

# Uso de bevacizumab intravítreo para el tratamiento de las neovascularizaciones coroideas secundarias a degeneración macular relacionada con la edad. Resultados a corto plazo

MARTIN CHARLES, NICOLAS CHARLES, TAMARA ZOMPA, MONICA MIGUENS Y DANIEL CHARLES.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir los resultados obtenidos a corto plazo, anatómicos y visuales, luego de la inyección intravítrea de bevacizumab (Avastin, Roche Argentina) en casos de membranas neovasculares coroideas (MNV) secundarias a maculopatía degenerativa relacionada con la edad (MDRE).

**MÉTODOS:** Estudio retrospectivo de una serie consecutiva de 49 ojos de 49 pacientes con MDRE de tipo exudativa, tratados con bevacizumab 1,25 mg intravítreo, bajo consentimiento del paciente, entre diciembre de 2005 y marzo del 2007. Se evaluó la mejor agudeza visual corregida (AVMC), examen oftalmológico general, aspecto anatómico de la mácula mediante tomografía de coherencia óptica macular (Stratus III OCT, Carl Zeiss), en la primera consulta y en los siguientes controles.

**RESULTADOS:** Se evaluaron 47 ojos con una AVMC promedio previa de 20/200 y posterior al tratamiento de 20/70. Se notó disminución significativa del espesor macular central en casi todos los casos. No se observaron complicaciones locales, ni sistémicas.

**CONCLUSIONES:** El uso de bevacizumab intravítreo en MDRE parecería ser un tratamiento seguro y potencialmente eficaz, más aún en aquellos casos de menor tiempo de evolución. Los resultados son promisorios; aun teniendo en cuenta su uso "off-label". Es necesario realizar un mayor seguimiento de estos pacientes para ver la seguridad de esta droga a largo plazo y su comparación con otros tratamientos o combinaciones posibles. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 19-24*

**PALABRAS CLAVE:** bevacizumab, inyección intravítrea, membrana neovascular, maculopatía, maculopatía relacionada con la edad.

## The use of intravitreal bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. Short-term results.

### ABSTRACT

**PURPOSE:** To describe the short-term visual and anatomical results after intravitreal injection of bevacizumab in patients with neovascular age related macular degeneration (ARMD).

**METHODS:** Retrospective study of a consecutive series of 49 eyes of 49 patients with exudative ARMD treated with intravitreal bevacizumab (Avastin) (1.25 mg), between December 2005 and March 2007. Ophthalmic examination and outcome included best corrected visual acuity (BCVA) and anatomy of macula with optical coherence tomography (OCT) at the beginning of the study and the subsequent controls. Median follow-up was 6.4 months (range 2 to 12 months).

**RESULTS:** There was a median gain of 3.1 Snellen lines in 42 eyes (85.7%), and more than 3 lines in 17 eyes (40.6%). In these eyes, OCT central retinal thickness improved a mean of 77.54 microns. The BCVA was unaltered in 5 eyes (10.2%) and decreased in two eyes because of hemorrhage and recurrence of macular edema. The mean number of injections was 3.1. No systemic or local side effects were observed.

**CONCLUSIONS:** The intravitreal injection of bevacizumab appears to be helpful in the short-term results of patients with exudative neovascular membranes (ARMD). Longer follow-up and comparative/control studies are required to assess the long-term beneficial effect of this therapy. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 19-24*

**KEY WORDS:** bevacizumab, intravitreal injection, ARMD, neovascular, exudative macular degeneration.

Recibido: 13/08/07  
Aceptado 24/09/07  
Los autores no tienen interés comercial en los productos mencionados.  
Autor responsable:  
Dr. Martín Charles  
Centro Oftalmológico  
Dr. Daniel Charles  
Riobamba 841  
Ciudad de Buenos Aires,  
Argentina.  
martin.charles@gmail.com

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), en su estado avanzado, es una de las principales causas de ceguera legal (pérdida irreversible de la visión central) en pacientes mayores de 50 años.<sup>1-4</sup> A medida que la esperanza de vida va aumentando, inevitablemente se ve acompañada de una disminución de la calidad

de vida de los pacientes con DMRE, y los costos de salud relacionados.<sup>5</sup>

Hasta hace pocos años, la neovascularización coroidea (NVC) era tratada mediante la destrucción del complejo neovascular corioido con distintos láseres, como la termoterapia transpupilar (TTT) o la terapia fotodinámica con verteporfirina (TFDv).<sup>6-7</sup> A medida que se

fue avanzando en el conocimiento de la angiogénesis, se fueron desarrollando drogas que específicamente actúan sobre estos neovasos coroideos. El target más estudiado es el factor de crecimiento endotelial vascular o VEGF (siglas en inglés), el cual juega un rol fundamental en la cascada de crecimiento vascular, proliferación y subsiguiente hiperpermeabilidad de aquellos vasos anómalos.<sup>8</sup> Al aumentar la permeabilidad de estos neovasos, se van depositando proteínas en su el intersticio, lo que a su vez facilitaría el proceso de angiogénesis.<sup>9</sup>

En el transcurso de estos últimos años se desarrollaron dos drogas que al unirse al VEGF inhiben su función; ambas fueron testeadas en exámenes clínicos de fase III en pacientes con maculopatía exudativa. El pegaptanib sódico (Maculen, Pfizer) es un aptámero oligoribonucleico aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA) para su uso intravítreo en MDRE exudativa en diciembre del 2004.<sup>10</sup> Con esta droga, si bien los pacientes tratados continuaban perdiendo visión durante el primer año, evolucionaban mejor que aquellos pacientes que no recibían tratamiento. Estos estudios concluyeron que su uso intravítreo a intervalos de 6 semanas tenían una eficacia similar a la TFDv, en prevenir la pérdida moderada de visión.<sup>11</sup> El ranibizumab (Lucentis, Novartis) es un fragmento del anticuerpo monoclonal humanizado. Varios estudios demostraron el beneficio del tratamiento con esta droga en el 95% de los pacientes tratados con un seguimiento de 12 meses.<sup>12-13</sup> El ranibizumab es en realidad un producto químicamente modificado, derivado del bevacizumab.

El bevacizumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado recombinante que se une al factor de crecimiento endotelial vascular humano e inhibe su actividad biológica, tanto *in vitro* como *in vivo*. Se produce mediante un sistema de expresión celular de mamífero de ovario de hamster chino. Su uso se halla aprobado para el tratamiento del cancer colorrectal.<sup>14</sup> El primer oftalmólogo en utilizar el bevacizumab (Avastin, Genentech) fue el Dr. Philip Rosenfeld, junto a M. Michels y equipo.<sup>15-16</sup> Desde que el Dr Rosenfeld inyectó por primera vez el bevacizumab intravítreo en 1 paciente con MNV secundaria a DMRE, comenzaron a aparecer numerosos trabajos sobre su aplicación en todo el mundo<sup>17-19</sup> Todos los trabajos sugieren resultados prometedores, con importante mejoría en la agudeza visual y disminución del espesor retinal central (ERC) medido mediante OCT, y sin evidencias de toxicidad local ni sistémica a corto plazo.

En este trabajo presentamos los resultados a corto plazo del tratamiento con bevacizumab intravítreo en pacientes con maculopatía exudativa virgen, es decir, sin tener antecedentes de tratamientos previos, en términos de cambios en la agudeza visual, sensación subjetiva de mejoría visual y anatómicos evaluados con OCT.

## Material y Métodos

Realizamos un trabajo retrospectivo de una serie consecutiva de 49 pacientes que presentaban una membrana neovascular coroidea secundaria a degeneración macular relacionada con la edad. A todos los pacientes se les explicó claramente el uso "off-label" de esta droga y las distintas opciones de tratamiento con las que contamos hoy en día en nuestro país; a aquellos que optaron por hacerlo se les hizo firmar un consentimiento informado, quedando claro los posibles riesgos y beneficios de la droga, complicaciones, cantidad de aplicaciones que podrían necesitarse, como se seguiría su caso.

A cada paciente se le realizó inicialmente un exhaustivo examen oftalmológico, incluyendo agudeza visual mejor corregida (AVMC) con la clásica cartilla de Snellen, examen de segmento anterior con lámpara de hendidura, segmento posterior con lupa de contacto de Goldman y oftalmoscopia binocular indirecta y tonometría. A todos se les realizó un OCT inicial, con el equipo Stratus III OCT (Carl Zeiss). Los pacientes fueron evaluados oftalmológicamente y con OCT luego a las 24 horas y a las 5 semanas, y en base a su resultado y a la AVMC se procedió a sucesivas inyecciones intravítreas de acuerdo al caso.

Los criterios de exclusión fueron: AVMC inicial mejor de 20/40, aquellos con tratamientos previos de su maculopatía, maculopatía hemorrágica severa y seguimiento menor de 2 meses. En aquellos pacientes donde se realizó tratamiento bilateral, sólo fue incluido en el estudio uno de los ojos.

Todas las inyecciones fueron realizadas por 2 miembros de nuestro equipo. La dosis de bevacizumab intravítreo utilizada fue de 1,25 mg/0,05 ml. Esta dosis se obtuvo luego de fraccionar el vial comercialmente disponible (4 ml/100 mg) en condiciones estériles bajo flujo laminar. Cada frasco fraccionado contiene 0,120 ml (para tener en cuenta el espacio muerto de la aguja al inyectar). Estos frascos pequeños que contienen una dosis única son refrigerados, y se toman antes 1 o 2 de ellos al azar para realizar estudios microbiológicos. Normalmente expiran a los 14 días, excepto que los resultados sean negativos donde pueden utilizarse durante 3 meses más. Luego, este contenido es aspirado en el momento de la aplicación en quirófano con una jeringa de tuberculina con aguja de 30G incluida y se inyecta luego en el vítreo del paciente.

Todas las inyecciones se realizaron según protocolo. Este incluyó realización en quirófano luego de la antisepsia de piel y conjuntiva con yodopovidona al 10% y 5% en piel y conjuntiva respectivamente. Se colocó un blefarostato y se colocaron gotas de anestesia. Se procedió a aplicar la inyección intravítreo via pars plana, a 3 o 4 mm del limbo en sector temporal inferior. Seguidamente se procedió a revisar la perfusión retinal arterial mediante

oftalmoscopia binocular indirecta. Se utilizaron gotas de antibiótico Moxifloxacina (Vigamox- Laboratorio Alcon) 48 horas antes y por otras 48 horas luego de la aplicación.

Los pacientes se examinaron a las 24 horas, y luego al mes, donde se evaluó la AVMC, y se solicitó un nuevo OCT III para evaluar ECR. En base a los resultados se realizó otra aplicación y luego mensualmente se fue evaluando AVMC y ECR, recurriendo a nuevas aplicaciones de acuerdo al caso y a discreción del médico.

Los datos clínicos, número de inyecciones intravitreas y resultados obtenidos se transcribieron en una planilla de cálculo (Excel, Microsoft).

## Resultados

La edad promedio de los pacientes fue 72,8 años (rango entre 52 y 86 años). La AVMC promedio fue de 20/200 (entre 20/400 y 20/40). El espesor retinal central medido por OCT III fue en promedio de 330,7 micrones (con valores entre 546 y 180). Se realizaron entre 2 y 5 aplicaciones intravitreas de bevacizumab, con un promedio de 3,1 aplicaciones por paciente.

El seguimiento promedio fue de 6,4 meses (entre 2 y 12 meses). Un paciente (2,0%) tuvo un seguimiento de 2 meses, 4 pacientes (8,2%) de 3 meses, 9 pacientes (18,4%) de 4 meses, 4 pacientes (8,2%) de 5 meses, 13 pacientes (26,5%) de 6 meses, 3 pacientes (6,1%) de 7 meses, 2 pacientes (4,1%) de 8 meses, 7 pacientes (14,3%) de 9 meses, 3 pacientes (6,1%) de 10 meses y 3 pacientes (6,1%) de 12 meses.

De los 49 ojos estudiados, 42 (85,7%) mejoraron su AVMC, en un promedio de mejoría de 3,1 líneas de Snellen. De ellos, 17 ojos (40,6%) mejoraron más de 3 líneas de Snellen.

Cinco pacientes (10,2%) mantuvieron la misma AV que al inicio del tratamiento. Dos pacientes (4,08%) empeoraron su visión de 20/200 a visión bultos, uno de ellos por presentar una hemorragia subretinal macular severa luego de la segunda aplicación de droga; y otro por recurrencia importante del edema macular luego de la tercera inyección.

Todos los casos de mantenimiento o mejoría visual refirieron mejoría subjetiva de la visión, con mayor luminosidad dentro de esa mancha grisacea central y ausencia de las metamorfopsias. El espesor macular central medido por OCT mejoró en promedio 77,54 micras; pero en los dos casos que empeoraron su visión, en uno de ellos empeoró de 213 micras a 340 micras luego de la tercera aplicación.

En los 5 casos donde se mantuvo la AV inicial, en 3 de ellos se observó una disminución de 47 micras en prome-

dio de espesor retinal central, pero esto no se vió reflejado en mejoría visual medida en consultorio, aunque todos ellos notaron mejoría subjetiva de la calidad visual.

El efecto adverso más común observado fue la hipermia conjuntival o hemorragia subconjuntival en el sitio de la inyección. Un paciente presentó una uveítis anterior moderada que progresivamente se fue resolviendo en las primeras 4 semanas. Otro caso presentó una hemorragia masiva subretinal macular pero se interpretó como progresión de la enfermedad y no por efecto secundario de la droga. No hubo aumento de la presión ocular en ninguno de los pacientes, ni se reportaron efectos sistémicos relacionados al mismo.

## Discusión

En este estudio retrospectivo no comparativo analizando los resultados a corto plazo de 49 ojos con maculopatía exudativa que fueron tratados con sucesivas aplicaciones de bevacizumab intravitreo, a dosis de 1,25 mg; se puso de manifiesto la mejoría visual y anatómica en más del 80% de los casos. Es de destacar que en nuestra serie incluimos solamente a aquellos pacientes que no habían recibido ningún tipo de tratamiento previo de su maculopatía exudativa.

Sabemos que este estudio presenta limitaciones obvias, como lo son el seguimiento corto, la falta de medición de AV según el ERDTS, la falta de comparación con otros tratamientos o combinaciones. Sin embargo, la AV del grupo mejoró notablemente en el 85,7% de los casos, y dentro de este grupo, el 40,6% de pacientes mejoraron más de 3 líneas de Snellen. Ningún paciente había experimentado tratamientos previos para la maculopatía. Y excepto los dos casos que empeoraron, los demás mejoraron el brillo de la imagen y no presentaron más las deformaciones visuales previas.

Si bien lo más importante para el paciente es ver mejor, esto pudo correlacionarse con una disminución en el espesor central retinal. El mayor cambio anatómico se puso en evidencia en el primer control mensual, pero continuó durante el seguimiento. Cabe destacar que la mejoría visual no se correlacionó en forma proporcional con la disminución del espesor macular. Esto se puede explicar porque dentro de las causas que generan mala visión, no sólo se hallan el edema macular o el desprendimiento del epitelio pigmentario de retina, sino otros cambios producidos durante el mismo proceso de curación, como ser la atrofia de retina (especialmente de los fotorreceptores), la atrofia del epitelio pigmentario de retina y la cicatrización subfoveal, con un potencial impacto sobre la AV final.<sup>20</sup>

Comparando los resultados obtenidos, el ranibizumab también mejoró la AV promedio y la mantuvo en prome-

dio por 3 meses. David Brown,<sup>12</sup> comprobó que el subgrupo de pacientes tratados con ranibizumab fue superior en cuanto a mejoría visual, en comparación con el subgrupo tratado con TFDv. Los pacientes recibieron inyecciones mensuales de la droga o placebo.

Es un hecho que aun preocupan los riesgos potenciales a largo plazo con estas nuevas drogas inhibitoras del VEGF. El Dr. Rosenfeld y col.<sup>13</sup> diseñó el estudio PrONTO para evaluar en forma prospectiva las distintas dosis de ranibizumab intravítreo y su seguridad, aplicando inyecciones mensuales por 3 meses, y luego sólo si lo necesitaban. El promedio de inyecciones a los 12 meses fue de 5,6. Hubo una ganancia promedio de 9,3 letras (mejor que en el estudio MARINA), y el mantenimiento de la agudeza visual en el 95% de los pacientes (similares resultados que el MARINA); 35% de pacientes ganaron 3 o más líneas de visión. Rosenfeld notó la tendencia de recurrencia del fluido subretinal, puesto de manifiesto mediante el OCT, antes que el paciente notara disminución en la agudeza visual, permitiendo el re-tratamiento sin llegar a la pérdida visual. Este estudio podrá entonces guiarnos en un futuro, cuando sea aprobado el ranibizumab.

En cuanto a las complicaciones intraoculares solo observamos 1 caso de uveítis anterior moderada, que resolvió progresivamente dentro de las 4 semanas posteriores a la inyección de bevacizumab. Esto coincide con lo observado por el grupo de F. Ziemssen,<sup>21</sup> en Alemania. Ellos analizaron el flare de cámara anterior con un flarómetro, en 60 pacientes tratados con bevacizumab intravítreo por maculopatía exudativa. Notaron un leve aumento del flare en el primer control a las 24 horas. Esta disminución temporaria de la barrera hematoacuosa se debería a la inyección misma o por inflamación inespecífica. Aún con inyecciones repetidas de bevacizumab (que al ser un anticuerpo completo es potencialmente inmunogénico) no generó reacciones inflamatorias ni alérgicas. La barrera hematoacuosa se estabiliza alrededor del día 28, coincidiendo con la vida media del bevacizumab (que es mayor que el pegaptanib o el ranibizumab). En los estudios realizados con pegaptanib, del grupo que recibió una dosis de 0,3 mg, 16% tenían signos de inflamación intraocular en algún momento del seguimiento.<sup>22</sup> La proporción de pacientes que sufrieron inflamación ocular con el ranibizumab parece ser similar a los del pegaptanib. En nuestro estudio, ninguno de los pacientes sufrió accidente cerebrovascular (ACV) o infarto de miocardio (IM), pero su relación aun sigue siendo posible, por el corto seguimiento. Lo llamativo es que nosotros esperaríamos que el bevacizumab generara mayor inflamación por ser un anticuerpo completo, con una fracción Fc, que podría aumentar la respuesta inmune celular mediada por receptores Fc en las células efec-

ras del sistema inmunológico. Pero no todos los ligandos que se unen al receptor Fc activan esta cascada inmune y, en realidad, hasta puede generar efectos inhibitorios,<sup>22</sup> explicando la baja tasa de inflamación intraocular vista en nuestra serie y en otras. Se reportaron dos estudios, uno de ellos en conejos, y otro en humanos que recibieron el tratamiento, donde al realizar electroretinogramas no evidenciaron efectos tóxicos de la retina, aún a concentraciones de 2,5 mg de bevacizumab intravítreo.

Moshfeghi y su equipo,<sup>23</sup> diseñaron el estudio SANA, donde estudiaron el uso de bevacizumab sistémico para el tratamiento de maculopatía exudativa relacionada con la edad, luego de 24 semanas de seguimiento, y con un promedio de 2 a 3 infusiones endovenosas de bevacizumab, 5mg/kg, cada 2 semanas. El único hallazgo preocupante fue el aumento de la presión arterial sistémica (en 10 de 18 pacientes tuvieron que ser modificados sus tratamientos previos de antihipertensivos o si no estaban tratados, comenzaron a serlo). El peor momento fue durante la tercera semana de tratamiento. Se concluyó que luego de 6 meses, la terapia sistémica con bevacizumab pareciera ser bien tolerada y efectiva en los 18 pacientes. En todos los casos la AV mejoró, y en más del 40% hubo una ganancia visual de 3 o más líneas no solo en el ojo con la exudación sino también en el congénere que tenían ya alteraciones del epitelio pigmentario de retina. Como el bevacizumab limita o reduce la filtración secundaria a la neovascularización, para disminuir los efectos adversos sistémicos Genentech desarrolló el ranibizumab, que en estudios de fase II y III, al inyectarlo en forma intravítrea mensualmente a dosis de 0,3 mg y 0.5 mg, mejoró la visión. Los resultados con bevacizumab sistémico parecen ser similares.

Justamente gracias a sus similitudes farmacológicas y el deseo de mejorar la seguridad del tratamiento a largo plazo del bevacizumab sistémico, nosotros ofrecimos el tratamiento con bevacizumab intravítreo como parte del tratamiento de rutina en maculopatías exudativas, especialmente en aquellos casos donde el paciente no podía afrontar los gastos de la TFDv o tenía una lesión que sabíamos no iba a responder a esa terapia ni al TTT (que son los tratamientos que tenemos disponibles y aprobados). Suena razonable que al usar una dosis 400 veces menor a la usada por vía sistémica de bevacizumab,<sup>15</sup> sería mucho mas seguro para el paciente, además del menor costo que este representaría. Debemos recordar que quedó demostrado que los efectos procoagulantes de la droga pueden modularse alterando la dosis.<sup>24</sup>

Como mencionamos previamente, desde aquel reporte inicial de Rosenfeld y col.,<sup>16</sup> donde publicaron un caso de maculopatía exudativa tratado con una inyección de bevacizumab intravítrea que mostró una drástica mejoría visual y disminución del espesor retinal ya a la semana de

Tabla 1. Resultados de trabajos de tratamiento de DMRE con inyecciones de bevacizumab.

Autor	Casos	Inyecciones N° Promedio	Seguimiento Promedio (Meses)	AVMC Inicial	AVMC Post	Espesor Retinal Central ( $\mu$ ) post
Rich (19)	53	2,3	3	20/160	20/125	99,6
Rosenfeld (16)	1		1	20/200	20/60	normal
Ach (29)	30	1	2	9,2 letras	15,8 letras	NF
Jonas (27)	67	1	2	NF		NF
Chen (25)	102	3	3,5	20/80	20/50	40
Aisenberg (28)	30	2	3	NF	50% mejor 3 o más líneas	mejoría en todos los casos
Yoganathan (26)	14	3,5	6	NF	mejoría de 14,5 letras	73
Jonas (30)	1	1	1	4/10	6/10	mejoría total
Abraham (31)	39	1	1	1,18 logmar	0,88 logmar	141
Costa (32)	45	1	3	NF	mejoría a todas dosis	todos mejoraron
Bashur (33)	17	3	3	20/200	20/50	139
Spaide (18)	76	1	3	20/184	20/109	127
Avery (17)	81	3	3	20/200	20/80	67
Este trabajo	49	3,1	6,4	20/200	20/60	77,54

la aplicación, el uso de bevacizumab intravitreo se adoptó mundialmente (ver tabla 1). Rosenfeld (Rosenfeld P. Intravitreal bevacizumab for CNV and AME. *ARVO Meeting 2006*), describió 53 casos con un seguimiento de 3 meses; 44% ganaron 3 líneas de visión o más al tercer mes. También hizo una revisión del protocolo utilizado por el Bascom Palmer Eye Institute para el uso intravitreo de Avastin, que luego fue adoptado por la mayoría de los médicos oftalmólogos.

Los resultados a corto plazo de nuestra serie de casos, no controlado, no randomizado y retrospectivo no permite hacer estimaciones de la seguridad o eficacia a largo plazo del uso de bevacizumab intravitreo en pacientes con maculopatía exudativa sin otros tratamientos previos; además con un seguimiento de 6 meses en promedio, los pacientes pueden aun llegar a necesitar tratamientos adicionales y podrían entonces no estar exhibiendo su mejor AV final. Tampoco fue uniforme el número de inyecciones por ojo. Pero aun así, los resultados fueron promisorios y concuerdan con otros trabajos presentados también con seguimientos cortos, y donde notaron que aquellos pacientes que no habían tenido otros tratamientos previos tenían a su vez, mejores resultados visuales (ver tabla 1).<sup>25-26</sup> Es importante encarar estudios de mayor seguimiento.

En síntesis, creemos que queda demostrado que la inyección intravitrea de bevacizumab se asocia a una mejoría de la agudeza visual en más del 80% de los pacientes y se asocia a una disminución del espesor retinal central, controlado por medio del OCT III, en aquellos pacientes con maculopatía exudativa, con mínimas complicaciones oculares locales, y sin efectos adversos sistémicos hasta

ahora. Son necesarios estudios de largo plazo, controlados, randomizados y protocolizados de tratamiento, para poder así evaluar la eficacia y la seguridad del bevacizumab intravitreo, compararla con otros anti-VEGF; más aun si tenemos en cuenta que el costo del tratamiento para el paciente es menor que con otros tratamientos, evitando que muchos pacientes no tengan la oportunidad de mejorar o conservar su visión.

#### Bibliografía

- Attebo, K, Mitchell, P, Smith, W. Visual acuity and the causes of visual loss in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103:357-64.
- Klaver, CC, Wolfs, RC, Vingerling, JR, Hoffman, A, y col. Age specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:653-8.
- Klein, R, Wang, Q, Klein, BE, Moss, SE, y col. The relationship of age-related maculopathy, cataract and glaucoma to visual acuity. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:182-91.
- Congdon, N, O Colman, B, Klaver, CC. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:477-85.
- Williams, RA, Brody, BL, Thomas, RG. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;16:514-20.
- Macular photocoagulation study group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1232-41.
- Bressler, NM. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration with verteporfin: two years results of 2 randomized clinical trials: TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;2:198-207.
- Ferrara, N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer* 2002;2:795-803.
- Dvorak, HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:4368-80.
- Ruckman, J, Green LS. 2 fluoropyrimidina RNA- based aptamers to the 16S- amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF

- 165) : inhibition of receptor binding and VEGF- induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. *J Biol Chem* 1998;273: 20556-67.
- 11) Gragoudas, ES, Adamis, AP, Cunningham, ET, Feinsod, M, y col. Pegaptanib for neovascular age related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351: 2805-16.
  - 12) Brown, DM, Kaiser, P, Schneider, S, Soubrane, G y col. ANCHOR study group. Subgroup analysis of first year results of ANCHOR: a phase III, double-masked, randomized comparison of ranibizumab and verteporfin photodynamic therapy for predominantly classic choroidal neovascularization related to age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
  - 13) Rosenfeld, PJ, Brown, DM, Heier, JS, Boyer, DS y col. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
  - 14) Ferrara, N, Hillan, JK. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391-400.
  - 15) Michels, S, Rosenfeld, P, Puliafito, C, Marcus, E. Systemic bevacizumab therapy for neovascular age related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
  - 16) Rosenfeld, P, Moshfeghi, AA, Puliafito, C. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-5.
  - 17) Avery, RL, Pieramici, DJ, Rabena, MD, Castellarin, AA y col. Intravitreal bevacizumab for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.
  - 18) Spaide, RF, Laud, K, Fine, H, Klancnik, JM y col. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
  - 19) Rich, RM, Rosenfeld, P, Puliafito, C, Dubovy, S y col. Short term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for neovascular age related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
  - 20) Hawkins, B, Werhe, W. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients with neovascular age related macular degeneration. *ARVO* 2006, Grupo 251.
  - 21) Ziemssen, F, Warga, M, Neuhann, IM, Leitritz, M y col. Does intravitreal bevacizumab injection have an effect on the blood aqueous barrier function? *Br J Ophthalmol* 2006;90:922.
  - 22) Ravetch, JV, Bolland, S. IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2001;19:275-90.
  - 23) Moshfeghi, A, Rosenfeld, P, Puliafito, C, Michels, S y col. Systemic Bevacizumab therapy for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:2002-11.
  - 24) Ma, L, Francia, G, Vilorio, Petit. In vitro procoagulant activity induced in endothelial cells by chemotherapy and antiangiogenic drug combinations: modulation by lower dose chemotherapy. *Cancer Res* 2005;65:5365-73.
  - 25) Chen, C, Wong, T, Heriot, WJ. Intravitreal bevacizumab for neovascular age related macular degeneration : a short term study. *Am J Ophthalmol* 2007;143: 510-2.
  - 26) Yoganathan, P, Deramo, VA, Lai, J, Lai, J y col. Visual improvement following intravitreal bevacizumab in exudative age related macular degeneration. *Retina* 2006;26:994-8.
  - 27) Jonas, JB, Libondi, T, Ihloff, AK, Harder, B y col. Visual acuity change after intravitreal bevacizumab for exudative age related macular degeneration in relation to subfoveal membrane type. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:563-5.
  - 28) Aisenbrey, S, Ziemssen, F, Volker, M, Gelissen, F y col. Intravitreal bevacizumab for occult neovascularization in age related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:941-8.
  - 29) Ach, T, Dawczynski, J, Konigsdorffer, E, Augsten, R y col. Subjective sensations after intravitreal injection of bevacizumab. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007;224:180-4.
  - 30) Jonas, JB, Harder, B, Spandau, UH, Kampeter, B y col. Bevacizumab for occult subfoveal neovascularization in age related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:774-5.
  - 31) Abraham, Marin, ML, Cortes-Luna, F, Alvarez-Rivera, G, Hernandez-Rojas, M y col. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age related macular degeneration: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:651-5.
  - 32) Costa, R, A, Jorge, R, Calucci, D, Cardillo, JA, y col. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization cause by AMD (IBeNa study): results of a phase I dose- Escalation study. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4569-78.
  - 33) Bashur, ZF, Bazarbachi, A, Schakal, A, Haddad, ZA y col. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1-9.