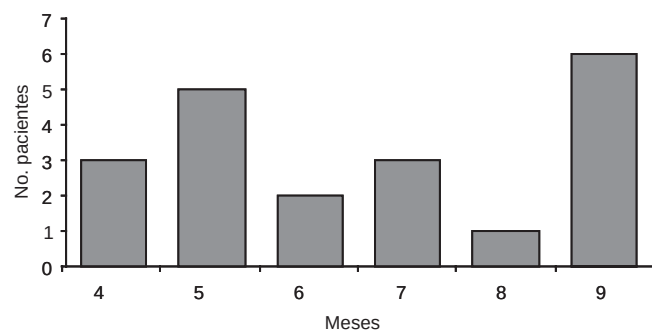
El promedio del grosor macular pretratamiento se encontró en 649 micras, el cual presentó una disminución a casi la mitad a las dos semanas postratamiento, siendo de 370 micras; la máxima reducción se determinó al mes postratamiento siendo de 308 micras, y a partir de entonces se demostró que existe una tendencia a la regresión en el llegando a ser prácticamente igual al grosor pretratamiento a los 4 meses de seguimiento, registrándose un grosor macular de 640 micras. La diferencia fue estadísticamente significativa con una  $P < 0.05$  entre el grosor macular pretratamiento y el grosor macular a las dos semanas, en los meses 1, 2 y 3 postratamiento (Gráfica 2).

Por otra parte, el volumen macular promedio pretratamiento fue de  $13.87 \text{ mm}^3$ , el cual tuvo una reducción máxima a los dos meses postratamiento hasta  $8.33 \text{ mm}^3$ , teniendo a partir de este momento una regresión que incluso llegó a ser mayor al volumen pretratamiento a los 4 meses de seguimiento con un valor de  $16.15 \text{ mm}^3$ . El análisis estadístico mostró una diferencia estadística significativa entre el volumen macular pretratamiento y el volumen macular a las dos semanas y a los meses 1, 2 y 3 postratamiento, con una  $P < 0.05$  (Gráfica 3). Se observó que 65% de los pacientes presentaron un edema macular recidivante durante el seguimiento.

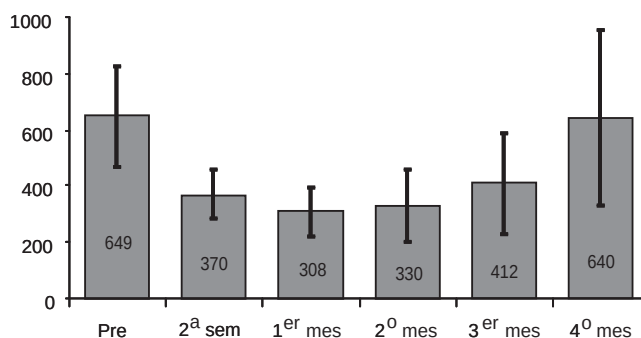
Hasta 40% de los pacientes recibieron una segunda dosis de bevacizumab intravítrea entre los dos y los cuatro meses posteriores a la primera aplicación: 15% se reinyectó a los dos meses postratamiento, 20% a los tres meses y el 5% restante a los 4 meses después de la primera dosis.

Se encontró que en el grupo de pacientes con segunda dosis de bevacizumab el promedio del grosor macular antes de la segunda aplicación fue de 571 micras, comportándose

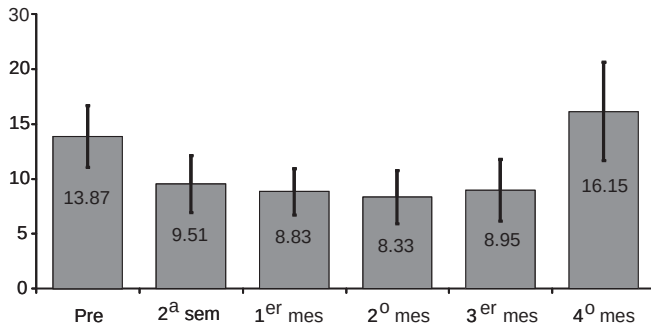
Gráfica 1. Periodo de seguimiento



Gráfica 2. Promedio del grosor macular



Gráfica 3. Promedio del volumen macular

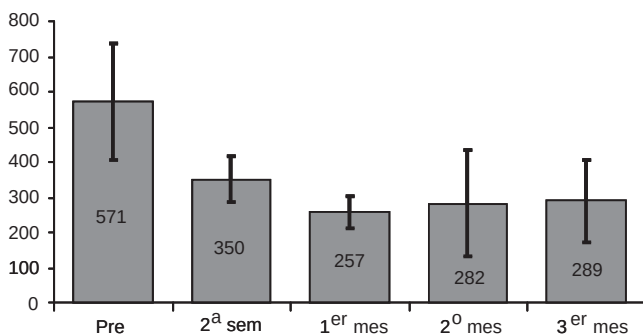


de forma similar a lo observado durante la primera aplicación del medicamento, ya que existió una máxima reducción del grosor macular al mes después de la reinyección con un promedio de 257 micras notando que, desde el segundo mes, se presentó una ligera regresión en el grosor macular llegando a un período máximo de seguimiento posterior a la segunda dosis de tres meses en donde el grosor macular promedio fue de 289 micras. Nuevamente, la diferencia fue estadísticamente significativa durante todo el periodo de seguimiento de la segunda aplicación del medicamento con una  $P < 0.05$  (Gráfica 4).

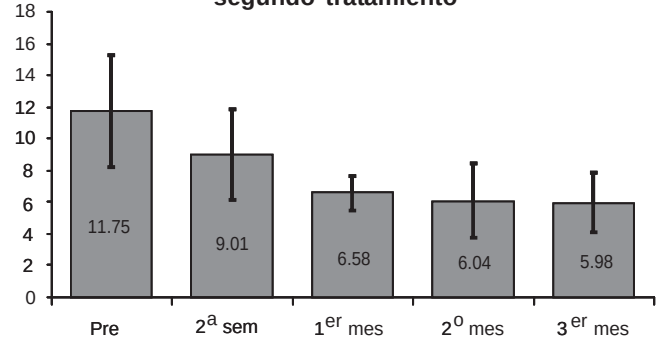
El promedio del volumen macular antes de la segunda aplicación del medicamento fue de 11.75 mm<sup>3</sup>, el cual presentó una máxima disminución al final de este periodo en el tercer mes posterior a la segunda aplicación de bevacizumab con un promedio del volumen macular de 5.98 mm<sup>3</sup>, presentando nuevamente una diferencia significativamente estadística con una  $P < 0.05$  (Gráfica 5).

En cuanto a la agudeza visual, ésta osciló entre movimiento de manos y 20/300 antes del tratamiento, encontrando al corte de los 4 meses postratamiento un rango de agudeza visual entre movimiento de manos y 20/100. En el grupo de pacientes con segunda aplicación del bevacizumab fue donde se encontró una mejor agudeza visual al final del seguimiento, en donde 5 de los 8 pacientes presentaron una agudeza visual de 20/100, siendo una diferencia estadísticamente significativa entre la agudeza visual inicial y la final con una  $P < 0.05$  (Gráfica 6).

Gráfica 4. Promedio de grosor macular en el segundo tratamiento



Gráfica 5. Promedio del volumen macular en el segundo tratamiento



Dos pacientes desarrollaron membrana epirretiniana grado II y un paciente evolucionó hacia un agujero macular grado IV durante el periodo total de seguimiento.

A continuación se ilustran dos casos clínicos.

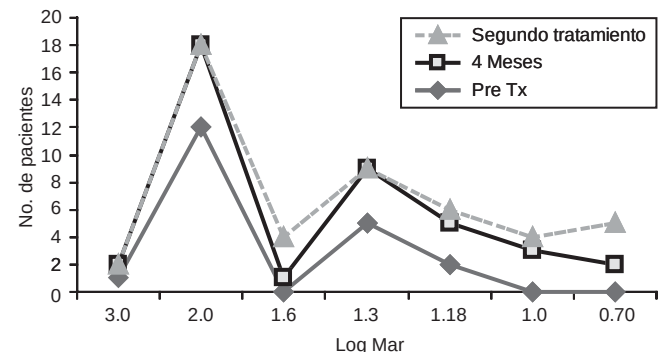
### Caso clínico 1

Paciente masculino de 58 años de edad con OVCR del ojo derecho. En la fotografía clínica pretratamiento se observa edema de disco, con abundantes hemorragias intrarretinianas en los cuatro cuadrantes, así como exudados blandos, dilatación y tortuosidad vascular. La OCT pretratamiento demuestra una imagen de edema macular quístico con un grosor macular inicial de 459 micras. A las dos semanas postratamiento la fotografía clínica muestra desaparición del edema de disco, con persistencia de algunas hemorragias intrarretinianas y escasos exudados blandos; la OCT señala un grosor macular de 213 micras. A los dos meses postratamiento, la fotografía clínica sólo muestra la persistencia de algunas hemorragias intrarretinianas aisladas y la OCT nuevamente proporciona una imagen de edema macular quístico con un grosor macular de 449 micras. Finalmente, a los tres meses postratamiento, en la OCT persiste una imagen de edema macular quístico con un grosor macular de 575 micras (Figuras 1-7).

### Caso clínico 2

Paciente femenino de 63 años de edad con OVCR del ojo derecho que en la fotografía clínica se presenta con abundan-

Gráfica 6. Evolución de la agudeza visual





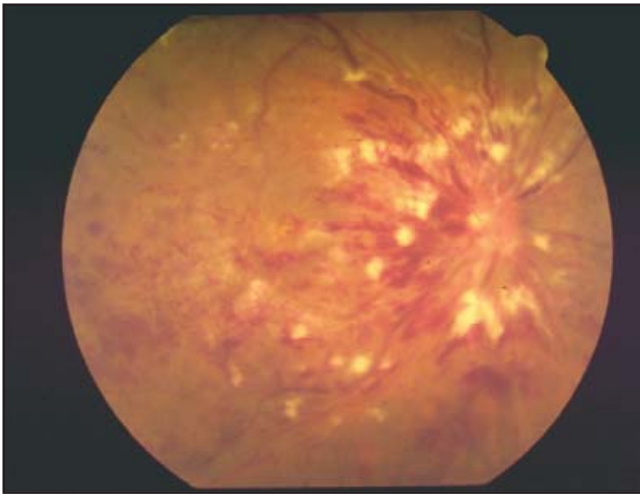


Fig. 1. Pretratamiento.

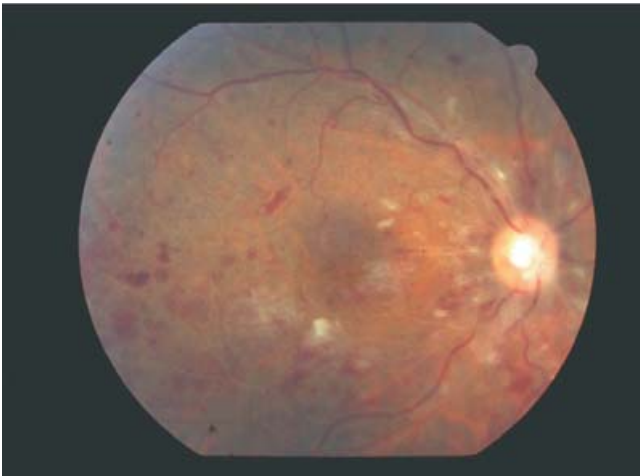


Fig. 2. Segunda semana.

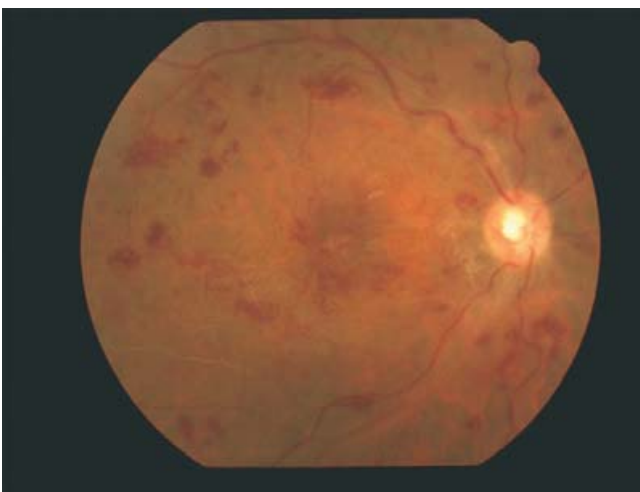


Fig. 3. Un mes.

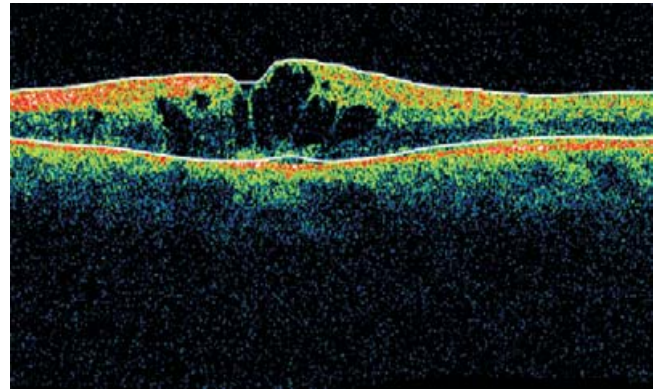


Fig. 4. 459  $\mu$ .

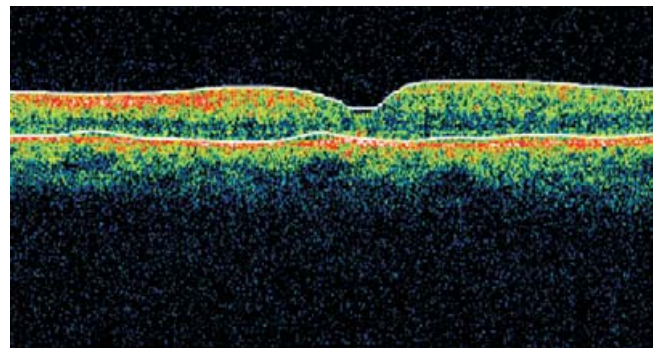


Fig. 5. 213  $\mu$ .

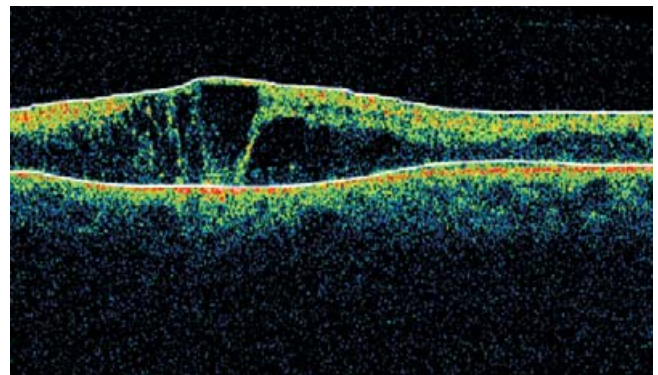


Fig. 6. 449  $\mu$ .

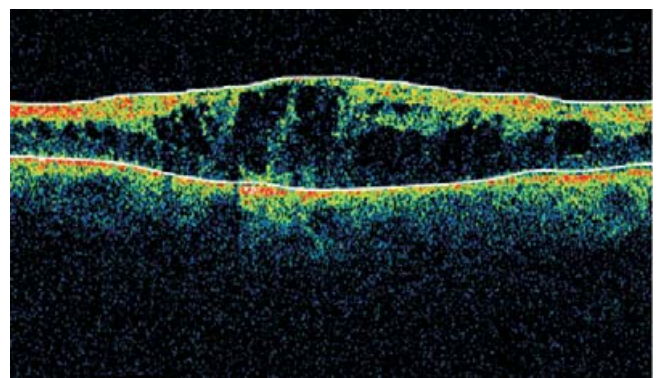


Fig. 7. 575  $\mu$ .



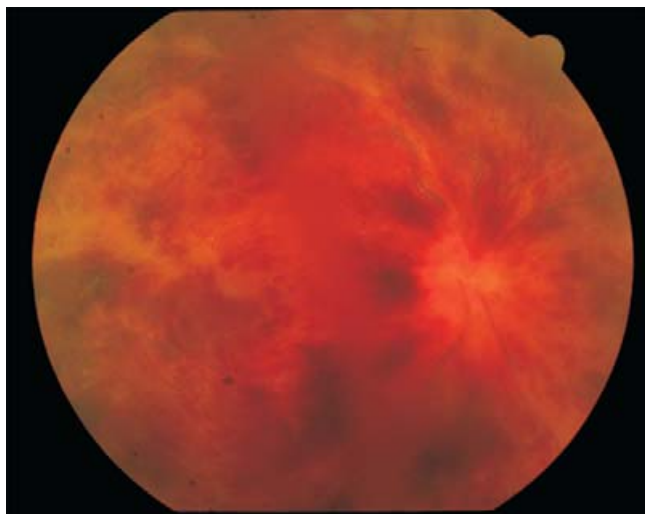


Fig. 8. Pretratamiento.

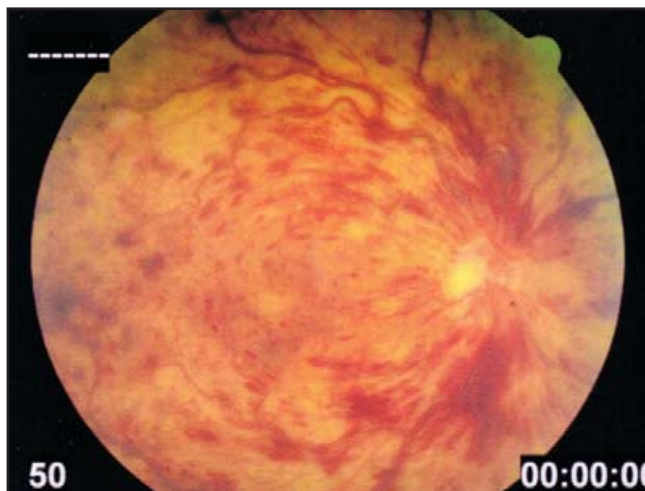


Fig. 9. Dos semanas



Fig. 10. Un mes

tes hemorragias intrarretinianas en los cuatro cuadrantes, dilatación y tortuosidad venosa, con edema de disco importante; la OCT inicial con imagen de edema macular con un grosor pretratamiento de 888 micras. A las dos semanas postratamiento, en la fotografía clínica se observa disminución importante del edema de disco y de las hemorragias intrarretinianas, en la OCT la imagen es de edema macular quístico con un grosor de 366 micras. A los dos meses postratamiento, en la fotografía clínica ya desapareció el edema de disco y persisten algunas hemorragias intrarretinianas, la OCT presenta una regresión del grosor macular hacia las 525 micras. En este momento se decide aplicar una segunda dosis de bevacizumab intravítreo y, al mes posterior a la segunda aplicación, se observa en la OCT un grosor macular de 217 micras con una depresión foveal normal (Figuras 8-14).

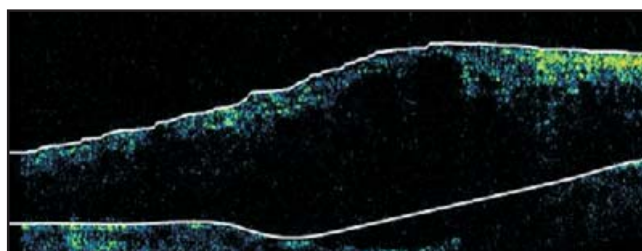


Fig. 11. 888  $\mu$ .

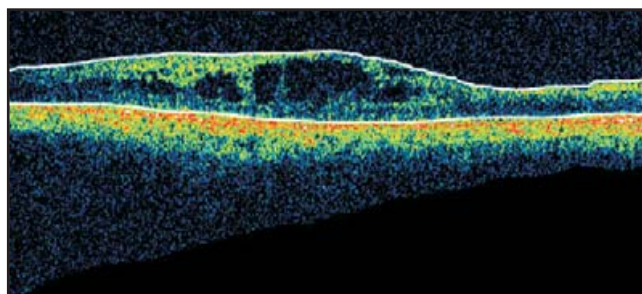


Fig. 12. 366  $\mu$ .

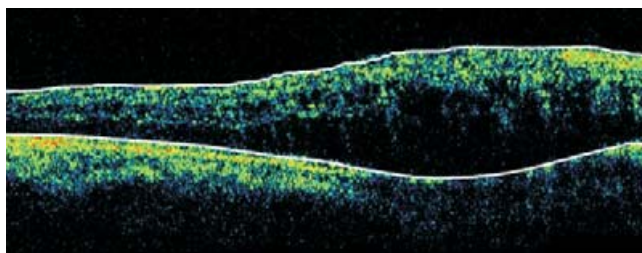


Fig. 13. 525  $\mu$ .

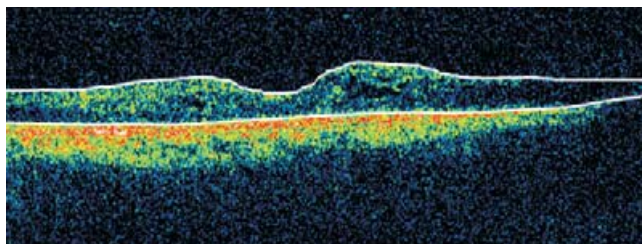


Fig. 14. 217  $\mu$ .

## DISCUSIÓN

En el momento de conclusión del estudio sólo existía en la literatura un reporte similar empleando bevacizumab intravítreo para el tratamiento del edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina que demuestra la eficacia del bevacizumab en la mejoría tanto anatómica como funcional del área macular (23).

En dicho estudio publicado por Iturralde y cols., se inyectaron un total de 16 ojos con un seguimiento máximo de tres meses, a diferencia de la serie actual en donde se trataron 20 ojos y el seguimiento total fue de hasta nueve meses. El promedio del grosor macular inicial en la serie de Iturralde y cols. fue de 887 micras siendo mayor a nuestra serie en donde el promedio fue de 649 micras, al mes de seguimiento el grosor macular promedio en la publicación referida fue de 372 micras, similar a la serie actual en donde el promedio fue de 308 micras. En la serie de Iturralde y cols. nueve pacientes habían recibido tratamiento previo con triamcinolona y cinco de ellos fueron tratados hasta en tres ocasiones antes de decidir emplear el bevacizumab. Se presenta una comparación de los resultados en el cuadro 1.

En nuestro estudio encontramos que se observó una mejoría tanto del estado anatómico como funcional del área macular determinada por la disminución tanto del grosor como del volumen macular y por la mejoría en los rangos de agudeza visual de los pacientes tratados.

Cabe hacer notar que en los pacientes con un segundo tratamiento se pudo demostrar que existe una mejor estabilización tanto del grosor macular como del volumen y esto último también fue reflejado en la mejor agudeza visual registrada en este grupo. Esto hace suponer que tal vez determinar desde un principio la necesidad de dar un segundo tratamiento a los pacientes entre las 6 y 8 semanas postratamiento, antes de notar algún emperoramiento en el estado anatómico del área macular, pueda permitir tener un mejor control con resultados más favorables.

No encontramos que existiera alguna relación entre el tiempo de evolución del cuadro clínico al momento del diagnóstico y la posibilidad de recidiva del edema macular, sin embargo, como se demostró en los casos clínicos, se puede incidir en la historia natural de la enfermedad y, con la disminución de las hemorragias intrarretinianas, poder realizar estudios fluorangiográficos en etapas más tempranas que

permitan realizar un mejor seguimiento de los pacientes y poder ser más eficientes en la determinación del daño retiniano secundario a la isquemia.

## CONCLUSIONES

Con base en los resultados encontrados en esta serie se puede inferir que la utilización de bevacizumab (Avastin) intravítreo favorece la disminución del edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina, suponiendo una estabilización temporal en la función de la barrera hematorretiniana, permitiendo a su vez presentar una mejoría en la función visual de los pacientes.

Se pudo observar que el grosor y el volumen macular empiezan a disminuir desde las dos semanas postratamiento y que alcanzan un máximo al mes de evolución posterior a la aplicación del medicamento, ya sea en la dosis inicial o en las segundas aplicaciones.

Sin embargo, el edema macular es recidivante y se requiere la aplicación de nuevos tratamientos a partir de las semanas 8 a 12 posteriores a la primera aplicación. Actualmente el periodo de seguimiento de esta serie se limita a dos aplicaciones del medicamento, las cuales pueden ser en un número mayor dependiendo del periodo de seguimiento que se pueda llegar a completar con cada paciente y la evolución que éste presente.

Como actualmente no existen estudios multicéntricos con series que presenten un número importante de pacientes y con periodos de seguimiento prolongados, es necesario recalcar que es necesario seguir realizando actualizaciones sobre las series actuales y permitir así poder, en un futuro, determinar o establecer los criterios de nuevas aplicaciones del tratamiento con bases sólidas y determinar cual pudiera llegar a ser el pronóstico de la función visual de estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Opremac EM, Bruce RA, Lomeo MD, Ridenour CD, Letson AD, Rehmar AJ. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. A retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina* 2001; 21:408-415.
2. The central vein occlusion study group. Baseline and early natural history report: The central vein occlusion study. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1087-1095.
3. Mirshahi A, Roohipoor R, Lashay A, Mohammadi SF, Mansouri MR. Surgical induction of chorioretinal venous anastomosis in ischaemic central vein occlusion: a non-randomised controlled clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:64-69.
4. Zegarra H, Gutman FA, Conforto J. The natural course of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1979; 86:1931-42.
5. Ratz EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions: a case controlled study. *Ophthalmology* 1992; 99:509-514.
6. The central vein occlusion study group M report. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995; 102:1425-1433.

**Cuadro 1. Comparación de resultados**

|                  | Iturralde y col. | Serie actual |
|------------------|------------------|--------------|
| No. ojos         | 16               | 20           |
| Seguimiento      | 3 meses          | 9 meses      |
| Grosor mac pre   | 887              | 649          |
| Grosor mac 1 mes | 372              | 308          |
| AV pre tx        | 1.48             | 1.79         |
| AV 1 mes         | 1.05             | 1.48         |
| AV 3 meses       | 0.84             | 1.13         |
| Triamcinolona    | 9.0              |              |

7. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79:371-422.
8. Hayreh SS. Pathogenesis of occlusion of the central retinal vessels. *Am J Ophthalmol* 1971; 72:998-1011.
9. Haureh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983; 90:458-474.
10. The central vein occlusion study group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:486-491.
11. Leonard BC, Coupland SG, Kertes PJ, Bate R. Long-term follow-up of a modified technique for laser-induced chorioretinal venous anastomosis in nonischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2003; 110:948-954.
12. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingermann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22:1-29.
13. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146:1029-1039.
14. Midgley R, Kerr D. Bevacizumab: current status and future directions. *Ann Oncol* 2005; 16:999-1004.
15. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA y cols. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-weeks results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112:1035-1047.
16. Avastin Prescribing Information. Genetech Inc. December 2004.
17. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with antiangiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001; 7:987-989.
18. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36:331-335.
19. Rosenfeld PJ. Avastin for AMD Program and abstracts of the Subspecialty Day Retina, American Academy of Ophthalmology; October 14-15, 2005; Chicago, Illinois.
20. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG y cols. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:1480-1487.
21. Pe'er J, Shweiki D, Itin A y cols. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. *Lab Invest* 1995; 72:638-645.
22. Pe'er J, Folberg R, Itin A y cols. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998; 105:412-416.
23. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA y cols. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. A Short-Term Study. *Retina*, March 2006.