

Seguridad y eficacia de bevacizumab intravítreo como tratamiento en neovascularización coroidea subfoveal idiopática

**Dra. María Ana Martínez-Castellanos, Dr. Orlando Ustariz-González, Dr. José Luis Guerrero-Naranjo,
Dr. Jans Fromow-Guerra, Dr. Hugo Quiroz-Mercado**

RESUMEN

Objetivo: El factor de crecimiento vascular endotelial ha sido implicado como un mediador clave en la neovascularización coroidea. El propósito de este estudio es el de examinar el impacto de la terapia anti factor de crecimiento vascular endotelial en las membranas neovasculares coroideas idiopáticas.

Métodos: Estudio prospectivo, no comparativo, intervencional en serie de casos. Se inyectó en vítreo 2.5 mg de bevacizumab (Avastin®, Genentech, San Francisco California), anticuerpo monoclonal recombinante que inhibe la actividad del factor de crecimiento vascular, en 12 ojos con membrana neovascular coroidea idiopática. Se registró apariencia clínica, capacidad visual, tomografía óptica coherente, fluorangiografía, electrorretinograma multifocal y presión arterial sistémica. El seguimiento se hizo durante 24 semanas.

Resultados: El promedio de edad fue de 37.6 ± 11.1 años en 7 pacientes femeninos y 4 masculinos. La ganancia promedio de visión fue de 5 líneas, y el grosor macular disminuyó en promedio 180 μm . No se requirió ninguna reinyección. No hubo ningún evento ocular o sistémico durante el seguimiento de 24 semanas.

Conclusión: El bevacizumab es un agente farmacológico potencial en el tratamiento de membranas neovasculares coroideas. Se requieren más estudios para normar su uso en combinación con otras terapias, estudios comparativos y seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: Membrana neovascular coroidea idiopática, anti angiogénesis.

SUMMARY

Objective: Vascular endothelial growth factor (VEGF) has been implicated as a key mediator in choroidal neovascularization (CNV). The purpose of this study was to examine the impact of anti-VEGF therapy in idiopathic choroidal neovascularization (ICNV).

Methods: Prospective, non comparative, interventional case series. 2.5 mg of bevacizumab (Avastin®, Genentech, San Francisco California), a monoclonal recombinant antibody that joins and inhibits the activity of VEGF-A, was injected intravitreal in 12 eyes with idiopathic subfoveal CNV. Clinical appearance, best corrected visual acuity (BCVA) -ETDRS-, optical coherence tomography (OCT), fluorescein angiography (FA), multifocal electroretinogram (mfERG) and systemic blood pressure were recorded and followed for 12 weeks

Results: Mean age was 37.6 years ± 11.1 , 7 female and 4 male. The mean visual gain was 5 lines. The macular thickness diminished in a mean of $200 \mu\text{m}$. Reinjection was not necessary. There were no serious ocular or systemic adverse events.

Conclusions: The use of anti-VEGF agent (bevacizumab) is safe and a potential pharmacologic agent in the treatment of ICNV. Further studies should be done to rule the intervals of injections, use in combination with other therapies long term follow up and comparative studies.

Key words: Idiopathic choroidal neovascularization, anti-angiogenesis

INTRODUCCIÓN

Las membranas neovasculares coroideas en pacientes menores de 50 años usualmente ocurren secundarias a cambios degenerativos como miopía patológica, estrías angioideas o padecimientos inflamatorios como histoplasmosis o coroiditis mul-

tifocal; otras causas son el trauma con fractura coroidea (1). Las membranas neovasculares coroideas idiopáticas (MNCI), son por tanto un diagnóstico de exclusión en pacientes menores de 50 años sin padecimientos oculares o sistémicos primarios (2). La mayoría son de involucro unilateral y en forma ocasional pueden ser bilaterales. Las membranas idiopáticas

pueden clasificarse en tres estadios diferentes: activas, intermedias o en fase cicatrizal, con base en el tiempo de evolución, hallazgos oftalmoscópicos, grado de fuga en la fluorangiografía retiniana (FAG) y las imágenes obtenidas en la tomografía óptica coherente (OCT). La mayoría de las membranas idiopáticas se localiza en el área yuxtafoveal o extrafoveal (3-4).

La historia natural y la agudeza visual final en las MNCI se consideran, en general, más favorables que la evolución de las membranas en degeneración macular relacionada con la edad. Pero hay muchas variantes individuales y el curso natural de la enfermedad puede ser impredecible y, en algunos casos, puede haber pérdida visual irreversible (2). El uso de terapia térmica pupilar en membranas subfoveales no es recomendable ya que hay pérdida visual inmediata por el daño a los fotorreceptores involucrados en el área de la membrana (5-7). Otras modalidades de tratamiento son la cirugía submacular y la traslocación macular con resultados poco alentadores (8-12). La terapia fotodinámica presenta algunas ventajas sobre los tratamientos antes mencionados, pero produce daño al epitelio pigmentado y los resultados son visualmente pobres en muchos de los casos; por lo tanto no hay un consenso sobre el tratamiento óptimo en las MVCI (13-14).

Se desconoce la etiología de las membranas neovasculares coroideas idiopáticas, pero se sabe que el factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) es un factor clave en la angiogénesis patológica ocular (14), por lo que inhibir la angiogénesis es una estrategia prometedora en el tratamiento de esta patología (15, 16). Recientemente se han aprobado para su uso distintos agentes antiangiogénicos en distintos países (17-21). En México tenemos comercialmente disponibles el bevacizumab (Avastin® Genentech, San Francisco California), un anticuerpo monoclonal recombinante humano/murino específico para el IgG1, que se une e inhibe tanto *in vivo* como *in vitro* la actividad del FCVE, y que ha sido aprobado para su uso en cáncer metastásico de colon y en algunos otros tipos de cáncer (22). Hay distintas publicaciones en donde se describe el uso de bevacizumab en degeneración macular relacionada con la edad y en otras retinopatías proliferativas con buenos resultados visuales (17-21), pero no ha sido probada su eficacia en el tratamiento de las membranas neovasculares coroideas idiopáticas subfoveales. Por lo anterior se inicia este estudio de etiqueta abierta en dónde se propone una mejora visual en pacientes con un padecimiento que les condiciona una ceguera legal o cercaña a ella y en quienes no hay un tratamiento efectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo, no comparativo, intervencional en serie de casos, con el propósito de examinar el impacto de la terapia anti factor de crecimiento vascular endotelial en las membranas neovasculares coroideas idiopáticas. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Asociación para Evitar la Ceguera en México.

La selección de pacientes se inició en septiembre del 2005 en la consulta del Servicio de Retina de la Asociación para

Evitar la Ceguera en México, Hospital Luis Sánchez Bulnes. Los participantes elegidos firmaron un consentimiento informado basado en la Norma Oficial Mexicana NOM 168 del Expediente Clínico. Los criterios de inclusión fueron: pacientes menores de 50 años, con membrana neovascular coroidea idiopática de localización subfoveal (hemorragia o bloqueo en la FAG que se extiende debajo del centro geométrico de la zona avascular foveal), capacidad visual (CV - agudeza visual mejor corregida-) 20/100 o peor estandarizada a cartilla ETDRS, evidencia de fuga en la FAG, líquido subretiniano en OCT, electroretinograma multifocal (mfERG) registrable y error refractivo menor a -6.00 dioptrías esféricas. Los criterios de exclusión incluyeron alteraciones clínicas que sugieran que la membrana neovascular sea secundaria a otras patologías oculares o sistémicas, cirugía submacular previa, terapia térmica transpupilar previa, padecimientos hepáticos, historia de alergia o hipersensibilidad a la fluoresceína o a algún componente del bevacizumab, embarazo, hipertensión arterial sistémica, limitaciones mentales que impidan la firma del consentimiento informado o la poca cooperación para aplicar el medicamento intravítreo. Como contraindicación relativa se tomaron los procesos infecciosos o inflamatorios de anexos o superficie ocular los cuales se trataron con medicamento tópico y después de la resolución se aplicaba la inyección de bevacizumab.

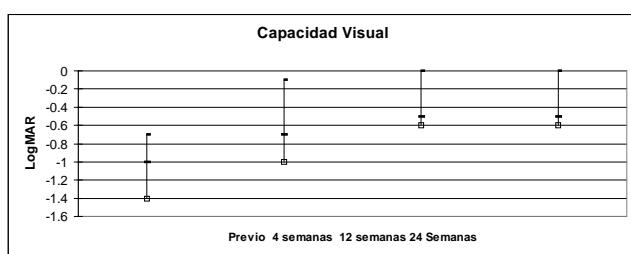
Las revisiones se hicieron previas a la inyección, a las 24 horas, en la semana 1, 2, 4, 12 y 24. En todas las revisiones se midió la CV con tabla estandarizada de ETDRS y transformada a logaritmo de mínimo ángulo de resolución (Log-MAR) para valor estadístico, exploración oftalmológica completa incluyendo dilatación pupilar y revisión con lente de 20 D y 78 D, y toma de presión arterial sistémica. Los estudios de gabinete se realizaron antes del tratamiento, en la semana 4, 12 y 24. A todos se les tomó fotografía de fondo a color y aneritira, FAG midiendo el área de lesión en áreas de disco, tomografía óptica coherente en seis cortes con cálculo de volumen macular para valor estadístico, mfERG con resolución de 61 segmentos, ángulo de visión 30°, tomado con lente de contacto, nivel de artefacto 10% y rango de amplitud de $\pm 100 \mu\text{V}$.

Las inyecciones en vítreo se aplicaron siguiendo los criterios estandarizados publicados por la Academia Americana de Oftalmología para la aplicación de inyecciones intravítreas (23), vía pars plana, con aguja de 27-ga.

El bevacizumab (Avastin®, Genentech, San Francisco California) es un líquido opalescente, translúcido, sin conservadores, con pH 6.4, que viene en frasco ampolla en una dilución de 100 mg/ml, en presentación de 4 ml o 16 ml, que requiere refrigeración por debajo de 8°C. La dosis aplicada, 2.5 mg (0.1ml), se tomó del frasco bajo condiciones de asepsia y empaquetada en dosis individuales en bolsas estériles, conservadas en refrigeración (24).

El análisis estadístico se realizó en forma descriptiva e incluyó el análisis de características demográficas de los pacientes, los hallazgos oftalmológicos y fluorangiográficos. El resto del análisis se realizó con el programa SPSS (versión 10.1.0 SPSS Inc. Chicago IL). La mejora en agude-

Gráfica 1. Valores máximos, mínimos y medias en los cambios en la capacidad visual a 24 semanas de seguimiento



za visual se define como la ganancia de 2 líneas de visión o más, y el empeoramiento como pérdida de 2 líneas de visión o más. El análisis no paramétrico de variables continuas parreadas fue comparado utilizando la prueba de asignación de rango de Wilcoxon.

RESULTADOS

De septiembre a diciembre del 2005 se incluyeron 12 ojos de 11 pacientes, el promedio de edad fue de 37.6 ± 11.1 años (rango 25 a 49 años), 7 femeninos (66.66%) y 4 masculinos (33.33%), siete ojos fueron derechos (58.3%) y 5 ojos izquierdos (41.66%). La desviación estándar del equivalente

esférico fue de -2.2 ± 1.8 dioptrías (rango +0.50 a -4.00). Ningún paciente, excepto uno que presentó MNCI en ambos ojos, presentaba anormalidades en el ojo contralateral. Los 12 ojos completaron el seguimiento a 24 semanas.

La CV inicial en promedio fue de 20/200 (LogMAR-1.00) –rango cuenta dedos a 2 metros (-1.40) a 20/100 (-0.70). En la semana 4 la visión mejoró en promedio a 20/100 (-0.70) –rango 20/200 (-1.00) a 20/25 (-0.10). Hacia la semana 12 la visión cambió de 20/60 (-0.50) –rango 20/80 (-0.60) a 20/20 (0.00), la cual se conservó hasta la semana 24 (gráfica 1) con $p = 0.0001$ prueba de rango asignado de Wilcoxon.

Al finalizar las 12 semanas de seguimiento, fluorangiográficamente se pudo corroborar que los 12 ojos presentaban ya una fase cicatrizal y en un caso prácticamente desapareció la membrana sin formar cicatriz fibrosa; en ninguno se presentó fuga de fluoresceína tardía, lo cual se mantuvo a las 24 semanas. En ningún caso aumentó el tamaño de la lesión (figura 1), $p = 0.0002$ prueba de rango asignado de Wilcoxon.

Los cambios en el grosor macular obtenido mediante OCT fue disminución constante hasta estabilizar el grosor foveal. El grosor inicial fue en promedio de 362 micras, al mes disminuyó en promedio a 298 micras, a los 3 meses 264 micras y al finalizar el estudio 196 micras (gráfica 2, figura 2), $p = 0.0001$ prueba de rango asignado de Wilcoxon.

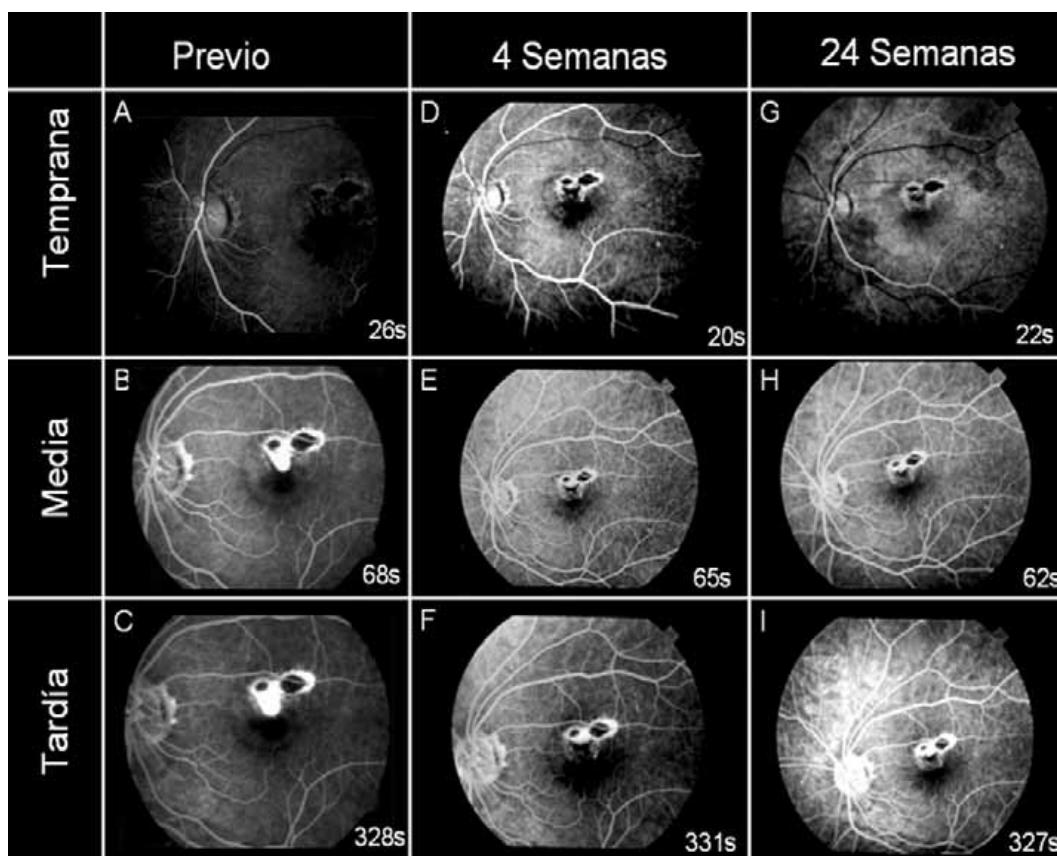
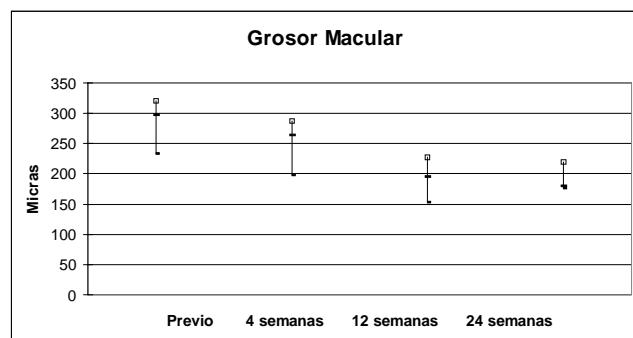


Fig. 1. Caso 3. Muestra una membrana yuxtafoveal que, al reactivarse, se convierte en subfoveal, con fuga tardía de fluoresceína (c). Al mes, presenta una notable disminución en la fuga de fluoresceína (f), la cual desaparece hacia la semana 24 (i) quedando sólo una cicatriz.

Gráfica 2. Valores máximos, mínimos y medias en los cambios en el grosor macular a 24 semanas de seguimiento



El mfERG demostró que no hay daño a fotorreceptores y que, al contrario, la respuesta eléctrica mejora (gráfica 3, figura 3). Ningún paciente presentó efectos adversos oculares o sistémicos en 24 semanas de seguimiento. Ningún paciente requirió un retratamiento de la lesión ni la combinación con otras terapias.

DISCUSIÓN

La neovascularización coroidea en el área subfoveal puede causar pérdida significativa de la visión por daño en el epitelio pigmentado de la retina y de la retina neurosensorial en forma primaria por el crecimiento de la membrana vascular

y, en forma secundaria, por la asociación con hemorragia y exudación de líquido (2). La etiología de las membranas neovasculares difiere en los diferentes grupos etarios (3). En la neovascularización coroidea por causa idiopática, el diagnóstico se hace por exclusión de otras patologías relacionadas, y se ve comúnmente en grupos de 30 a 40 años de edad (4). La importancia de esta patología radica en el efecto visual que tiene en pacientes jóvenes, sanos y económicamente activos. La pérdida visual puede ser severa y permanente y puede no recuperarse con otros tratamientos (1-10).

Una forma de validar la eficacia de una nueva modalidad de tratamiento en series prospectivas es comparar los resultados con la información disponible en la literatura en cuanto a la historia natural y el pronóstico visual del padecimiento. En una de las mayores series publicadas por Ho y cols. (2) sobre MNCI subfoveales con manejo conservador, 68% de los 19 pacientes mantenían una función visual de 20/200 o mejor a un seguimiento de 87 meses. En otra serie de 18 casos de MNCI macular reportado por Lindblom y Andersson (3), donde sólo 4 pacientes tenían involucro subfoveal, fueron tratados con láser focal y la agudeza visual final fue de movimiento de manos a 20/50, y 2 pacientes fueron mantenidos sólo en observación con CV final de 20/100 a 20/60. El resultado visual final es más favorable cuando se compara con la degeneración macular relacionada con la edad, ya que 30% mantiene una CV mejor a 20/200 por ser la lesión de menor tamaño, y por la edad de los pacientes el proceso es menos destructivo y más autolimitado que el cur-

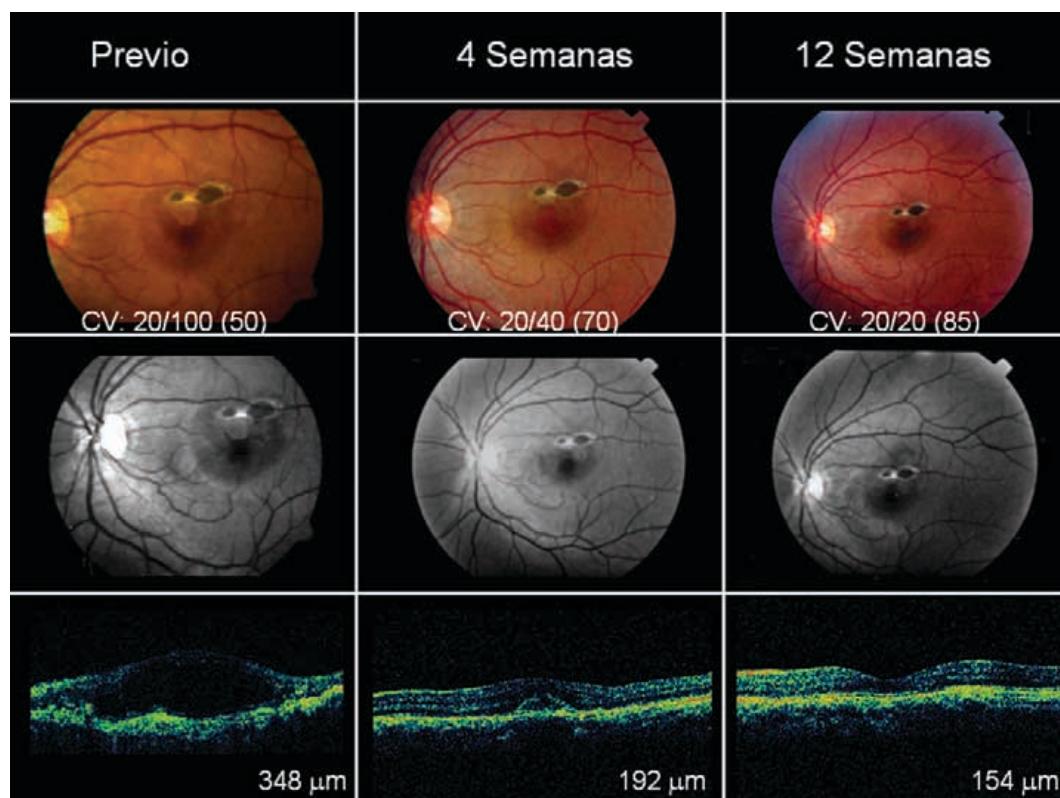
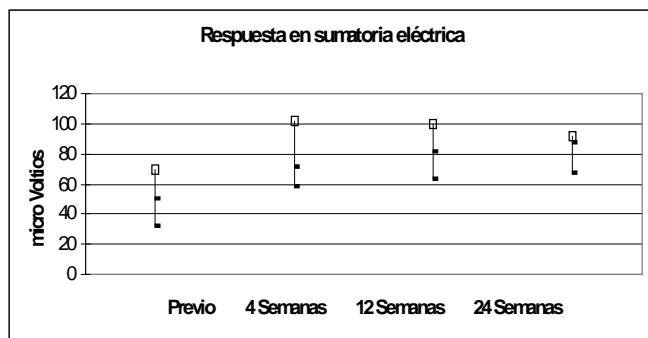


Fig. 2. Caso 3. Fotos clínicas a color y aneritra que muestran los cambios clínicos a 24 semanas de seguimiento. Las imágenes de OCT muestran una disminución de 194 micras en un seguimiento de 24 semanas.

Gráfica 3. Valores máximos, mínimos y medias en los cambios en la respuesta electrorretinográfica a 24 semanas de seguimiento. $p=0.0001$, prueba de rango asignado de Wilcoxon



so clínico de la degeneración macular relacionada con la edad (13). Se ha descrito la remoción quirúrgica de la membrana con mínimo daño a las células del epitelio pigmentado de la retina, pero la información es limitada dado que la mayoría de las series son selectivas, retrospectivas, y tienen una muestra pequeña. La traslocación macular también se ha intentado como tratamiento de la MNCI, pero la muestra es muy pequeña como para afirmar riesgos y beneficios del procedimiento (8-12). Tanto la traslocación macular como la remoción de la membrana tienen sus desventajas que incluyen su naturaleza invasiva, el riesgo de la anestesia, de una cur-

va de aprendizaje larga, habilidad quirúrgica, y un periodo de recuperación postquirúrgico largo. Además, hay una tasa alta de recurrencia de 35% a un año en pacientes operados de degeneración macular relacionada con la edad que se ha sometido a cirugía de traslocación (12). Hay que agregar las complicaciones inherentes al procedimiento como el desprendimiento de retina, la vitreoretinopatía proliferativa, la hemorragia intraocular y la hipotonía, las cuales pueden ocasionar pérdida visual, por lo que no se considera un tratamiento estándar para la MNCI.

La terapia fotodinámica es, al momento, el tratamiento de elección en ciertos tipos de membranas neovasculares, con altos niveles de seguridad, selectividad y eficacia. Ha mostrado que reduce el riesgo de pérdida de visión y que incrementa la posibilidad de estabilizar o mejorar la visión (1 línea o 1 línea y media) a un año de seguimiento. El tratamiento para MNCI con terapia fotodinámica ha sido reportado por Spaide y cols. (25) en 8 casos, y por Chan y cols. (26) con 17 pacientes a un año de seguimiento, con un incremento promedio de 2 líneas de visión con 1.8 retratamientos por ojo en 12 meses.

En la literatura sobre el uso de bevacizumab en el tratamiento de cáncer de colon metastásico (22) se describe un alza de la presión arterial poco controlable, hemorragia gastrointestinal y muerte súbita a una dosis de 4 a 16 ml intravenoso semanal. Con la dosis intravítreo de 0.1ml de bevacizumab no encontramos ningún efecto adverso ocular ni sis-

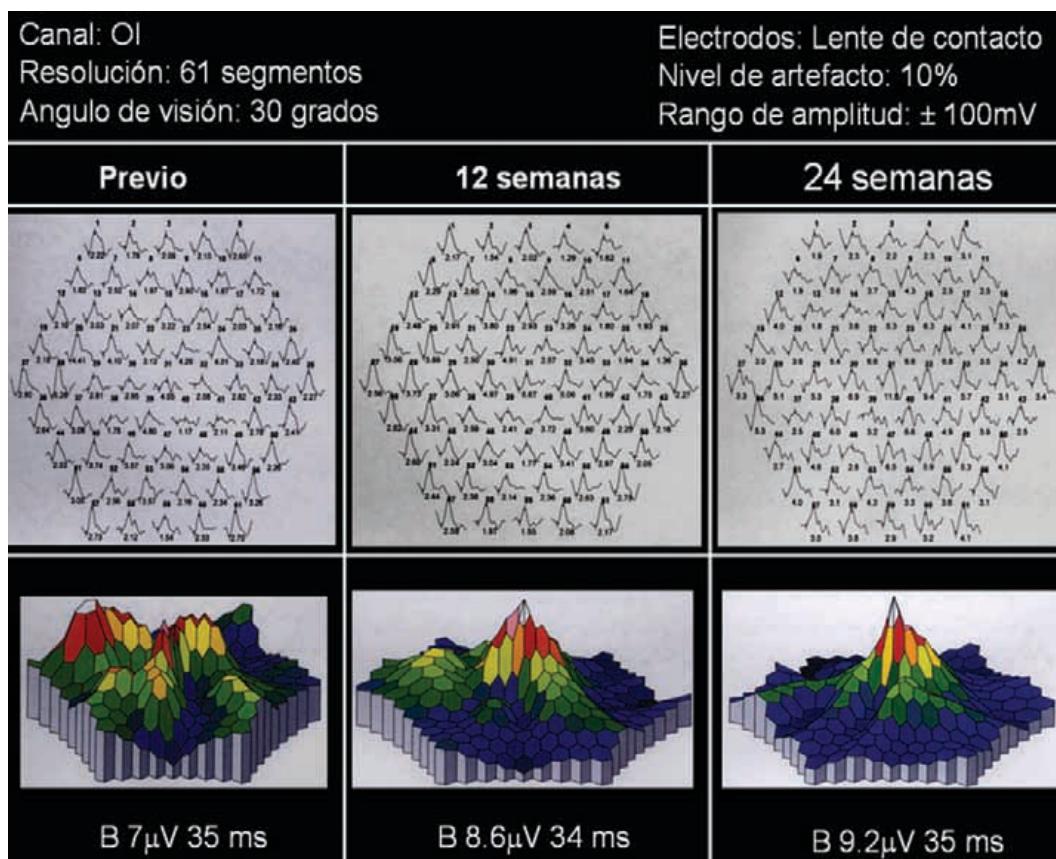


Fig. 3. Caso 3. Muestra los cambios electrorretinográficos donde tanto en la reconstrucción tridimensional y en las gráficas de voltaje se hace evidente la mejoría en la respuesta de los fotorreceptores.

témico. La presión arterial sistémica se tomó previo a la inyección, inmediatamente después a las 24 horas, y en la semana 1, 2, 4, 8, 12 y 24 y en ningún paciente pudimos documentar un alza en la presión arterial.

De forma verbal durante un simposio y sin mostrar documentación bibliográfica, se reportó daño a los fotorreceptores en pacientes inyectados con bevacizumab, por lo que a nuestros pacientes se les realizó mfERG y encontramos que la función de los fotorreceptores no disminuye, sino que mejora la respuesta conforme evoluciona el estudio, a diferencia de la terapia fotodinámica en la cual se han comprobado alteraciones en el electrorretinograma posterior al tratamiento (27).

Los criterios publicados por Harvard Bussiness School (ed. 2006) para modificar cualquier técnica, método o actitud son 5:

1. Mejores resultados: al comparar la agudeza visual final obtenida en estudios previos con distintos tratamientos en nuestro grupo la mejoría visual al final de 6 meses de seguimiento ha sido de 5 líneas de visión en promedio, alcanzando el 20/20 en 8 ojos; en otras series encontramos una ganancia de 2 líneas de visión en 20%, 30% una línea y el resto no mejoró o perdió de una a dos líneas.

2. Accesibilidad: El bevacizumab es un medicamento disponible en farmacia, para su aplicación se requiere seguir los procedimientos para la aplicación de una inyección intravítreo, para otros procedimientos se requiere equipo de láser, y en el caso de ser quirúrgico, equipo quirúrgico completo en personal y equipo.

3. Resultados más rápidos: la cicatrización de la membrana neovascular en nuestra población estudiada fue durante las primeras 6 semanas de seguimiento a diferencia de otras series en donde se requirió retratamiento para poder llevar a la membrana a una fase cicatrizal.

4. Curva de aprendizaje: la curva de aprendizaje para la aplicación de una inyección intravítreo es menor a la de aplicación de láser focal y, por obviedad, a la de un procedimiento de cirugía submacular o de traslocación macular.

5. Costo igual o menor: el costo de la dosis de bevacizumab es de 100 a 1000 veces menor que cualquiera de las demás opciones de tratamiento.

Nuestra serie tiene sus propias limitaciones como es el tamaño de la muestra, el seguimiento corto a seis meses y que no tenemos un grupo comparativo, además nuestro grupo es mexicano mestizo; esto puede limitar su comparación con otras series. Aun así, nuestros resultados muestran una mejoría del paciente a seis meses de forma estable y con recursos accesibles.

CONCLUSION

El uso de la terapia anti factor de crecimiento vascular endotelial (bevacizumab) es seguro y es un agente farmacológico potencial en el tratamiento de la neovascularización coroidea subfoveal idiopática. Se requiere una muestra mayor, estudios a largo plazo, comparativos y de uso en combinación con otras terapias para normar su uso.

REFERENCIAS

1. Cohen SY, Laroche A y cols. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996; 103:1241-4.
2. Ho AC, Yannuzzi LA. The natural history of idiopathic subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1995; 102:782-9.
3. Lindblom B, Anderson T. The prognosis of idiopathic choroidal neovascularization in persons younger than 50 years of age. *Ophthalmology* 1998; 105:1816-20.
4. Fukuchi T, Takahashi K, Ida H y cols. Staging of idiopathic choroidal neovascularization by optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239:424-9.
5. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photo-coagulation for idiopathic neovascularization. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1358-61.
6. Macular Photocoagulation Study Group. Krypton laser photo-coagulation for idiopathic neovascular lesions. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:832-7.
7. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updted findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1200-9.
8. Thomas MA, Grand MG, Williams DF y cols. Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1992; 99:952-68.
9. Berger AS, Kaplan HJ. Clinical experience with the surgical removal of subfoveal neovascular membranes: short-term postoperative results. *Ophthalmology*, 1992; 99:969-75.
10. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS y cols. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994; 101:1384-96.
11. Lit ES, Kim RY, Damico DJ. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization without removal of posterior hyaloid: a onsecutive series of young patients. *Retina* 2001; 21:317-23.
12. Fujii GY, Humayun MS, Pieramici DJ y cols. Initial experience of inferior limited macular traslocation for subfoveal choroidal neovascularization resulting from causes other than age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:541-60.
13. Treatment of age-related macular degeneration with Photodynamic (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one- year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999.
14. Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in AMD express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37:1929-1934.
15. Yi X, Ogata N, Komada M y cols. Vascular endothelial growth factor expression in choroidal neovascularization in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:313-319.
16. Eugene WN, Adamis A. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005; 40:352-68.
17. Kzystolik MG, Adamis A. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:338-46.
18. Eyetech Study Group. Preclinical and phase IA clinical evaluation of anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment for exudative macular degeneration. *Retina* 2002; 22:143-52.

19. Eyetech study group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration : Phase II study results. *Ophthalmology* 2003; 110:979-86.
20. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr. y cols. VEGF Inhibition Study Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular edema. *N Eng J Med* 2004; 351:2805-16.
21. Michels S Rosenfeld PJ. Ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retin Physician* 2004; 1:16-22.
22. FDA Approves First Angiogenesis Inhibitor to Treat Colorectal Cancer. For immediate release P04-23. February 26, 2004.
23. Evolving Guidelines for Intravitreous Injections. *Retina* 2004; 24 (5).
24. Guerrero-Naranjo J, Bueno-Garcia R, Quiroz-Mercado H y cols. Security and side effects of intravitreal avastin using two methods of storage. *ARVO* 2006.
25. Spaide RF, Martin ML, Slakter J, Yannuzzi LA, Sorenson J, Guyer DR, Freund KB. Treatment of idiopathic subfoveal choroidal neovascular lesions using photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(1):62-8.
26. Chan Wai-Man y cols. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal idiopathic choroidal neovascularization. One year results from a prospective case series. *Ophthalmology* 2003; 110:12.
27. Thimothy YY y cols. Transient reduction in retinal function revealed by multifocal electroretinogram after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(5):826-33.

Cita histórica:

En **1901 von Hippel** describió por primera vez el síndrome de dispersión de pigmento, descripción ratificada en 1940 por Sugar (*von Hippel E. Zur pathologischen Anatomie des Glaucoma. Arch Ophthalmol* 52:498, 1901.).