

Utilización de Bevacizumab en patología diferente de la degeneración macular asociada a la edad

Resumen

Objetivo: Determinar la efectividad del bevacizumab (Avastin®) intravítreo en diversas patologías que asocian neovascularización y/o edema macular.

Material y método: Estudio prospectivo abierto no randomizado de 25 pacientes con edema macular (diabético, uveítico o secundario a oclusión venosa), retinopatía diabética proliferativa, glaucoma neovascular o metástasis iridiana de tumor pulmonar. Se determinó la agudeza visual, el espesor macular central y la presencia de neovascularización posteriormente a la inyección de Bevacizumab 125/0,05 ml.

Resultados: En todos los subgrupos del estudio se observa mejora del parámetro estudiado globalmente. Pacientes con edema macular diabético: mejoran la agudeza visual 0'22 por término medio ($p=0,128$), con una disminución media del edema de 169 micras ($p=0,040$). En edema macular por oclusión venosa mejora la agudeza visual 0,23 por término medio ($p=0,001$), 143 micras de disminución del edema ($p=0,139$). En edema macular uveítico mejora la agudeza visual 0,22 décimas ($p=0,179$), con una disminución media del edema macular de 263 micras ($p=0,196$). En los pacientes con retinopatía diabética, glaucoma neovascular o metástasis iridiana se observó una regresión parcial/completa de la neovascularización.

Conclusión: Nuestro estudio sugiere que el bevacizumab intravítreo es una terapia eficaz y segura en casos de edema macular o neovascularización de diversa etiología diferente de DMAE, aunque de efecto temporal. Hay que tener en cuenta los riesgos locales y sistémicos, así como su uso compasivo.

Resum

Objectiu: Determinar l'efectivitat del bevacizumab (Avastin®) intravíttri en diverses patologies que associen neovascularització i/o edema macular.

Material i mètode: Estudi prospectiu obert no randomitzat de 25 pacients amb edema macular (diabètic, uveític o secundari a oclusió venosa), retinopatia diabètica proliferativa, glaucoma neovascular o metàstasi iridiana de tumor pulmonar. Es determinà l'agudeza visual, l'espessor macular central i la presència de neovascularització posteriorment a la injecció de Bevacizumab 125/0,05 ml.

Resultats: En tots els subgrups a estudi s'observa millora del paràmetre estudiat globalment. Pacients amb edema macular diabètic: milloren l'agudeza visual 0,22 de mitjana ($p=0,128$), amb una disminució promig de l'edema de 169 micres ($p=0,040$). En edema macular per oclusió venosa millora l'agudeza visual 0'23 de mitjana ($p=0,001$), 143 micres de disminució de l'edema ($p=0,139$). En edema macular uveític millora l'agudeza visual 0'22 dècimes ($p=0,179$), amb una disminució promig de l'edema macular de 263 micres ($p=0,196$). En els pacients amb retinopatia diabètica, glaucoma neovascular o metàstasi iridiana es va observar una regressió parcial/completa de la neovascularització.

Conclusió: El nostre estudi suggereix que el bevacizumab intravíttri és una teràpia eficaç i segura en casos d'edema macular o neovascularització de diversa etiologia diferent de DMAE, encara que d'efecte temporal. Cal tenir en compte els riscos locals i sistèmics, així com el seu ús compassiu.

L. Soldevila¹
J. Cano²

¹Licenciada en Medicina
Hospital Municipal de Badalona
Institut Català de la Retina

²Doctor en Medicina
Hospital Municipal de Badalona
Instituto de Cirugía Ocular Avanzada (ICOA)

Correspondencia:
Laura Soldevila Bacardit
Servicio de Oftalmología
Hospital Municipal Badalona
Vía Augusta, 9
08911 Badalona. Barcelona
E-mail:
laura_solde@hotmail.com

Summary

Purpose: To evaluate the effectiveness of intravitreal bevacizumab in several pathologies that associate neovascularization and/or macular edema.

Methods: Non randomized open prospective study of 25 patients with macular edema (diabetic, uveitic or secondary to venous occlusion), proliferative diabetic retinopathy, neovascular glaucoma or iris metastasis of pulmonary tumor. The visual acuity, the central macular thickness and the presence of neovascularization were gauged later in the injection of Bevacizumab 125/0.05 ml.

Results: In all the subgroups, improvement of the globally studied parameter is observed. Patients with diabetic edema: they improve the visual acuity 0.22 on average ($p=0.128$), with a decrease average of the edema of 169 microns ($p=0.040$). In macular edema secondary to venous occlusion improves the visual acuity 0.23 on average ($p=0.001$), 143 microns of decrease of the edema ($p=0.139$). In uveitic edema improves the visual acuity 0.22 tenth ($p=0.179$), with a decrease average of the edema of 263 microns ($p=0.196$). In the patients with diabetic retinopathy, neovascular glaucoma or iris metastasis a partial/complete regression of the neovascularization was observed.

Conclusión: Our study suggests that intravitreal bevacizumab is an effective and safe therapy in cases of macular edema or neovascularization of diverse etiology different of ARMD, although of temporary effect. It is necessary to take in account the local and general risks, as well as its compassionate use.

Introducción

La utilización de los fármacos que inhiben el factor de crecimiento del endotelio vascular, conocidos como fármacos anti-VEGF, ha ocurrido, a nivel internacional, en los últimos 5 años. Se inició como una forma de tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa, con la aprobación del pegaptanib sódico (Macugen) por la *Food and Drug Administration* (FDA) el año 2004, y del ranibizumab (Lucentis) en el 2006. La molécula bevacizumab estaba aprobada por la FDA para el tratamiento del cáncer de colono metastásico, y se empezó a utilizar en oftalmología, para tratamiento en la DMAE, bajo la fórmula de uso compasivo, a la espera de la regularización del uso de las otras dos moléculas¹.

Bevacizumab es un anticuerpo murino monoclonal anti-VEGF humanizado. Se origina a partir de ratones inmunizados y se sustituye una parte con proteína humana para reducir la antigenicidad. La dosis puede variar desde 1,25 mg en 0,05 ml a 2,5 mg en 0,1 ml, obtenidas directamente desde el vial de Avastin® de 100 mg en 4 ml (25 mg/ml)².

A pesar de no ser un fármaco diseñado para uso oftalmológico en Europa, y ser necesaria su aprobación para uso individualizado como uso compasivo, su utilización se está multiplicando en la actualidad. Aunque observamos su efectividad en casos aislados y series cortas, junto a su bajo coste económico, no hay que olvidar que trabajamos en un campo incierto, con un fármaco no aprobado para uso oftalmológico y con unas indicaciones para las cuales los otros fármacos comparables tampoco están todavía aprobados.

Patología no DMAE que asocia neovascularización y/o edema macular

El edema macular diabético es la principal causa de deficiencia visual en pacientes diabéticos, con una prevalencia variable según la serie, pero en torno al 15%³. Su etiopatogenia, multifactorial, concluye con la activación del VEGF^{4,5}. La fotocoagulación con láser argón o la trimacina intravítrea eran las opciones terapéuticas hasta hace poco, pero en la literatura reciente encontramos reportadas múltiples series cortas que describen la efectividad de la terapéutica aislada o en combinación del bevacizumab intravítrea⁶⁻⁹.

Se ha descrito en múltiples publicaciones que los fármacos antiangiogénicos son capaces de producir la regresión completa o parcial de los neovasos en pacientes con retinopatía diabética proliferativa (RDP) (Avery, *et al.* 2006; Isaacs, *et al.* 2006; Arévalo, *et al.* 2009)¹⁰⁻¹². Así, se utilizan anti-VEGF en la RDP tanto simultáneamente a la panfotocoagulación como de forma coadyuvante en la cirugía de esta patología¹³. En la vitrectomía de estos pacientes, la inyección prequirúrgica 3-5 días antes de un fármaco antiangiogénico facilita la extirpación de las membranas fibrovasculares y reduce el sangrado intraquirúrgico de los neovasos^{11,14,15}. Se ha descrito también la aplicación de anti-VEGF al final de la cirugía para reducir el sangrado postquirúrgico¹⁶, así como tratamiento del sangrado si la hemorragia vítrea ha ocurrido.

El glaucoma neovascular es una entidad de tratamiento complejo y donde, años atrás, la única posibilidad de tratamiento era la panfotocoagulación láser, terapia gracias a la cual regresaban los neovasos del segmento anterior en un 85% de los casos¹⁷. En

series de los últimos años, la neovascularización del segmento anterior regresa en la totalidad de los casos en los primeros días posteriores a la inyección¹⁸⁻²⁰, si bien se trata de un efecto temporal (reaparición de la rubeosis en 4 a 8 semanas). Hace falta completar la panfotocoagulación o recurrir a la crioterapia transescleral con el fin de conseguir la inhibición permanente del VEGF. En los casos en que es necesario realizar cirugía filtrante, la regresión de los neovasos conseguida con el bevacizumab facilita la cirugía y reduce el riesgo de hemorragias per o postoperatorias²¹.

En las oclusiones venosas retinianas, el proceso oclusivo condiciona el drenaje venoso, aumenta la presión capilar y su permeabilidad, y aparece exudación y edema. Estos sucesos fisiopatológicos se traducen al final en hipoxia del tejido y liberación de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)¹. Desde el año 2005 (Rosenfeld, *et al.*)²² encontramos series descritas de aplicación de bevacizumab intravítreo en pacientes con edema macular secundario a oclusiones venosas, tanto de vena central²³⁻²⁵ como oclusiones hemirretinianas y de rama^{26,27}. En la mayoría de los casos se observó mejora anatómica y funcional. En cuanto al tratamiento de la isquemia, algunas series han descrito mejora^{24,28} y otras no han observado modificación²⁹, si bien también hay casos descritos de aumento del componente isquémico macular después de la inyección de bevacizumab.

La aplicación de anti-VEGF en las enfermedades oculares inflamatorias también está descrita en la literatura reciente. En las uveítis, a pesar de un correcto control de la inflamación, aparecen, en un porcentaje no despreciable de pacientes, complicaciones de esta inflamación crónica, como son el edema macular quístico (EMQ), la neovascularización coroidea (NVC) o la neovascularización retiniana. La neovascularización retiniana se asocia preferentemente a la pars planitis³⁰, mientras que la NVC o el EMQ son complicaciones asociadas mayoritariamente a las uveítis posteriores³¹. En la NVC, las series cortas publicadas describen que el tratamiento con anti-VEGF parece ser superior a las otras terapéuticas disponibles (láser argón, terapia fotodinámica, corticoesteroides locales o sistémicos, cirugía de la membrana)³²⁻³⁴. En el EMQ inflamatorio refractario al tratamiento convencional (corticoesteroides sistémicos, perioculares o intraoculares), se han descrito con la aplicación de bevacizumab en dosis única buenos resultados anatómicos y funcionales, aunque de carácter transitorio³⁵⁻³⁷.

En el campo de la oncología ocular, se utilizan los fármacos antiangiogénicos en la retinopatía por radiación, así como en tumores vasculares de la retina o en metástasis coroideas^{38,39}, donde se ha descrito regresión

tumoral y mejora visual a corto plazo, si la localización era foveal, aunque se trata de casos aislados.

Nuestra hipótesis fue que el anti-VEGF para el tratamiento de patología ocular diferente de DMAE incide en la disminución del edema macular y de la neovascularización patológica, midiendo con Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) el edema macular antes y después de Bevacizumab intravítreo, y con fotografías de segmento anterior, retinografías y angiografía fluoresceínica (AGF) la neovascularización antes y después de Bevacizumab intravítreo.

Material y métodos

Para realizar nuestro proyecto hemos diseñado un estudio prospectivo abierto no randomizado. El tamaño total de la muestra ha sido de 25 sujetos, con una de las siguientes patologías y la proporción de cada una: edema macular diabético (8 sujetos), oclusión de vena central retina / oclusión de rama venosa (3 / 4 sujetos), retinopatía diabética proliferativa (5 pacientes), edema macular uveítico (3 pacientes), glaucoma neovascular (1 sujeto), metástasis en iris de tumor oat cell pulmonar (1 sujeto).

Los criterios de inclusión fueron que el paciente tuviera una de las patologías oculares anteriormente citadas y aceptación por parte del sujeto de participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado. Los pacientes con patología cardio-vascular de riesgo, sin control adecuado en el momento de la visita oftalmológica, fueron excluidos del estudio.

Hemos realizado un análisis descriptivo univariante, calculando media, desviación estándar, mediana y valores mínimos y máximos para variables continuas, y frecuencia y porcentajes para variables categóricas. Para comparar las medias de datos hemos utilizado el test de t-Student apareada. Los análisis se han llevado a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS 17.0.

Resultados

Edema macular diabético / uveítico / secundario a oclusión venosa

Hemos incluido a estudio 8 pacientes con edema macular diabético (EMD), 7 con edema por oclusión venosa retiniana (OVR) (3 con oclusión de la vena central de la retina y 4 con oclusión de rama venosa) y 3 pacientes con edema macular uveítico.

A todos se les inyectó una dosis de bevacizumab intravítreo 1,25 mg / 0,05 ml via pars plana. Después de la inyección se les prescribió antibiótico y antiinflamatorio tópico durante 1 semana. Fueron revisados a las 24 h, 1 semana, 1 mes, 3 meses y 6 meses. No se presentaron complicaciones graves en ninguno de los procedimientos de inyección intravítrea, sólo grados variables de hiposfagma.

En todos los subgrupos a estudio observamos mejora del parámetro estudiado. La Tabla 1 muestra los parámetros de agudeza visual decimal basal, final y el promedio de mejoría en la visión, así como el espesor central basal, el final y el promedio de reducción del edema macular en los 3 subgrupos.

En los casos de edema macular diabético observamos mejoría de la agudeza visual en 7 de los 8 casos, con una media de mejora de agudeza decimal de 0,22 (Intervalo Confianza del 95%: 0,07-0,36, p=0,128). El espesor central de la mácula se redujo en todos los casos, con una disminución promedio de 169 micras (IC:138-200, p=0,04).

Las Figuras 1a y 1b muestran en una gráfica la comparación entre las agudezas visuales basales y las finales (1a), así como la comparativa entre espesores centrales basales y finales (1b), en los pacientes con edema macular diabético.

En los pacientes con edema macular secundario a oclusión venosa, observamos mejora de la agudeza visual en 5 de los 7 casos, con una media de mejora de agudeza visual decimal de 0,23 (IC: 0,05-0,40, p=0,001). El espesor central de la mácula se redujo en todos los casos, con una disminución media de 143 micras (IC:58-228, p=0,139).

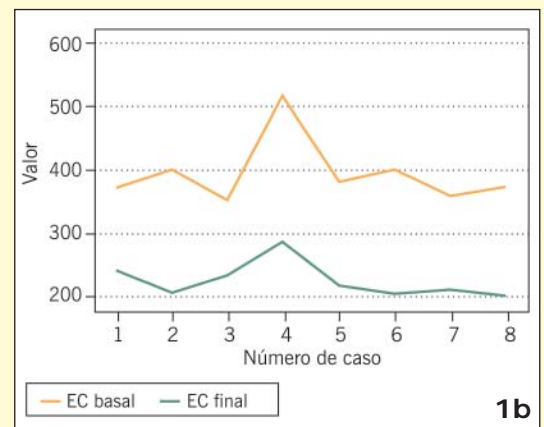
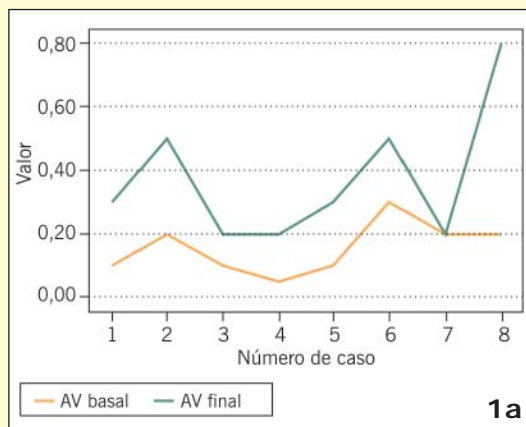
Entre los pacientes con edema macular de causa inflamatoria, el primer caso presentaba uveítis secundaria a tuberculosis, a la cual se sobreañadió una artritis psoriásica. La mejora del edema macular coincidió en el tiempo con el inicio de tratamiento con metotrexato 7,5 mg para la artritis. El segundo caso se trataba de un edema macular uveítico secundario a tuberculosis diseminada. El tercer caso presentaba como enfermedad autoinmune basal

Tabla 1.
Comparación de resultados en los 3 subgrupos de edema macular

	AV basal (decimal E Snellen)	AV final	Dif AVb-AVf	EC basal (micras)	EC final	Dif ECb-ECf
EM diabético (n= 8)	0,15	0,37	-0,21 (p=0'128)	393,38	223,75	169,62 (p=0'040)
EM en OVR (n=7)	0,17	0,40	-0,22 (p=0'001)	463,29	319,86	143,42 (p=0'139)
EM uveítico (n=3)	0,3	0,53	-0,23 (p=0'179)	510,01	246,67	263,33 (p=0'196)

EM: edema macular; OVR: oclusión venosa retiniana; AVb: agudeza visual basal; AVf: agudeza visual final; ECb: espesor central basal; ECf: espesor central final

Figura 1.
Figura 1a: comparación entre las agudezas visuales basales y las finales en pacientes con edema macular diabético
Figura 1b: comparación entre espesores centrales basales y finales en los pacientes con edema macular diabético



una sarcoidosis. En 1 paciente se inyectó una sola dosis de bevacizumab, y hasta la última revisión, la mácula permanece sin edema; en el segundo se repitió la aplicación al mes del primer procedimiento, por recurrencia del edema, y se mantiene, hasta el momento de redactar el estudio, con morfología macular normal; en el tercer caso se han aplicado hasta el momento 3 dosis de Avastin®, debido a la reparación del edema.

Observamos mejora de la agudeza visual en todos los casos, con una media de mejora de agudeza decimal de 0,23 (IC: 0,05-0,52, $p=0,179$). El espesor central de la mácula se redujo en todos los casos, con una disminución media de 263 micras (IC: -43-569, $p=0,196$).

La Figura 2 muestra la retinografía y la tomografía de coherencia óptica (OCT) de uno de los pacientes, comparando el estado basal de la mácula con el estado posterior a la aplicación de bevacizumab intravítreo, donde se observa desaparición del edema macular.

Retinopatía diabética proliferativa

Hemos incluido a estudio a 5 pacientes que presentaban neovasos papilares o extrapapilares a pesar de estar ampliamente fotocoagulados. Se les inyectó una dosis de bevacizumab intravítreo 1,25 mg / 0,05 ml vía pars plana. Después de la inyección se les prescribió antibiótico y antiinflamatorio tópico durante 1 semana. Fueron revisados a las 24 h, 1 semana, 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses. No se presentaron complicaciones en ninguno de los procedimientos de inyección intravítrea excepto 2 casos de hiposfagma de pequeño tamaño.

Observamos regresión de la neovascularización en la totalidad de los pacientes a la semana de la inyección; en 4 la regresión era parcial, y en 1 habían desaparecido por completo los neovasos.

A la revisión del mes, en 4 de 5 pacientes la regresión de la neovascularización era total.

Observamos recurrencia de la neovascularización en 3 de los 5 casos. En el control de los 3 meses,

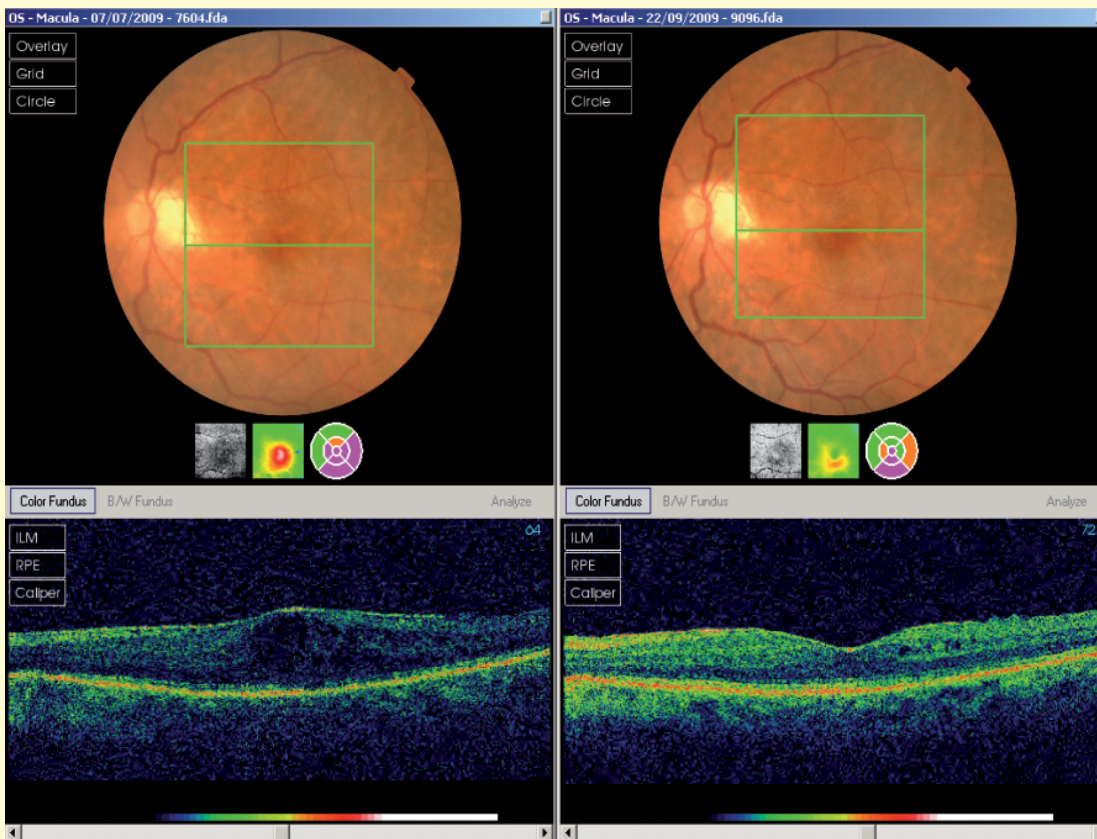


Figura 2. Retinografías y OCT (tomografía de coherencia óptica) en un paciente con edema macular uveítico, antes y después del bevacizumab intravítreo

reaparecieron neovasos en 2 pacientes, fenómeno que se objetivó en un tercer paciente en el último control.

Glaucoma neovascular

Paciente con retinopatía diabética proliferativa a la que se añade glaucoma neovascular cuando se ha llevado a cabo fotocoagulación con láser argón de forma parcial. Se le inyectó una dosis de bevacizumab intravítreo 1,25 mg / 0,05 ml vía pars plana y 0,05 ml en cámara anterior. Con prescripción de antibiótico y antiinflamatorio tópico durante 1 semana, fue revisado a las 24 h, 1 semana y posteriormente mensualmente.

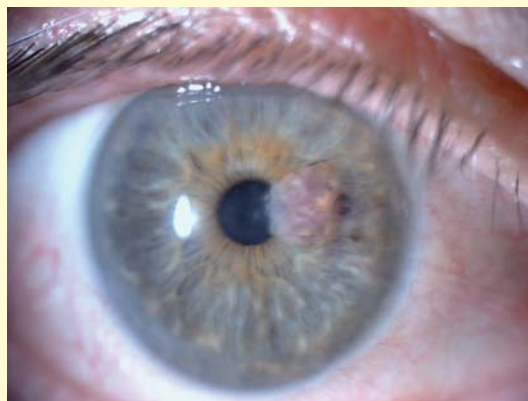
Se observa regresión de la neovascularización a las 24 horas, que se mantiene a la semana y al mes, periodo durante el cual se completa la panfotocoagulación. Actualmente se mantiene un buen control tensional con terapia tópica combinada y tratamiento oral con Edemox®, sin dolor ocular.

Metástasis iridiana de tumor pulmonar

Paciente diagnosticado el año 2008 de tumor oat cell de pulmón, tratado con múltiples series de quimioterapia y radioterapia. Se observa, en julio de 2009, en visita rutinaria a nuestro servicio, una tumoración vascularizada en el iris derecho, que afecta el borde pupilar, de 1x1,5 mm, con presión intraocular y fondo de ojo dentro de la normalidad. La impresión diagnóstica clínica es de metástasis iridiana del carcinoma bronquial (Figura 3).

El paciente tiene el ojo derecho como ojo único, debido a neovascularización subretiniana por DMAE exudativa en el ojo izquierdo, en el año 2005, tratada con terapia fotodinámica, y con cicatriz macular sin actividad actualmente en la funduscopia.

Figura 3.
Tumoración iridiana
en el momento
del diagnóstico



En 3 visitas mensuales se objetiva crecimiento de la masa tumoral, que se mantiene asintomática. Se inyecta una dosis de bevacizumab 125/0,05 ml en cámara anterior, sin complicaciones, con prescripción de antibiótico y antiinflamatorio tópicos, así como timolol 0,5%. Observamos reducción de la neovascularización, así como muy levemente del tamaño de la lesión.

Se realiza una segunda inyección de bevacizumab 125/0,1 ml en cámara anterior, con punción-aspiración para biopsia, que confirma el diagnóstico de lesión metastásica. El tamaño se mantiene estable en las posteriores visitas (4x2 mm) excepto en qué se reduce su altura hacia endotelio corneal.

El paciente es exitoso a los 9 meses del diagnóstico de la lesión iridiana.

Discusión

En edema macular diabético, la mejora en la agudeza visual decimal media es de 0,22 con optotipos con E de Snellen ($p=0,128$), y la media de disminución de grosor macular es de 169 micras ($p=0,04$). En el edema macular secundario a oclusiones venosas, la mejora de agudeza visual decimal media es también de 0,22 ($p=0,001$) y la disminución media de grosor macular es de 143 micras ($p=0,139$). En edema macular uveítico, la mejora en agudeza visual es de 0,23 ($p=0,179$) y la disminución en micras del edema ha sido de 263 micras ($p=0,196$). La mejora anatómica se acompaña de una mejora funcional en nuestro estudio, una mejora que, si bien no es estadísticamente significativa en varias medidas (hecho atribuible al tamaño muestral reducido), sí que se puede considerar clínicamente relevante en las 3 series cortas de casos.

En los casos de retinopatía diabética proliferativa hemos observado una regresión de la neovascularización, y una desaparición completa de los neovasos en el caso de glaucoma neovascular. Asimismo, hemos observado una disminución en el tamaño de la metástasis iridiana y regresión parcial de los neovasos de la lesión, con enlentecimiento del crecimiento en las semanas posteriores a la inyección de bevacizumab. Con este tratamiento, conseguimos mantener la visión en el ojo único del paciente, sin necesidad de procedimientos quirúrgicos agresivos como la excisión, que pueden comportar una mayor iatrogenia.

El efecto del bevacizumab, positivo y observado en la práctica totalidad de los casos estudiados, tiene, no obstante, un carácter temporal. No podemos olvidar que en ningún caso estamos tratando la enfermedad de fondo, si no sólo el aumento del factor proangiogénico.

En enfermedades progresivas, como son los procesos isquémicos o la retinopatía diabética, el bloqueo de la expresión angiogénica sólo puede ser, por lo tanto, temporal en el curso de la enfermedad. No obstante, en patologías de curso autolimitado, en las cuales la aparición y mantenimiento de un edema macular causa daños tisulares incluso cuando el proceso primario ya se ha resuelto, el efecto del bevacizumab puede ser muy beneficioso. Asimismo, en las patologías progresivas, a pesar de la temporalidad de su efecto, puede ser de gran utilidad como tratamiento coadyuvante a la fotocoagulación con láser argón, a la cirugía vitreoretiniana, a la medicación antiinflamatoria sistémica, o para mantener agudezas visuales útiles un mayor tiempo al controlar mejor el edema macular recidivante.

La ausencia de complicaciones oftalmológicas graves en nuestro reducido número de casos es congruente con la baja incidencia de las mismas descrita en la literatura^{40,41}. No hemos observado tampoco complicaciones sistémicas, hecho probablemente debido a que uno de los criterios de exclusión fue la existencia de patología cardiovascular no controlada o estabilizada en el momento de la visita oftalmológica. La utilización de bevacizumab implica asumir riesgos locales y sistémicos, como en el uso de cualquier fármaco, pero es, además, una utilización "off label" del medicamento, y es por eso que hay que tomar unas precauciones estándar, que van desde el protocolo de inyección de la sustancia en quirófano, pasando por la anamnesis de los factores de riesgo cardiovascular o la firma de un consentimiento informado detallado, y finalizando con la obtención del uso compasivo del Avastin®.

El Avastin® es un fármaco con un índice económico muy favorable, y por lo tanto la eficiencia del proceso médico inyectando este fármaco es alta, hecho que, intentando tenerlo siempre presente, toma especial relevancia en épocas de recorte de gasto sanitario en el contexto de una crisis económica global.

En conclusión, este estudio sugiere que el bevacizumab intravítreo es una terapia eficaz y segura en casos de edema macular o neovascularización de diversa etiología diferente de DMAE, resultados concordantes con la bibliografía reciente sobre el tema. No obstante, se trata de una serie corta de casos y con un tiempo de seguimiento limitado, y son necesarios estudios prospectivos aleatorizados más extensos y con mayor tiempo de seguimiento para aumentar la validez de esta afirmación.

Agradecimientos

A los compañeros del Hospital Municipal de Badajona y al Profesor Miguel Castilla Cespedes por su asesoramiento.

Bibliografía

1. Arias Barquet L. *Actualización de terapia anti-VEGF en enfermedades de la retina y coroides*. Madrid: Elsevier / Sociedad Española de Retina y Vítreo, 2010.
2. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal Bevacizumab (Avastin®). *Ophthalmology*. 2007;114:855-9.
3. Klein R, Klein B, Moss SE, Cruickshanks K. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XV: the long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102:7-16.
4. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol*. 1999;14:223-32.
5. Aiello L, Bursell S, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes*. 1997;46:1473-80.
6. Moreno López M, Regueras A. Bevacizumab intravítreo seguido de láser focal en el edema macular diabético difuso de progresión reciente. Caso clínico. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(4):209-12.
7. Ozkiris A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for primary treatment of diabetic macular oedema. *Eye*. 2009;23(3):616-20.
8. Parravano M, Menchini F, Virgili G. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Databas Syst Rev*. 2009;7(4):CD007419.
9. Paccola L, Costa R, Folgosa S, Barbosa J, Scott I, Jorge R. Intravitreal trimacrinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular edema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*. 2008;92:76-80.
10. Avery R, Pearlman J, Pieramici D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113:1695.e1-1695.e15.
11. Isaacs TW, Barry C. Rapid resolution of severe new vessels in proliferative diabetic retinopathy following a single intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®). *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34:802-3.
12. Arévalo JF, Wu L, Sánchez JG, Maia M, Saravia MJ, Fernández CF, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for proliferative diabetic retinopathy: 6 months follow-up. *Eye*. 2009;23:117-23.
13. Thew M. Rapid resolution of severe retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab (Avastin®). *Clin Exp Optom*. 2009;92:34-7.
14. Mason JO III, Yunker JJ, Vail R, McGwin G Jr. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with

- sever proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2008; 28:1319-24.
15. Hernández-Da Mota SE, Núñez-Solorio SM. Experience with intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct in 23-G vitrectomy for advanced proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(6):7.
 16. Romano MR, Gibran SK, Marticorena J, Wong D, Heimann H. Can a preoperative bevacizumab injection prevent recurrent postvitrectomy diabetic vitreous haemorrhage? *Eye*. 2009;23:1698-701.
 17. Fernández-Vigo J, Castro J, Macarro A. Diabetic iris neovascularization. Natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75:89-93.
 18. Beutel J, Peters S, Luke M, Aisenbrey S, Szurman P, Spitzer M, et al. Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2008. Epub ahead of print.
 19. Jiang Y, Liang X, Lee X, Tao Y, Wang K. Analysis of the clinical efficacy of intravitreal bevacizumab in the treatment of iris neovascularization caused by proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2008 Epub ahead of print.
 20. Lee SJ, Lee JJ, Kim SY, Kim SD. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) treatment of neovascular glaucoma in ocular ischemic syndrome. *Korean J Ophthalmol*. 2009; 23:132-34.
 21. Davidorf FH, Mouser JG, Derick R. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin®) injection. *Retina*. 2006; 26:354-6.
 22. Rosenfeld PJ, Fung A, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surge Lasers Imaging*. 2005;36:336-9.
 23. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle C, Klancnik JM, Yannuzzi L, Fisher YL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*. 2006;26: 279-84.
 24. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo J, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO Study. *Retina*. 2007;27:141-9.
 25. Alonso-Plasencia M, Abreu-González R, Abreu-Reyes P. Bevacizumab intravítreo en la enfermedad oclusiva venosa retiniana. *Arch Soc Canar Oftal*. 2010;21.
 26. Gregory NZ, Rattan GH, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Flynn HW, et al. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin®) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion. *Retina*. 2009; 29:913-25.
 27. Klein R, Moss SE, Meuer S, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:513-8.
 28. Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer T, Kook D, Hofer A, Strauss RW, et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-months results of a prospective trial. *Retina*. 2007;27:1004-12.
 29. Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-months results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:452-6.
 30. Felder KS, Brockhurst FJ. Neovascular fundus abnormalities in peripheral uveitis. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100:750-4.
 31. Perentes Y, Van Tran T, Sickenberg M, Herbort CP. Subretinal neovascular membranes complicating uveitis: frequency, treatments and visual outcome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13:219-24.
 32. Chan WM, Lai TM; Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy, secondary to punctuate inner choroidopathy, or of idiopathic origin. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:977-83.
 33. Adán A, Mateo C, Navarro R, Bitrian E, Casaroli-Marano RP. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) injection as primary treatment of inflammatory choroidal neovascularization. *Retina*. 2007;27:1180-6.
 34. Mansour AM, Mackensen F, Arévalo JF, Ziemssen F, Mahendradas P, Adán A, et al. Intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:410-6.
 35. Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:1574-9.
 36. Mackensen F, Heinz C, Becker MD, Heiligenhaus A. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina*. 2008;28:41-5.
 37. Cervantes-Castañeda RA, Giuliani GP, Gallagher MJ, Yilmaz T, Macdonell RE, Quinones K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) in refractory macular edema: one-year follow-up. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:622-9.
 38. Anselem L, Cervera E, Díaz-Llopis M, Montero J, García-Pous M. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for choroidal metastasis secondary to breast carcinoma: short-term follow-up. *Eye*. 2007;21:566-7.
 39. Kuo IC, Haller JA, Maffrand RA, Sambuelli RH, Reviglio VE. Regression of a subfoveal choroidal metastasis of colorectal carcinoma after intravitreal bevacizumab treatment. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1311-3.
 40. Moshfeghi AA. Update on Endophthalmitis after anti-VEGF injection. *RetinaToday*. 2010;mayo-junio:52-4.
 41. Cavalcante L, Cavalcante M, Murray T, Vigoda M, et al. Intravitreal injection analysis at the Bascom Palmer Eye Institute: evaluation of clinical indications for the treatment and incidence rates of endophthalmitis. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:519-24.