

Tratamiento de la neovascularización coroidea secundaria a degeneración macular relacionada con la edad, con bevacizumab intravítreo

Dr. Rene Cano Hidalgo*, Dr. Fidel Ruiz-Healy Álvarez*, Dra. Natalia Matti Amador*,
Dra. Violeta Robredo Torres*, Dra. Marisa Flores Aguilar**

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los efectos sobre la agudeza visual y la neovascularización coroidea en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad, tratados con bevacizumab intravítreo.

Material y métodos: Estudio prospectivo de pacientes con diagnóstico de neovascularización coroidea secundaria a degeneración macular, sin tratamiento previo. Todos con exploración oftalmológica completa incluyendo agudeza visual, presión intraocular, fluorangiografía y tomografía óptica coherente antes y después de la aplicación de bevacizumab intravítreo, con seguimiento mínimo de un mes.

Resultados: 15 ojos de 14 pacientes, 10 femeninos y 4 masculinos, con edad promedio de 76 años. La agudeza visual inicial fue de 20/170 promedio (rango 20/40-CD30), a la semana ésta era de 20/141 (20/30-20/800) y al mes de 20/149 (20/30-20/800). La tomografía óptica coherente inicial tenía grosor macular promedio de 297 micras (rango 157-478) y al mes este grosor era de 287 micras (rango 163-451).

Conclusiones: El bevacizumab es un medicamento útil en el manejo de la neovascularización coroidea. Este mantuvo o mejoró la agudeza visual inicial en 11 de los 15 ojos tratados (73.3%) y mejoró la agudeza visual en 33.3% de éstos al mes post tratamiento. Solamente 2 ojos (13%) mostraron baja visual al mes.

Palabras clave: Neovascularización choroidea, age related macular degeneration macular relacionada con la edad, bevacizumab, FAG, OCT, Avastin.

SUMMARY

Purpose: To evaluate the effects of intravitreal bevacizumab on visual acuity and choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration.

Materials and methods: Prospective study of patients with neovascular age- related macular degeneration, with no previous treatment. All with complete ophthalmologic examination including: visual acuity, intra ocular pressure, fluorescein angiography and optical coherence tomography, before and after, administration of intravitreal bevacizumab, with at least one month follow up.

Results: Fifteen eyes of 14 patients, ten females and four males, with an average age of 76 years. The initial visual acuity averaged 20/170 (20/40-CF range), within one week of treatment the average visual acuity was 20/141 (20/30-20/800), and at one month follow up it was 20/149 (20/30-20/800). Optical coherence tomography showed an initial average macular thickness of 297m (157-478 range); at one-month follow up it had declined to 287m(163-451).

Conclusions: Bevacizumab is an effective treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. It maintained visual acuity in 11 of 15 treated eyes (73.3%), and it improved visual acuity in 33.3% of eyes at one-month follow up. Only two eyes (13%) showed a decline in visual acuity at one month.

Key words: Choroidal neovascularization, age related macular degeneration, bevacizumab, FAG, OCT, Avastin.

*Departamento de Retina y Vítreo, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. Chimalpopoca 14, Col. Obrera, México 06800 D.F. Tel y Fax. 5442-1700; canoh@servidor.unam.mx

**Instituto de Oftalmología CODET-ARIS Vision, Tijuana, Baja California, México

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es la principal causa de ceguera irreversible en el mundo industrializado. La variedad húmeda se caracteriza por el crecimiento de neovasos de la coriocapilar y tejido fibroso por debajo del epitelio pigmentario de la retina, a través de una ruptura de la membrana de Bruch. Esto se conoce como neovascularización coroidea macular (NVC) y es la principal causa de baja visual severa. Histopatológicamente la neovascularización coroidea se divide en Tipo I, por debajo del epitelio pigmentario de la retina y Tipo II, por debajo de la retina. Estas lesiones se pueden localizar y clasificar por medio de fluorangiografía retiniana. La localización se determina por el centro geométrico de la fóvea en: subfoveal 199 μ , yuxtafoveal (1-199 μ) y extrafoveal (>200 μ); y los principales subtipos fluorangiográficos de neovascularización son: clásica, predominantemente clásica, mínimamente clásica y oculta. Esta clasificación también es útil para determinar el tratamiento a ofrecer al paciente como fotocoagulación con láser y terapia fotodinámica. En lesiones extrafoveales y algunas yuxtafoveales el tratamiento puede ser con láser térmico, lo cual va a dejar un escotoma en la zona de tratamiento, pero una cicatrización completa de la membrana neovascular. Sin embargo, la minoría de las lesiones se encuentran en esta zona. La terapia fotodinámica se puede ofrecer en lesiones sub y yuxtafoveales. Esta actúa destruyendo la neovascularización activa causando necrosis de las células del endotelio vascular, inflamación local y edema. A pesar de que la terapia fotodinámica es superior al placebo en prevenir pérdida visual moderada en pacientes con lesiones predominantemente clásicas y puede ser superior al placebo en pacientes con lesiones pequeñas mínimamente clásicas y ocultas, hay poca probabilidad de mejoría visual en estos pacientes.

Actualmente se sabe que la DMRE es una enfermedad inflamatoria y se han identificado varios factores angiogénicos como posibles estímulos para la neovascularización coroidea. De todos estos factores angiogénicos, el de crecimiento endotelial (VEGF) es el mayor estímulo para la neovascularización en la DMRE. Además de promover el crecimiento de células vasculares endoteliales, se ha observado que el VEGF incrementa la permeabilidad vascular y recluta leucocitos. Todas estas propiedades parecen ser importantes en el crecimiento y fuga de las neovascularizaciones coroideas.

Con base en esto se han intentado desarrollar tratamientos que regulan la respuesta inflamatoria y la angiogénesis, como la combinación de terapia fotodinámica y acetónido de triamcinolona e inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial.

Las drogas antiangiogénicas previenen que el VEGF se une con los receptores en la superficie de las células endoteliales. En la mayoría de los casos la droga se inyecta en la cavidad vítreo y pasa posteriormente al espacio subretiniano donde los vasos se encuentran proliferando. Esto ocasiona un bloqueo en la neovascularización. Las drogas antiangi-

génicas que actualmente se encuentran en estudio son: sodio de pegaptanib (Macugen), Ranibizumab (Lucentis), triptofanil-tRNA sintetasa (TrpRS), lactato de esqualamina (Evi-zon), acetato de anecortave (Retaane), combretastatin A4, VEGF-TRAP y el bevacizumab (Avastin) entre otros.

El sodio de pegaptanib (Macugen), fabricado por la compañía norteamericana EyeTech Pharmaceuticals, es la primera droga antiangiogénica para uso intraocular aprobada por la FDA. Esta compuesto por hebras de material genético, químicamente sintetizado, que se unen al receptor celular del VEGF, inhibiéndolo. El medicamento se inyecta directamente en el ojo cada seis semanas, o nueve veces en un año. En sus estudios de fase III, con 1,196 pacientes ubicados en 117 centros mundiales, los resultados iniciales fueron prometedores, con porcentajes significativos de pacientes mostrando estabilización o mejoría en su agudeza visual. Macugen estabilizó o mejoró la visión en 33% de pacientes comparado con 23% en el grupo control (placebo); hasta 71% de pacientes con Macugen perdieron menos de tres líneas de visión durante el año comparado con 55% del grupo control. En estudios de seguimiento a dos años se ha observado que el efecto positivo de Macugen permanece en los pacientes tratados. También se observó un mayor beneficio en pacientes tratados durante dos años que en aquellos tratados solamente durante un año. El sodio de pegaptanib actualmente se encuentra en estudio para su uso en pacientes con edema macular diabético y oclusión de la vena central de la retina.

El ranibizumab (Lucentis), anteriormente RhuFab V2, fabricado por la compañía norteamericana Genentech Inc., es un fragmento de anticuerpo humanizado diseñado para unirse e inhibir el VEGF-A. Esta es una proteína la cual se cree está involucrada en la angiogénesis. El medicamento se inyecta directamente en el ojo, cada mes o doce veces en un año. Actualmente se encuentra en estudios de etapa III con resultados promisorios. Aproximadamente 95% de los pacientes tratados con Lucentis mantuvieron o mejoraron visión (definido como una pérdida de menos de 15 letras en AV) al año comparado con 62% del grupo control. La mejoría visual es un resultado poco esperado, que no se había observado, en un nivel significativo, con ninguna otra droga antiangiogénica. Actualmente continúan varios estudios del ranibizumab, algunos comparándolo contra la terapia fotodinámica y otros evaluando la frecuencia de la dosificación. Se espera su aprobación por la FDA para mediados del 2006.

El bevacizumab (Avastin) es un anticuerpo recombinante humanizado, fabricado por la compañía norteamericana Genentech. El bevacizumab fue diseñado para unirse e inhibir el VEGF, una proteína que juega un papel crucial en la angiogénesis tumoral. La FDA aprobó este medicamento para su uso en combinación con el 5-fluoracilo como tratamiento en pacientes con cáncer metastásico de colon o recto. Genentech actualmente se encuentra evaluando su uso potencial en múltiples tipos de tumores. Los efectos adversos más severos asociados con el Avastin fueron: perforación gastrointestinal, complicaciones con cierre de heridas, hemo-

rragia, crisis hipertensivas, síndrome nefrótico y falla cardíaca congestiva. Los efectos adversos severos más comunes fueron: astenia, dolor, hipertensión, diarrea, náusea, vómito, anorexia, estomatitis, constipación, infección de vías respiratorias superiores, epistaxis, disnea, dermatitis exfoliativa y proteinuria.

Existen estudios preliminares para esta droga que han mostrado detener el crecimiento de neovasos y su fuga en las retinas de pacientes con degeneración macular. Los estudios iniciaron en marzo de 2005 en el Bascom Palmer Eye Institute en Miami, Florida, EEUU, bajo la dirección del doctor Philip Rosenfeld. En julio del 2005 el doctor Peter Campochiaro anunció el inicio de un estudio en el Johns Hopkins Medical Center, en Baltimore, Maryland, EEUU. Dentro de los efectos adversos potenciales, según el doctor Rosenfeld, cuando se administra de forma sistémica son: riesgo de derrame o infarto en pacientes bajo quimioterapia e hipertensión arterial sistémica. Genentech no está involucrado y no apoya a ninguno de los estudios que están utilizando el bevacizumab como tratamiento para la DMRE húmeda ya que cuentan con su producto Lucentis. La diferencia entre estos medicamentos es el tamaño de la molécula. El bevacizumab es un anticuerpo completo que incluye la fracción Fc y el ranibizumab es una porción de este anticuerpo que sólo contiene la fracción Fab. Según Genentech esto permite que Lucentis, al ser un fragmento, penetre con mayor facilidad las capas de la retina para llegar al espacio subretiniano en donde es que el medicamento debe actuar. En segundo lugar se dice que el bevacizumab, al ser una molécula de mayor tamaño, tiene una vida media mayor. Otra gran diferencia es la económica, ya que una sola aplicación de Lucentis cuesta alrededor de US \$1000, mientras que un frasco con casi 100 dosis de Avastin cuesta alrededor de US \$700. Esta es la posible razón por la cual el laboratorio no quiere resultados prometedores para el bevacizumab ya que mandaría al fracaso a su propio medicamento diseñado específicamente para la DMRE.

JUSTIFICACIÓN

Existen algunos trabajos que valoran el efecto del bevacizumab sobre las membranas neovasculares en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad. Dentro de estos, los más importantes son los del doctor Rosenfeld y colaboradores. En uno de sus primeros estudios, utilizó el bevacizumab por vía intravenosa a dosis de 5mg/kg de peso, y se valoró la aplicación posterior del mismo medicamento a las 2 semanas. El estudio incluyó nueve pacientes y se observó una mejoría tanto en agudeza visual, fluorangiografía y tomografía óptica coherente en todos ellos. Sin embargo, siete de los pacientes presentaron un aumento en la presión arterial sistémica durante el estudio. Esta es una complicación ya conocida del bevacizumab al utilizarse en pacientes con cáncer. Posteriormente realizó un estudio valorando la eficacia del bevacizumab por vía intravítreo, por medio de agudeza visual, fluorangiografía y tomografía óptica cohe-

rente. El bevacizumab no se había utilizado por esta vía para el tratamiento de patologías oculares, ya que se suponía que su molécula era demasiado grande para traspasar las capas retinianas, y así llegar al sitio de acción del medicamento sobre la membrana neovascular. Este estudio en un solo paciente con resultados prometedores demostró que la molécula sí traspasa las capas retinianas y tiene un efecto terapéutico sobre la membrana neovascular. A pesar de que actualmente contamos con la terapia fotodinámica para el tratamiento de las membranas neovasculares secundarias a la degeneración macular, su costo elevado o la hace una opción para la gran mayoría de la población mexicana. Además, los futuros antiangiogénicos también van a tener un costo elevado por cada aplicación, cerca de los \$10,000 pesos. Debido a esto se debe buscar un tratamiento eficaz y disponible para la mayor parte de nuestra población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión: se incluyeron todos los pacientes que se presentaron al servicio de Retina y Vítreo del Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”, y en el Instituto de Oftalmología CODET-ARIS (Tijuana, Baja California), en el periodo comprendido entre septiembre 2005 y julio 2006, con el diagnóstico de membrana neovascular secundaria a degeneración macular relacionada con la edad, de cualquier subtipo, sin tratamiento previo y que firmaran consentimiento informado.

Criterios de exclusión: se excluyeron a los pacientes con membrana neovascular secundaria a otra causa, pacientes con tratamientos previos para su membrana neovascular y enfermedad ocular asociada.

Criterios de eliminación: pacientes con seguimiento incompleto, que desarrollen complicaciones que impidan su adecuado seguimiento y manejo como hemorragia vítreo, desprendimiento de retina y catarata.

Técnica de inyección de bevacizumab: La forma de aplicación de medicamentos intravítreos está bien establecida y la técnica, previa valoración oftalmológica completa, es la siguiente:

- Dilatación pupilar, para poder valorar alguna complicación que se pueda presentar posterior a la aplicación del medicamento.
- Asepsia y antisepsia de párpados, pestañas y fondo de saco con yodopovidona.
- Anestésico tópico (PONTI, Labs. Sofia)
- Blefaróstato.
- Anestésico tópico con cotonete sobre el área que se inyectará.
- Punción en sector temporal superior y/o inferior con aguja 27 de insulina (Plasti-pak).
- Presión sobre sitio de la punción con cotonete para prevenir reflujo.
- Retiro de blefaróstato.
- Estudio de fondo de ojo para valorar perfusión de la arteria central de la retina y presencia del medicamento en humor vítreo.

- Toma de PIO.
- Paracentesis en caso de ser requerido.
- Antibióticos tópicos por 3-5 días.

Posterior a la aplicación del medicamento se debe monitorear la presión intraocular a la semana y luego en las consultas de control. La dosis utilizada de bevacizumab es de 1.25 mg/0.05 ml.

Variables

Variables dependientes

- Grosor macular: es la medida de la parte central de la retina por tomografía óptica coherente (OCT) en micras.
- Presión intraocular: dada por una regulación intrínseca del humor acuoso que balancea la cantidad producida contra la cantidad absorbida de este líquido. Se mide en mmHg por tonómetro de aplanación de Goldman
- Agudeza visual: es el objeto más pequeño que una persona puede ver a una distancia determinada medida en decimales.
- Actividad fluorangiográfica: es determinar por medio de FAG si la lesión se encuentra activa o en fase cicatrizal.

Variables independientes

- Bevacizumab: es un anticuerpo recombinante humanizado diseñado para unirse e inhibir el VEGF.

Ubicación espaciotemporal

Todos los pacientes que se presenten al departamento de Retina y Vítreo del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana con el diagnóstico de neovascularización coroidea secundaria a degeneración macular relacionada con la edad en el periodo comprendido entre septiembre de 2005 y julio del 2006.

Diseño estadístico

Estudio prospectivo, intervencionista, experimental y abierto. Los datos obtenidos fueron analizados con estadísticas descriptivas, utilizando medidas repetidas y T-pareada, considerándose estadísticamente significativa una $P < 0.05$. Software SPSS/PC+

Cálculo de la muestra

Se incluyeron a todos los pacientes en el periodo septiembre de 2005 a julio de 2006 que cumplieran con los criterios de inclusión.

Hipótesis nula/alterna

El tratamiento con bevacizumab intravítreo logra una mejoría anatómica, cierre de la membrana neovascular y estabiliza la agudeza visual en los pacientes con membrana neovascular secundaria a degeneración macular relacionada con la edad.

No se logra un éxito anatómico ni estabilidad de la agudeza visual con el tratamiento con bevacizumab intravítreo en pacientes con membrana neovascular secundaria a degeneración macular relacionada con la edad.

Pacientes con degeneración macular relacionada con la edad, con el diagnóstico de membrana neovascular que se presenten al departamento de Retina y Vítreo del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana de septiembre 2005 a julio 2006.

Objetivo del estudio

Evaluar la evolución anatómica, fluorangiográfica y agudeza visual en pacientes con membrana neovascular secundaria a degeneración macular tratados con bevacizumab intravítreo.

RESULTADOS

Se incluyeron 15 ojos (10 izquierdos y 5 derechos), de 14 pacientes, 10 femeninos y 4 masculinos, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, con un rango de edad de 58-86 años y una media de 76. Todos los ojos con seguimiento mínimo de un mes con agudeza visual, fluorangiografía y OCT. Nueve ojos con seguimiento mínimo de dos meses y siete ojos con seguimiento a tres meses.

La agudeza visual inicial presentaba una media de 20/168 con un rango de 20/40 a CD30. A la primera semana posterior a la aplicación del bevacizumab intravítreo se observó una mejoría de la agudeza visual en 6 de los 15 ojos (40%), con una media de 20/122 y un rango de 20/30 a 20/800. Al mes permanecía la mejoría visual en 5 de los 15 ojos (33.3%), con una media de 20/147 y un rango de 20/30 a 20/800, la agudeza visual se mantuvo igual a la inicial en 13 de los 15 ojos (86.6%) y solamente 2 ojos (13%) mostraron disminución (cuadro 1). En los nueve ojos con seguimiento a dos meses la agudeza visual inicial promedio mejoró de 20/148 (rango 20/40-CD30) a 20/112 (rango 20/25-20/800) (cuadro 2). En los siete ojos con seguimiento a 3 meses la agudeza visual inicial promedio fue de 20/120 (rango 20/40-20/800) y se encontraba en 20/110 (rango 20/25-20/800) en el tercer mes (cuadro 3, gráfica 1).

Se evaluó el comportamiento de la agudeza visual con una T pareada entre la agudeza visual basal y la agudeza visual de cuatro semanas resultando no significativa, con una $p = 0.448$. Este estudio tampoco fue significativo a las 8 semanas $p=0.433$, ni a las 12 semanas $p=0.809$.

El grosor macular inicial por medio de OCT tenía un rango de 157 a 486 micras con una media de 297 micras. A las cuatro semanas posterior a la inyección de bevacizumab in-

Cuadro 1. Agudeza visual en ojos con seguimiento a un mes

Ojo	Inicial	4 ^a semana
1	0.01	0.125
2	0.25	0.25
3	0.025	0.025
4	0.04	0.03
5	0.31	0.16
6	0.03	0.04
7	0.025	0.04
8	0.04	0.04
9	0.04	0.04
10	0.04	0.04
11	0.025	0.04
12	0.025	0.025
13	0.5	0.5
14	0.4	0.66
15	0.025	0.025

Cuadro 2. Agudeza visual en ojos con seguimiento a dos meses

Ojo	Inicial	8 ^a semana
1	0.01	0.25
2	0.25	0.2
3	0.025	0.025
4	0.04	0.08
5	0.31	0.08
6	0.03	0.04
7	0.025	0.1
8	0.5	0.8
9	0.025	0.025

Cuadro 3. Agudeza visual en ojos con seguimiento a tres meses

Ojo	Inicial	12 ^a semana
1	0.25	0.2
2	0.025	0.025
3	0.31	0.08
4	0.03	0.04
5	0.025	0.1
6	0.5	0.8
7	0.025	0.025

travítreo el grosor macular tenía un rango de 163 a 451 micras, con una media de 287 micras. Se observó disminución en el grosor macular en cuatro de los nueve (44%) ojos tratados y al mes de seguimiento. Al comparar el grosor macular en los pacientes con seguimiento a dos meses se observó una disminución del grosor inicial de 285 micras promedio (rango 157–486) a un grosor promedio de 231 micras (rango 145–356) a los 2 meses (gráfica 2).

Se evaluó el comportamiento del grosor macular, se realizó una T pareada entre la OCT basal y la OCT de cuatro semanas resultando no significativa con $p = 0.95$. De igual manera se realizó una T pareada entre la OCT basal y la de 8 semanas y no fue significativa con $p=0.178$.

Mediante el estudio fluorangiográfico se pudo observar que, en 6 de los 15 ojos (40%), al mes de tratados la lesión inicial se había cicatrizado. Al segundo mes de tratamiento se observaba una lesión cicatrizada en 5 de los 9 ojos (55%). A los tres meses se observaba una lesión cicatrizada en tres de los siete ojos (42%). Este efecto de cierre de la membrana permaneció en todos los pacientes a lo largo de su seguimiento.

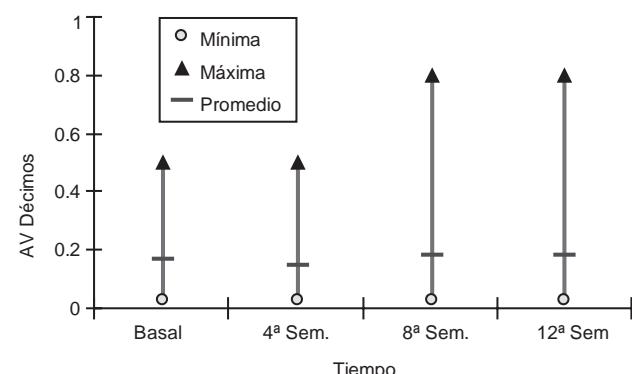
No hubo cambio en la presión intraocular, sólo un paciente mostró latido de la arteria central de la retina posterior a la inyección, lo cual se controló con masaje ocular e hipotensores tópicos, los cuales fueron suspendidos posteriormente.

No se presentó ninguna complicación debida a la inyección intravítreo ni al medicamento, durante el estudio.

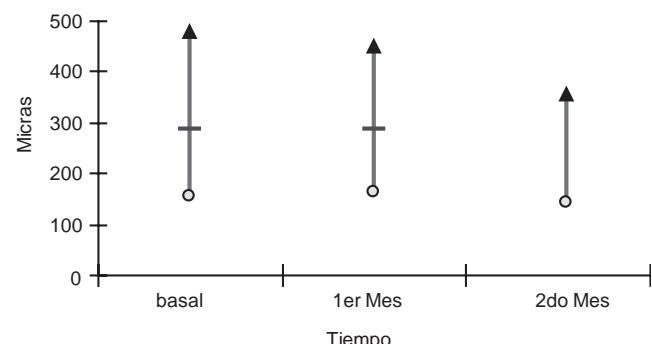
CONCLUSIÓN

La neovascularización coroidea secundaria a degeneración macular relacionada con la edad es una de las principales

Gràfica 1. Agudeza visual



Gràfica 2. Grosor macular



causas de ceguera en adultos mayores en nuestro país. Hasta el momento los tratamientos disponibles son poco eficaces y sumamente caros.

Se pueden obtener distintas conclusiones de este estudio. Al valorar los resultados visuales se observó una estabilidad de la agudeza visual a lo largo del estudio. A pesar de que no se demostró una mejoría visual estadísticamente significativa, la prueba T pareada también mostró que no hubo disminución de la agudeza visual significativa a lo largo del estudio. Además, los pacientes referían mejoría subjetiva de la misma y, en la mayoría de ellos, se observó una mejoría en cuanto a letras de visión. El medicamento mantuvo o mejoró la agudeza visual inicial en 11 de los 15 ojos (73.3%) tratados, mejoró la agudeza visual en 33.3% de los pacientes, y solamente dos ojos (13%) mostraron baja visual al mes posterior al tratamiento. A los dos meses, siete de los nueve ojos (77%) mantenían o tenían mejor visión que al inicio del estudio y cinco de ellos (55%) tenían mejor visión que al inicio del estudio. A los 3 meses, cinco de los siete ojos (71%) mantenían o tenían mejor visión que al inicio del estudio y tres de ellos (42%) tenían mejor visión que al inicio. En cuanto al grosor macular, se observó su disminución mediante OCT debida al efecto del bevacizumab, sin embargo, esta mejoría no fue estadísticamente significativa con una $p=0.954$.

Por medio del estudio fluorangiográfico se puede determinar que el bevacizumab ocasiona cierre de la membrana neovascular en algunos pacientes (40%) al primer mes.

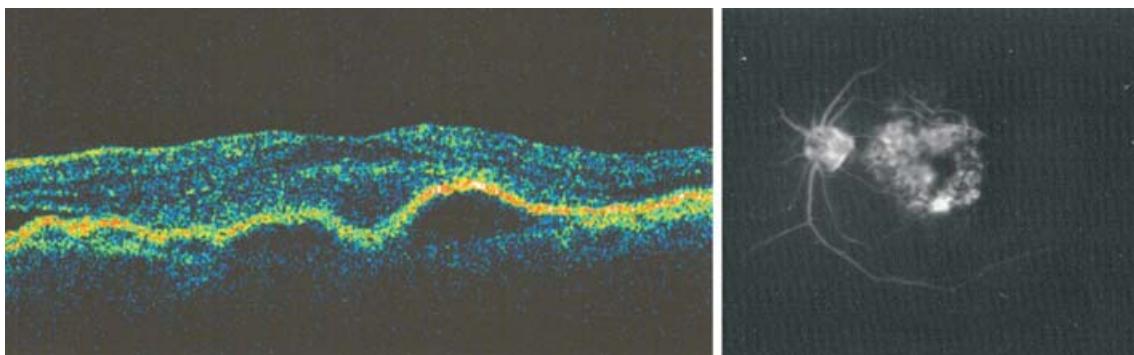


Fig. 1. OCT (393 micras) y FAG basal.

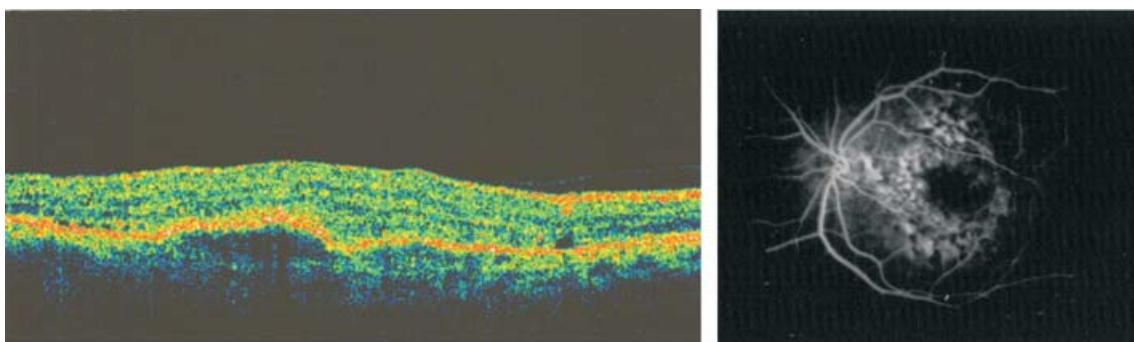


Fig. 2. OCT (238 micras) y FAG 1 mes.

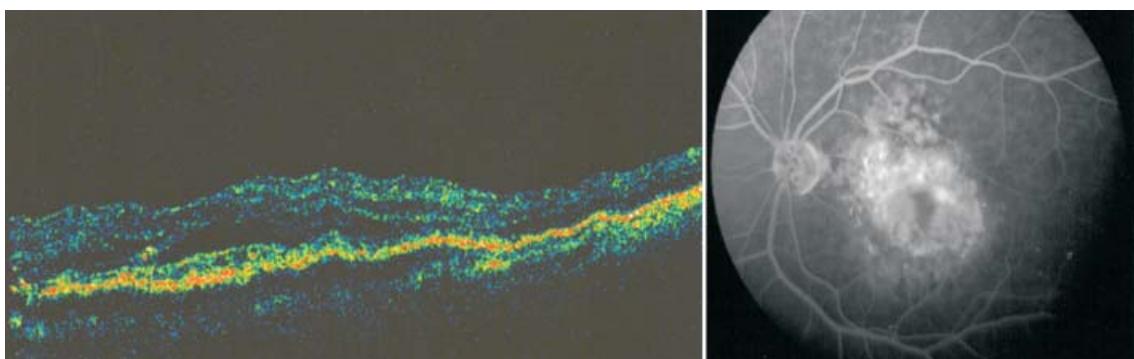


Fig. 3. OCT (260 micras) y FAG 2 mes.

Tomando en cuenta estos resultados podemos determinar que el bevacizumab intravítreo parece ser un tratamiento seguro, eficaz y económico para el manejo de esta enfermedad. A pesar de que nuestros resultados no fueron estadísticamente significativos, tanto los hallazgos por medio de OCT, la fluorangiografía y la estabilidad visual nos sugieren que la membrana neovascular en nuestros pacientes tenía menor actividad o un cierre completo.

También es importante valorar que este estudio cuenta con varias limitaciones, ya que es un estudio piloto. Aunque es un estudio prospectivo, no cuenta con un grupo control, puesto que no era la intención del mismo comparar con los métodos conocidos para el manejo de esta patología. El tiempo de seguimiento tendrá que extenderse para poder evaluar si

la disminución del grosor macular y la estabilidad de la agudeza visual permanecen o si es necesaria la reaplicación del medicamento.

REFERENCIAS

1. Michels S, Rosenfeld P, Puliafito C y cols. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration. Twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112:1035–1047.
2. Ng E, Adamis A. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005; 40:352–68.
3. Lip P, Blann A, Hope-Ross M, Gibson J, Lip G. Age-related

- macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology* 2001; 108:705–710.
4. Rosenfeld P, Moshfeghi A, Puliafito C. Optical coherent tomography findings after intravitreal injection of bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging* 2005; 36(4):331-335.
 5. Rosenfeld P, Schwartz S, Blumenkranz M, Miller J, Haller J, Reimann J, Greene W. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005; 112:1048–1053.
 6. The 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; 110:979–986.

Cita histórica:

En **1949** **Goldmann** diseña su lente de tres espejos para biomicroscopía. (*Goldmann H. Slit-lamp examination of the vitreous and the fundus. Br J Ophthalmol 33:242, 1949.*)