

Revisión con agujas y uso de bevacizumab en bulas de filtración encapsuladas

Needle revision and the use of bevacizumab in encapsulated filtration blebs

Francisco Yunier Fumero González, Elizabeth Arzuaga Hernández, Ibraín Piloto Díaz, Liamet Fernández Argones, Daylin Cárdenas Chacón

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

RESUMEN

Objetivo: determinar la efectividad a mediano plazo de la revisión con aguja asociada a bevacizumab (avastin) en ampollas de filtración encapsuladas postrabeculectomía.

Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo-prospectivo, de serie de casos (14 ojos, 14 pacientes), con antecedentes de quiste de Tenon a corto plazo postrabeculectomía (2 meses - 1 año). Se realizó revisión con aguja asociada a inyección subconjuntival de avastin (1 mg) hasta completar 3 dosis en días alternos. Se evaluaron la presión intraocular y el uso de colirios hipotensores preoperatorio y posoperatorio a la semana, 1 mes, 3 meses y 1 año. Se definió el éxito total (si en el posoperatorio la PIO era menor o igual a 21 mmHg sin necesidad de colirios hipotensores); parcial (si la PIO era menor o igual a 21 mmHg con el uso de hasta dos fármacos); y sin éxito (si la PIO era menor o igual a 21 mmHg con 3 colirios hipotensores o mayor que 21 mmHg). Se registraron las complicaciones quirúrgicas.

Resultados: la edad media fue de $59,3 \pm 8,4$ (43-75). Predominó el sexo femenino (57 %) y no existieron diferencias en cuanto al color de piel (7/7). El grado de reducción de la PIO fue regular a la semana y al mes, y malo a los 3 meses y al año, lo que requirió una nueva cirugía en 11 casos (78,6 %). Las complicaciones más frecuentes fueron: hemorragia subconjuntival (71,4 % de casos) y Seidel positivo (21,4 %).

Conclusiones: la revisión con aguja asociada al uso de avastin subconjuntival como tratamiento de la ampolla encapsulada no logra una reducción significativa de la presión intraocular.

Palabras clave: quiste de tenon; revisión con aguja; cistitomía; avastin; bevacizumab; ampollas encapsuladas.

ABSTRACT

Objective: determine the medium-term effectiveness of needle revision with bevacizumab (avastin) in encapsulated filtration blebs after trabeculectomy.

Methods: an observational descriptive prospective case-series study was conducted of 14 eyes of 14 patients with a history of Tenon cyst shortly (2 months - 1 year) after trabeculectomy. Needle revision was performed by avastin subconjunctival injection (1 mg) until completing 3 doses on alternate days. Evaluation of intraocular pressure and the use of hypotensive collyriums before and after surgery was conducted at 1 week, 1 month, 3 months and 1 year. Definitions were made of total success (IOP minor or equal 21 mmHg in the postoperative period without hypotensive collyriums), partial success (IOP minor or equal 21 mmHg with up to two drugs), and no success (IOP minor or equal 21 mmHg with 3 hypotensive collyriums or greater than 21 mmHg). Surgical complications were recorded.

Results: mean age was 59.3 ± 8.4 (43-75) years. Female sex prevailed (57 %) and no differences were found based on skin color (7/7). The degree of IOP reduction was fair at one week and one month, and bad at 3 months and one year, 11 cases (78.6 %) requiring new surgery. The most common complications were subconjunctival hemorrhage (71.4 % of the cases) and positive Seidel (21.4 %).

Conclusions: needle revision with subconjunctival avastin to treat encapsulated blebs does not achieve a significant reduction in intraocular pressure.

Key words: tenon cyst; needle revision; capsulotomy; avastin; bevacizumab; encapsulated blebs.

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios refuerzan la idea de que al reducir la PIO es posible disminuir la velocidad de progresión de la neuropatía glaucomatosa.¹ La cirugía filtrante continúa siendo la alternativa final en muchos de los casos y, a pesar de la búsqueda incesante de novedosas técnicas quirúrgicas, la trabeculectomía (TBT) se mantiene en la preferencia de algunos cirujanos basados en su poder hipotensor; sin embargo, teniendo en cuenta que su objetivo es mantener una vía de comunicación para la salida de humor acuoso que permanezca en el tiempo, los propios mecanismos de reparación tisular protectores del organismo son una amenaza para su éxito.

Se plantea que la causa más común de fallo de la cirugía antiglaucomatosa en el primer trimestre luego de una cirugía filtrante lo constituye la encapsulación de la bula de filtración o quiste de Tenon.² Los factores responsables de este fallo son aquellos que de alguna forma estimulan la proliferación fibrótica subconjuntival, entre los que se incluyen la cirugía conjuntival previa (catarata, córnea, glaucoma, estrabismo, etc.), inflamación, afaquia, glaucomas neovasculares, el uso previo de mediación antiglaucomatosa y la raza (los pacientes negros tienden a cicatrizar más activa y agresivamente que los caucásicos).³ Esta complicación usualmente se inicia a las 2 semanas del posoperatorio y se establece alrededor de las 4 a 6 semanas.^{4,5}

Varios autores han propuesto, desde el año 1941, la revisión con aguja (cistotomía) asociada a algún modulador de la cicatrización (usualmente MMC o 5-fluoracilo) como una técnica sencilla y segura que ofrece buenos resultados, incluso años después de una cirugía filtrante, y debe ser considerada de manera previa a la restauración de tratamiento médico o quirúrgico en los pacientes operados de glaucoma con fracaso precoz o tardío de una ampolla de filtración previamente funcional.^{6,7} incluyendo la aplicable en cirugías fallidas de glaucomas congénitos.⁸

La técnica de punción ha evolucionado en diferentes formas. Puede ser realizada como un procedimiento menor en el salón de cirugía (considerando el remoto riesgo de endoftalmitis) o bajo la lámpara de hendidura si el cirujano es relativamente ambidextro.⁹ La administración subconjuntival de antimetabolitos en el posoperatorio, asociado a la revisión con agujas, ha mostrado mejores resultados en el rescate del funcionamiento de la cirugía filtrante en el posoperatorio temprano; sin embargo, la evidencia sobre la efectividad de dicho procedimiento en el posoperatorio tardío es limitada¹⁰⁻¹² y se requieren, por tanto, otras alternativas.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una citoquina con múltiples efectos sobre la cicatrización de heridas.^{13,14} Mediante deposición de colágeno, angiogénesis y epitelización se estimula la formación de cicatrices.¹³ Se ha demostrado que el VEGF está elevado en pacientes con glaucoma. Bevacizumab (avastin, genentech; San Francisco, CA, EE.UU.) es un anticuerpo monoclonal humanizado de longitud completa que se une a todas las isoformas de VEGF. Ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el tratamiento intravenoso del cáncer colorrectal metastásico. Los informes de casos clínicos reportan la utilidad del bevacizumab (avastin) y lo asocian a un mejor resultado de supervivencia y morfología de la ampolla, lo cual limita la formación de cicatriz en la trabeculectomía.¹⁵ Se puede usar durante el transoperatorio o administrarlo en el espacio subconjuntival durante el posoperatorio de la cirugía filtrante. Otros estudios en el conejo e investigaciones *in vitro* han demostrado una reducción en la cicatriz posoperatoria y la falla de la ampolla con el uso de bevacizumab solo o como un complemento a 5-FU.¹⁶⁻¹⁹

Las cirugías filtrantes penetrantes (trabeculectomía) asociadas o no al uso de antimetabolitos son un proceder quirúrgico frecuente en el Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", donde la mayoría de los pacientes que acuden requieren una cirugía por no obtener control de las cifras de tensión ocular con tratamiento médico o por estado avanzado de la enfermedad. De encapsularse la bula de filtración necesitaría una nueva cirugía con mayores molestias y riesgos para el paciente y mayor gasto de recursos para la institución y para el país.

Este estudio fue concebido con el objetivo de determinar la efectividad a mediano plazo de la revisión con aguja asociada a avastin subconjuntival en el fracaso precoz de la trabeculectomía por ampollas de filtración encapsuladas. Es el primero de su tipo en Cuba, pues no existen antecedentes de investigaciones publicadas elaboradas con dicho propósito.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo, prospectivo de serie de casos realizado en el Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", entre septiembre del año 2015 y marzo de 2016. Se escogieron 14 ojos de 14 pacientes con antecedentes de fallo de la trabeculectomía, que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: mayores de 40 años, presión intraocular mayor de 21 mmHg a pesar del uso de 1 o más colirios hipotensores después de la trabeculectomía, fallo de la cirugía a partir de 1 mes y hasta un año, y pacientes que dieron su consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron los pacientes con ojos ciegos, procesos sépticos oculares, uveítis activa, obstrucción interna de la esclerostomía o no resección de la porción trabecular de esta. Se les dio salida del estudio a aquellos que no asistieron a las consultas de seguimiento.

Las variables estudiadas fueron edad, sexo, color de la piel (blanco, no blanco), presión intraocular, porcentaje de reducción de la PIO (excelente: mayor o igual 50 %, muy bueno: 40-49 %, bueno: 30-39 %, regular: 20-29 % y malo: menor o igual a 19 %); éxito de la revisión con aguja (total: si en el posoperatorio la PIO era menor o igual a 21 mmHg sin necesidad de colirios hipotensores; parcial: si la PIO era menor o igual a 21 mmHg con el uso de hasta dos fármacos; sin éxito: PIO menor o igual a 21 mmHg con 3 colirios hipotensores o mayor que 21 mmHg); número de colirios hipotensores y complicaciones posquirúrgicas (hemorragia subconjuntival, fuga de acuoso a través de la conjuntiva, atalamia, hipema y desprendimiento coroideo).

La revisión con aguja e inyección subconjuntival de avastin se realizó en todos los casos en el salón de operaciones previa limpieza del campo quirúrgico con povidona yodada. Se instiló gotas de colirio anestésico en el ojo a revisar. Con una jeringuilla y aguja de 25 G se penetró alejado de la zona filtrante. Se diseccionó el tejido hasta llegar al plano escleral desbridando la zona de adherencias y escindiendo la cápsula de Tenon. El proceder se consideró culminado cuando se visualizó la formación de ampolla filtrante y/o salida de acuoso al exterior a través del orificio conjuntival. Se administró subconjuntival de avastin (1 mg de fármaco en 1 mL) y se repitió en días alternos hasta completar tres dosis. Se mantuvo el tratamiento con colirios antibióticos y antiinflamatorios cada 4 horas durante la primera semana.

El seguimiento después de la cistitomía se realizó a la semana, un mes, tres meses y un año. En cada visita se midió la PIO con el mismo tonómetro de aplanación de Goldman, así como un único médico. De ser necesario, se reinició el tratamiento médico hipotensor ocular. Se mantuvo observación de las complicaciones posquirúrgicas mediante examen en lámpara de hendidura u otro según necesidad. Los datos se recogieron en una planilla especialmente diseñada para la investigación, mediante el interrogatorio al paciente y el examen físico oftalmológico. Estos datos fueron procesados con el software SPSS versión 11,5 para Windows. Los resultados se expresaron en distribución de frecuencia (número y porcentaje) así como medias y desviación estándar.

RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 14 pacientes; de ellos, 6 del sexo femenino y 8 del masculino para un 43 y 57 % respectivamente. La edad media fue de 59,3 años. La piel de color blanco correspondió al 50 % de los casos. La PIO media preoperatoria fue de $30,4 \pm 5,7$ mmHg y el tiempo medio de encapsulamiento de la bula de filtración pos-TBT de $6,14 \pm 3,7$ meses. La AVMC y la cantidad de fármacos

hipotensores preoperatorios resultó de $0,8 \pm 0,2$ y $3,14 \pm 0,8$, respectivamente (tabla 1).

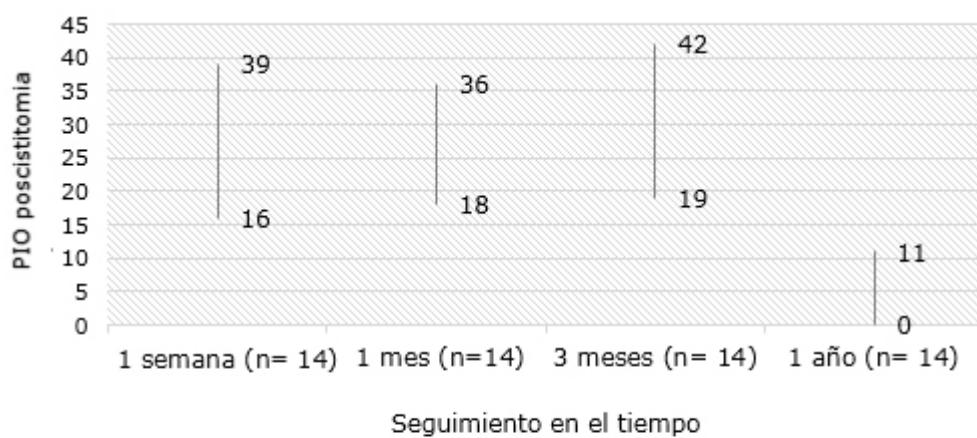
Tabla 1. Caracterización de la muestra de estudio (n= 14)

Edad (años) media ± DE (rango)	$59,3 \pm 8,4$ (43-75)
Sexo: Femenino (%)/masculino (%)	6 (43)/8 (57)
Color de la piel: Blanco (%)/no blanco (%)	7 (50)/7 (50)
PIO preoperatoria (mmHg) media ± DE (rango)	$30,4 \pm 5,7$ (22-40)
Tiempo posTBT (meses) media ± DE (rango)	$6,14 \pm 3,7$ (2-12)
AVMC preoperatoria media ± DE (rango)	$0,8 \pm 0,2$ (0,2-1,0)
Cantidad de fármacos hipotensores preoperatorio media ± DE (rango)	$3,14 \pm 0,8$ (2-4)

DE: desviación estándar; PIO: presión intraocular; TBT: trabeculectomía; AVMC: agudeza visual mejor corregida.

Fuente: datos obtenidos de la investigación.

La figura 1 muestra que la PIO media posoperatoria fue menor que la preoperatoria a la semana y un mes ($p < 0,001$ para cada intervalo de tiempo). La PIO media posoperatoria a los 3 meses fue significativamente mayor que la obtenida a la semana (22,9 mmHg; $p < 0,001$) y al mes (22,6 mmHg; $p = 0,020$).



PIO: presión intraocular.

Fuente: datos obtenidos de la investigación.

Fig. 1. Comportamiento de la presión intraocular media poscistitomía.

La relación entre presión intraocular preoperatoria vs. posoperatoria se muestra en la tabla 2. El grado de reducción fue regular a la semana y al mes, y malo a los 3 meses y al año, lo que requirió una nueva cirugía en 11 casos (78,6 % de la muestra), al no lograrse control tensional con dosis terapéutica máxima hipotensora (Fig. 2).

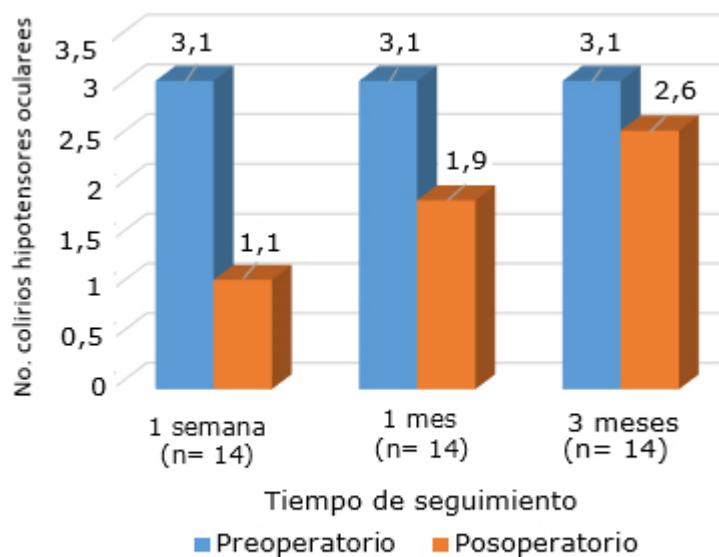
Tabla 2. Relación entre presión intraocular preoperatoria vs. posoperatoria

Tiempo	mmHg	%	Clasificación según % reducción PIO
1 semana (n= 14)	7,5	24,7	Regular
1 mes (n= 14)	7,8	25,5	Regular
3 meses (n= 14)	3,0	9,9	Malo
1 año (n= 14)*	0	0	Malo

PIO: presión Intraocular.

* Requirió nuevo proceder quirúrgico.

Fuente: datos obtenidos de la investigación.

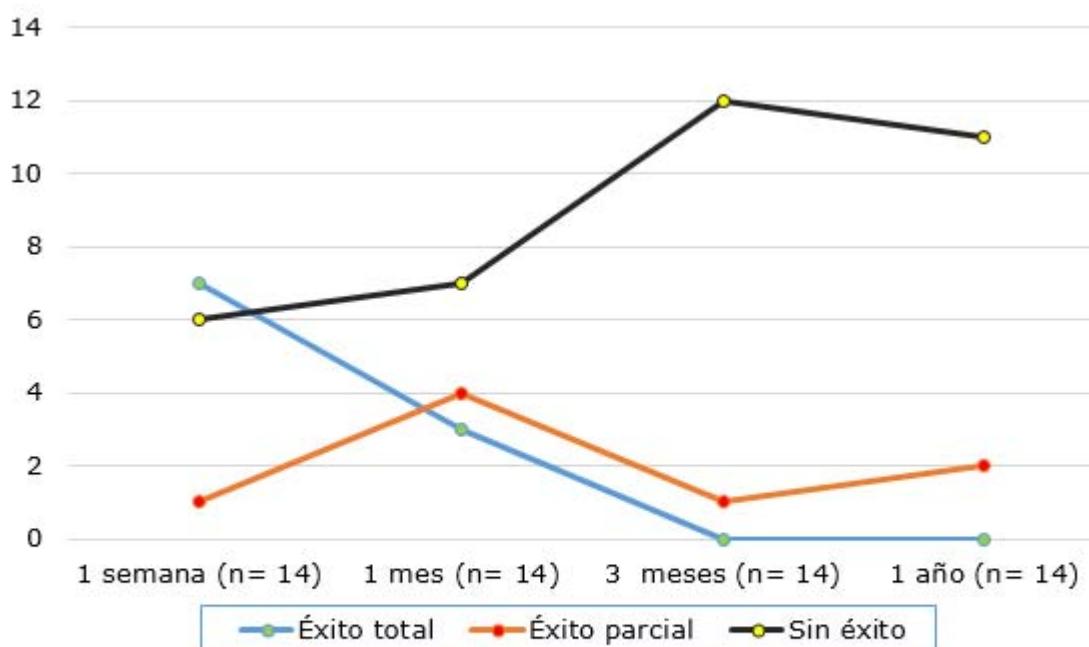
**Fig. 2.** Uso de colirios hipotensores poscistitomía.

En cuanto a las complicaciones posoperatorias, predominó la hemorragia subconjuntival (71,4 % de casos). Se presentaron además 1 caso de atalamia y 3 casos de escape de acuoso, que se resolvieron sin secuelas (tabla 3, Fig. 3).

Tabla 3. Distribución de pacientes según complicaciones posoperatorias.

Complicaciones	No.	%
Hemorragia Subconjuntival	10	71,4
Atalamia	1	7,1
Seidel positivo	3	21,4
Queratopatía Punteada Superficial	1	7,1

Fuente: datos obtenidos de la investigación.

**Fig. 3.** Distribución de pacientes según efectividad de la revisión con aguja y uso de avastin.

DISCUSIÓN

La cicatrización posoperatoria constituye la causa más frecuente de fallo de la ampolla de filtración, lo que conlleva un aumento de la PIO después de la cirugía.²⁰ Los inhibidores de la angiogénesis pueden utilizarse para la modulación de la herida en la cirugía filtrante de glaucoma.^{21,22} El uso del bevacizumab subconjuntival ha sido reportado con estos fines.² El proceso de cicatrización de la herida se realiza tanto con actividad fibroblástica como con angiogénesis.²¹ Por esta razón, se espera que los agentes anti-VEGF disminuyan el nuevo crecimiento vascular e inhiban la actividad fibroblástica.

Memarzadeh y otros informaron una reducción significativa de la cicatrización posoperatoria a nivel microscópico y una supervivencia prolongada de la ampolla cuando se comparó bevacizumab con 5-FU y una solución salina equilibrada, respectivamente, en conejos, aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la PIO.²³ La aplicación de bevacizumab subconjuntival y en la cámara anterior intraoperatoriamente no condujo a una mejor reducción de la PIO, sino a una mayor área de la ampolla; de esta forma, se logró una reducción en la formación de cicatrices.¹⁸ Estos estudios en animales pueden implicar un posible beneficio en la aplicación del bevacizumab posoperatorio para suprimir una nueva regulación positiva de la producción de VEGF. How y otros informaron la tasa de supervivencia de la ampolla más alta en un modelo de conejo cuando se combinó bevacizumab subconjuntival con 5-FU (100 %). Curiosamente, la aplicación de bevacizumab solo condujo a una mayor tasa de supervivencia (50 %) que 5-FU (25 %) solo.¹⁶ Los hallazgos en los estudios en animales también son consistentes con los estudios publicados *in vitro*. O'Neill y otros detectaron una reducción en la proliferación de fibroblastos y la capacidad de contracción del gel de colágeno después de la aplicación de bevacizumab. Hasta la fecha, solo unos pocos casos clínicos y estudios piloto sobre pacientes con glaucoma han estudiado el efecto de los inhibidores de VEGF para prevenir la cicatrización posoperatoria.¹⁹ Grewal y otros inyectaron bevacizumab subconjuntivalmente al final de la trabeculectomía. Se observaron doce ojos y después de un período medio de seguimiento de 182 días, se observó una trabeculectomía exitosa con respecto al control de la PIO en 11 ojos (92 %), con una reducción promedio de la PIO del 52 %.²⁴ Simsek y otros²⁵ encuentran en un estudio de 3 años, utilizando una dosis de bevacizumab subconjuntival poscistitomía similar a la nuestra, tasas totales de éxito de 25 % en el grupo bevacizumab y del 80 % en el grupo 5-FU, lo que coincide con nuestro estudio, cuyos resultados fueron poco favorables al avastin.

Antimetabolitos, tales como 5-FU y MMC, son el estándar actual para prevenir la cicatrización posoperatoria. Las complicaciones más frecuentes que se describen con el uso de estos compuestos son: fuga de acuoso, hipotonía, atalamia, desprendimiento coroideo, blebitis y endoftalmitis.²⁶ En este estudio se encontraron menos complicaciones posoperatorias, lo que demuestra el beneficio potencial del bevacizumab en este sentido. No se sabe si la administración tópica, subconjuntival o intravítreo es la vía óptima para la administración de bevacizumab para el rescate de ampollas encapsuladas. Un estudio de Nomoto y otros en ojos de conejo ha demostrado que bevacizumab aplicado subconjuntivalmente tenía una vida media más larga que la aplicación intravítreo.²⁷ Esto puede indicar que la inyección subconjuntival es la vía óptima para la administración. Se necesitan más estudios para determinar la ruta óptima para la aplicación de bevacizumab para la inhibición de la cicatrización en la zona de la ampolla, así como el tiempo óptimo de aplicación y dosificación. La dosis de bevacizumab en estudios en animales osciló entre 1,25 mg aplicado 1-7 veces subconjuntivalmente; 2,5 mg aplicado subconjuntivalmente y 1,25 mg aplicado intravítreo.^{16,17} En los pacientes se inyectaron 1,5 mg de bevacizumab²⁴ en comparación con 1 mg de bevacizumab en nuestro estudio. Estas diferencias en la dosificación, el tiempo de aplicación y la vía de aplicación hacen difíciles las comparaciones de estos estudios.

Estudios *in vitro*, en animales y pacientes con glaucoma apoyan el beneficio potencial de bevacizumab como inhibidor de la formación de cicatrices posoperatorias después de trabeculectomías. Sin embargo, Nilforushan y otros reportan que los subtipos de fibroblastos presentes en la cicatrización de las ampollas de filtración no son sensibles al bevacizumab (avastin), por lo que muestra una dudosa efectividad en la prevención del fallo de la cirugía de glaucoma,²⁸ lo que se corresponde con los pálidos resultados de nuestro estudio.

Existe evidencia que sugiere que los agentes anti-VEGF pueden tener un efecto sinérgico con MMC o 5-FU. Se necesitan más estudios prospectivos y aleatorios para investigar el efecto de bevacizumab subconjuntival solo o como un complemento de 5-FU o MMC, en el cuidado posoperatorio de cirugía de glaucoma y para determinar una vía óptima y el tiempo de aplicación, así como la dosificación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kahook MY. Needle bleb revision with bevacizumab. Techn Ophthalmol. 2008 [citado 5 de abril de 2011];6(4):111-3. Disponible en: <http://journals.lww.com/techniques-in-ophthalmology/Abstract/2008/>
2. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Needle bleb revision of encapsulated filtering bleb with bevacizumab. Ophth Surg Las Imag. 2006;37(2):148-50.
3. Zarei R, Shahhosseini S, Faragee-Oskouee G. Needle revision with mitomycin-C in encapsulated blebs. Act Med Iran. 2008 [citado 5 de abril de 2011];46(4):295-8. Disponible en: http://journals.tums.ac.ir/full_text.aspx?org_id=59&culture_var=en&journal_id=2&issue_id=1221&manuscript_id=11097&segment=en
4. Ruderman JM. Revising the failing filtration bleb. Techn Ophthalmol. 2005 [citado 5 de abril de 2011];3:133-7. Disponible en: <http://journals.lww.com/techniques-in-ophthalmology/Abstract/2005/>
5. Eid TM, Spaeth GL. The glaucoma. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p. 285-6.
6. Wright KW. Textbook of Ophthalmology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 640-1.
7. Sharmila R, Prashanth R, Krishnadas R. Needle revision of failing filtering blebs may spare patients and physicians another trip to the OR. AIOC proceeding: Glaucoma. 2008 [citado: 5 de abril de 2011]. p. 271-3. Disponible en: <http://www.rios.org/proceed08/papers/GLU-II/Glu-II8.pdf>
8. Perucho S, Gutiérrez E, Montero M, Mencía E, Lago MD. Repermeabilización mediante revisión con aguja de ampollas de filtración con fracaso tardío tras cirugía de glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol. 2006 [citado 5 de abril de 2011];81(9). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0365-66912006000900006&script=sci_arttext
9. Elsayed TH, El-Raggal TM. Mitomycin-C needle bleb revision in congenital glaucoma. Middle East Afr J Ophthalmol. 2010 [citado 31 de mayo de 2011];17(4):369-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2991458/>

10. Boyd BF. Últimas innovaciones en el glaucoma. Etiología, diagnóstico y tratamiento. *Highlights of Ophthalmology*; 2002.
11. Mathew R, Barton K. Tratamiento anti-factor de crecimiento endotelial vascular en la cirugía filtrante de glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 10-5.
12. Jampel HD, Musch DC, Gillespie BW. Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study Group. Perioperative complications of trabeculectomy in the collaborative initial glaucoma treatment study (CIGTS). *Am J Ophthalmol*. 2005 [citado 5 de abril de 2011]; 140: 16-22. Disponible en: new-glaucoma-treatments.com/.../Perioperative%20Complications%20of%20Trab%20CIGTS.pdf
13. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. El papel del factor de crecimiento endotelial vascular en la cicatrización de heridas. *J Surg Res*. 2009; 153(2): 347-58.
14. Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. El factor de crecimiento endotelial vascular media la actividad angiogénica durante la fase proliferativa de la cicatrización de heridas. *Am J Pathol*. 1998; 152(6): 1445-52.
15. Sabyasachi S, Rengaraj V. Prevenir encapsulamiento de la ampolla de trabeculectomía en glaucoma. *J Glaucoma*. 2012; 21(7): 450-9.
16. How A, Chua JL, Charlton A. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(2): 928-32.
17. Memarzadeh F, Varma R, Lin LT. Postoperative use of bevacizumab as an antifibrotic agent in glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(7): 3233-7.
18. Li Z, Van Bergen T, Van de Veire S. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(11): 17-5225.
19. O'Neill EC, Qin Q, Van Bergen NJ. Antifibrotic activity of bevacizumab on human Tenon's fibroblasts *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(12): 6524-32.
20. Reddick R, Merritt JC, Ross G, Avery A, Peiffer RL. Myofibroblasts in filtration operations. *Ann Ophthalmol*. 1985; 17(3): 200-3.
21. Wong J, Wang N, Miller JW. Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors. *Exp Eye Res*. 1994; 58: 439-51.
22. Nissen N, Polverini PJ, Koch AE. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol*. 1998; 152: 1445-52.
23. Siriwardena D, Edwards B, Wormald RP. National survey of antimetabolite use in glaucoma surgery in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88: 873-6.
24. Grewal DS, Jain R, Kumar H, Grewal SP. Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy a pilot study. *Ophthalmology*. 2008; 115(12): 2141.

25. Simsek T, Cankaya AB, Elgin U. Comparison of needle revision with subconjunctival bevacizumab and 5-fluorouracil injection of failed trabeculectomy blebs. J Ocul Pharmacol Ther. 2012;28(5):542-6.
26. Palmberg P. The failing filtering bleb. Ophthalmol Clin North Am. 2000;13:517-29.
27. Nomoto H, Shiraga F, Kuno N. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival and intravitreal administration in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(10):4807-13.
28. Nilforushan N, Yadgari M, Kish SK, Nassiri N. Subconjunctival bevacizumab *versus* mitomycin C adjunctive to trabeculectomy. Am J Ophthalmol. 2012;153(2):352-7.

Recibido: 15 de agosto de 2017.

Aprobado: 10 de octubre de 2017.

Francisco Yunier Fumero González. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: franciscoyfg@infomed.sld.cu