

Protocolo de tratamiento de la neovascularización coroidea

L. Arias
G. Roca
O. Pujol
J.A. Berniell

C.S.U.Bellvitge.
L'Hospitalet
de Llobregat.
Barcelona

Resumen

La neovascularización coroidea es una de las principales causas de pérdida de visión en los países del mundo occidental. En nuestro medio, la mayoría de los casos son secundarios a DMAE y miopía. En el presente protocolo revisamos las pautas de tratamiento propuestas en nuestro hospital, desde la fotocoagulación láser hasta la terapia fotodinámica con verteporfin. Asimismo definimos las indicaciones y técnicas quirúrgicas actualmente vigentes para tratar estos casos.

Resum

La neovascularització coroïdal és una de les principals causes de pèrdua de visió en els països del món occidental. En el nostre medi, la majoria dels casos són secundaris a DMAE i miopia. En el present protocol revisem les pautes de tractament proposades en el nostre hospital, des de la fotocoagulació làser fins la teràpia fotodinàmica amb verteporfin. Tanmateix definim les indicacions i tècniques quirúrgiques actualment vigents per tractar aquests casos.

Summary

Choroidal neovascularization is one of the leading causes of visual loss in western countries. In our circle, most of cases are secondary to AMD and myopia. In this protocol we review the different treatments proposed at our hospital, from laser photocoagulation to photodynamic therapy with verteporfin. Likewise, we define prevailing surgical indications and techniques used to treat these patients.

Introducción

La neovascularización coroidea (NVC) es una de las principales causas de pérdida de visión en los países del mundo occidental¹. También se denomina neovascularización subretiniana, y consiste en el crecimiento de unas membranas neovasculares que se originan en la coriocapilar a raíz de un supuesto estímulo isquémico². Su etiología es múltiple (Tabla 1), aun-

que en nuestro medio las principales causas de NVC son la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la miopía degenerativa o patológica.

En el presente protocolo revisaremos las pautas de tratamiento propuestas actualmente en la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge para tratar estos casos. Antes recordaremos unos conceptos básicos importantes para entender los distintos enfoques terapéuticos.

Correspondencia:
Luis Arias Barquet
Plaça Catalunya, 15, 2º 1ª.
08800 Vilanova i la Geltrú.
Barcelona.
E-mail: kurrita@eresmas.com

Tabla 1.
NVC. Etiología

- DMAE
- Miopía degenerativa
- Histoplasmosis ocular
- Estrías angioideas
- Coroiditis multifocal
- Coroiditis serpiginosa
- Roturas coroideas
- Osteoma coroideo
- Distrofia viteliforme
- Drusas nervio óptico
- Vasculopatía coroidea polipoide idiopática
- Telangiectasias yuxtafoveales
- Idiopática

Tipos de NVC

Clásicamente se distinguen dos tipos de membranas neovasculares subretinianas³:

- Tipo 1. La membrana crece por debajo del plano donde está situado el epitelio pigmentario de la retina (EPR). De este modo, la extracción de la membrana comporta lesión del EPR, que como sabemos, es fundamental para la viabilidad de los fotorreceptores retinianos. El paradigma de NVC tipo 1 es la DMAE.
- Tipo 2. La membrana crece por encima del EPR, con lo cual es posible extraerla sin lesionarlo. La NVC secundaria a procesos inflamatorios o la idiopática suelen ser de este tipo.

Clasificación angiográfica de la NVC

La angiografía fluoresceínica (AGF) es una exploración fundamental para confirmar el diagnóstico de NVC y para verificar la respuesta al tratamiento. Basándonos en los hallazgos angiográficos, podemos clasificar a las membranas neovasculares subretinianas en función de su localización respecto al centro de la fovea y en función de si son clásicas u ocultas. Considerando el primer criterio, distinguimos tres tipos de membranas:

- extrafoveales: localizadas a más de 200 micras del centro de la zona avascular foveal (ZAF).
- Yuxtafoveales: localizadas entre 1 y 199 micras del centro de la ZAF.
- Subfoveales: localizadas debajo del centro de la ZAF.

Por otro lado, se consideran membranas **clásicas** aquellas bien definidas desde fases precoces de la AGF donde se aprecia un ovillo neovascular hiperfluorescente. Posteriormente, en fases tardías la membrana sigue mostrándose hiperfluorescente, pero la existencia de leakage difumina los bordes, haciendo que los límites de la membrana sean más imprecisos que en fases iniciales. Las membranas **ocultas** no cumplen estos requisitos, y suelen subdividirse en dos subtipos:

- Desprendimiento fibrovascular del EPR: moteado hiperfluorescente irregular a nivel del EPR, más evidente en fases intermedias y tardías de la AGF.
- *Leakage* tardío de origen indeterminado: fuga de colorante en fases tardías cuyo origen no puede correlacionarse con lesiones observables en fases precoces.

Las formas clásicas y ocultas puras son poco frecuentes, y habitualmente hallamos formas mixtas. Recientemente se ha propuesto una subclasificación en función del porcentaje de componente clásico presente en la lesión:

- NVC predominantemente clásica: el componente clásico representa el 50% o más del total de la lesión.
- NVC mínimamente clásica: el componente clásico existe, pero representa menos del 50% del total.
- NVC oculta: no hay componente clásico.

La angiografía con verde de indocianina también resulta útil en estos casos, aunque no es tan fundamental como la AGF. Su mayor interés radica en mostrar *hot spots* extrafoveales susceptibles de ser fotocoagulados con láser, que de otra manera pasan desapercibidos en la AGF enmascarados por membranas ocultas.

El concepto de NVC tipo clásica u oculta se utiliza en los casos de membranas neovasculares secundarias a DMAE. En la miopía patológica las membranas suelen ser de menor tamaño y mejor delimitadas que en la DMAE, y se acompañan habitualmente de menor componente exudativo-hemorrágico.

Consideraciones terapéuticas generales

Se han ensayado diversos tratamientos para la NVC (Tabla 2). Algunos de ellos siguen vigentes y otros prácticamente se han abandonado, en función de la eficacia demostrada en distintos estudios y ensayos

clínicos. Las modalidades terapéuticas más usadas en la actualidad son las incluidas en el protocolo de nuestro hospital:

- fotocoagulación láser.
- Terapia fotodinámica.
- Cirugía submacular.

Fotocoagulación láser

Se basa en un proceso térmico en el cual niveles elevados de energía lumínica son dirigidos a estructuras que contienen cromóforos, que absorben la luz. La energía lumínica absorbida se transforma en calor, induciendo una necrosis coagulativa no selectiva en el tejido diana. Los principales cromóforos retinianos son la melanina y la hemoglobina, pero dado que el calor se conduce, también se afectan elementos vecinos. Precisamente en este hecho, en la falta de selectividad, radica el principal inconveniente de la fotocoagulación láser. Por otro lado, la luz azul del espectro lumínico es absorbida por el pigmento xantófilo macular. Todo esto limita la aplicación de este tratamiento en lesiones muy cercanas a la fóvea⁴. Otras desventajas de esta terapia son la disminución inicial de la agudeza visual que provoca y la elevada tasa de recurrencias registrada, la mayoría dentro del primer año⁵.

Terapia fotodinámica

Se basa en un efecto fotoquímico. En primer lugar se inyecta vía endovenosa un colorante fotosensibilizante, que posteriormente se activa con la aplicación de un láser cuya longitud de onda coincide con el pico de absorción del colorante. Esta activación desencadena la formación de radicales libres con un elevado potencial de citotoxicidad. En presencia del oxígeno molecular se generan singletes de oxígeno, los principales radicales libres involucrados en este proceso⁶. La gran ventaja que ofrece este tratamiento es su selectividad sobre el tejido diana, que viene condicionada por una serie de parámetros⁷. Estos parámetros se detallan en la Tabla 3. Verteporfin es hasta el momento el único agente fotosensibilizante cuya eficacia ha sido demostrada en ensayos clínicos randomizados y multicéntricos^{8,9}. Verteporfin es un colorante potente, por lo que no se requieren dosis muy elevadas para conseguir un buen efecto terapéutico. Tiene un perfil farmacocinético seguro, con una vida media corta, que no supera las seis horas. Posee un pico de absorción a una longitud de onda larga que permite una mejor penetración en los tejidos profundos, atravesando el componente

<ul style="list-style-type: none"> - Fotocoagulación láser - Terapia fotodinámica - Cirugía (submacular, translocación) - Termoterapia transpupilar - Radioterapia - Terapia antiangiogénica
--

Tabla 2.
NVC. Tratamientos

<ul style="list-style-type: none"> - Dosis de verteporfin: 6 mg/m² - Longitud de onda de la luz: 689 nm - Intensidad de la luz: 600 mw/cm² - Dosis de luz: 50 J/cm² - Duración emisión de luz: 83 segundos - Tiempo transcurrido entre inicio infusión verteporfin y aplicación láser: 15 minutos
--

Tabla 3.
TDF con Verteporfin

<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad hepática severa - Función hepática anormal - Enfermedad cardíaca inestable - HTA no controlada - Porfiria o sensibilidad a la porfirina - Radioterapia en los dos últimos días - Medicación fotosensibilizante

Tabla 4.
TDF. Precauciones

exudativo-hemorrágico que pueda extenderse frente al tejido neovascular. Es una molécula lipófila, y ahí reside probablemente su selectividad para el tejido neovascular. Verteporfin se une a las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad, y las membranas neovasculares poseen una alta concentración de receptores para estas moléculas¹⁰. Los pacientes con NVC subfoveal de tipo clásico secundaria a DMAE tratados con verteporfin llevan dos años de seguimiento. Se ha constatado una estabilización de la lesión neovascular y de la agudeza visual en estos pacientes. Hasta ahora requieren una media de tres tratamientos al año, índice que es probable que disminuya a medida que aumente el seguimiento. El perfil de seguridad de verteporfin es muy alto. Tan sólo se requiere evitar la exposición a luz intensa, natural o artificial, durante las primeras 48 horas postratamiento, dada la fotosensibilidad del producto. En la Tabla 4 se indican las precauciones que deben contemplarse antes de iniciar el tratamiento. La terapia fotodinámica se ha aplicado con éxito a pacientes con NVC secundaria a DMAE y miopía patológica, y por su seguridad y eficacia van aumentando sus indicaciones a otras causas de NVC¹¹.

Tabla 5.
NVC. Candidatos cirugía

- Edad < 50 años
- Halo de pigmentación perimembrana
- Bordes de la membrana bien definidos
- No elevación del EPR adyacente
- Ojo contralateral normal
- Membrana "fresca", de reciente aparición
- Raíz de la membrana alejada del centro foveal

Cirugía submacular

Esta modalidad terapéutica nació antes del advenimiento de la terapia fotodinámica, con la intención de poder tratar lesiones no tributarias de fotocoagularse con láser. Los mejores resultados quirúrgicos se han obtenido con NVC tipo 2, donde es posible preservar el EPR. Este es el caso de NVC idiopáticas y secundarias a procesos inflamatorios, que son las menos frecuentes. En las NVC secundarias a procesos degenerativos (DMAE, miopía, estrías angioides) los resultados son más mediocres, dado que la extracción de la membrana neovascular suele conllevar lesión del EPR. De esto se deriva que el éxito de la cirugía submacular depende en gran manera de la localización de la membrana neovascular con respecto al EPR. Gass formuló una serie de factores indicativos de localización de NVC por encima del EPR³, lo que permitiría identificar a pacientes de "buen pronóstico" quirúrgico (Tabla 5). La cirugía submacular no está exenta de complicaciones, tales como desprendimiento de retina, desgarros retinianos periféricos, agujero macular, defectos campimétricos y cataratas¹². La tasa de recurrencias se acerca al 50 %, y suele ser precoz, dentro de los primeros seis meses¹³. Ello obliga a un seguimiento exhaustivo de los pacientes en el período postoperatorio.

En cuanto a la radioterapia, hoy en día ha perdido mucha vigencia como alternativa terapéutica para tratar pacientes con NVC. Algunos autores habían obtenido buenos resultados, pero en serie cortas y sin casos control. El mejor estudio diseñado hasta el momento para estudiar la eficacia de la radioterapia como tratamiento para la NVC no ha aportado datos positivos¹⁴.

Existen dos tratamientos de reciente aparición que por las expectativas que han generado merecen mención aparte:

- **Termoterapia transpupilar.** Se basa en producir hipertermia, en elevar la temperatura de un tejido hasta calentarlo pero sin llegar a producir fotocoagulación. Algunos autores han publicado buenos resultados con este tratamiento, en NVC ocultas subfoveales secundarias a DMAE¹⁵. No

obstante, faltan resultados de ensayos clínicos bien diseñados para conocer su perfil de eficacia y seguridad.

- **Translocación macular.** Surgió con la idea de resituar a los fotorreceptores de la fovea sobre una zona sana de EPR. Existen dos técnicas quirúrgicas básicas: la basada en retinotomías amplias (de hasta 360°) y la translocación macular limitada mediante acortamiento escleral. La cirugía de retinotomías amplias es compleja y se asocia a complicaciones graves, aparte de requerir una cirugía adicional sobre la musculatura ocular extrínseca para corregir los problemas de diplopia y ciclotropía¹⁶. La cirugía de acortamiento escleral es técnicamente más fácil, pero resulta poco predecible y puede provocar desplazamientos foveales insuficientes¹⁷. También se asocia a complicaciones importantes¹⁸. Un estudio reciente comparativo entre translocación macular limitada en un grupo de pacientes con DMAE y otro con miopía ha obtenido mejores resultados visuales en los miopes, pero mayor grado de desplazamiento foveal en los pacientes con DMAE¹⁹. La cirugía de translocación macular requiere un mayor perfeccionamiento técnico y una disminución de la morbilidad asociada antes de poder recomendarse de manera generalizada a pacientes con NVC.

Pautas de tratamiento de la NVC

Protocolo de tratamiento de la NVC secundaria a DMAE

- **Extrafoveal:** fotocoagulación láser. Si la lesión está alejada de la fovea, la fotocoagulación sigue siendo el tratamiento de elección. Nosotros utilizamos la siguiente técnica: a. marcaje del perímetro de la membrana con impactos suaves no confluentes de 100 micras, 100-150 micras más allá del límite angiográfico de la lesión; b. impactos confluentes de 200 micras sobre el borde más cercano a la fovea de la membrana; c. impactos confluentes de 200 micras sobre el perímetro restante de la membrana; d. impactos de 200-500 micras de mayor duración (0,5 seg) sobre el resto de superficie central de la lesión. Desafortunadamente, pocos pacientes presentan membranas clásicas alejadas de la fovea susceptibles de ser fotocoaguladas con láser²⁰.
- **Yuxtafoveal:** fotocoagulación láser vs terapia fotodinámica. Aunque la fotocoagulación láser sigue siendo el tratamiento más utilizado en estos

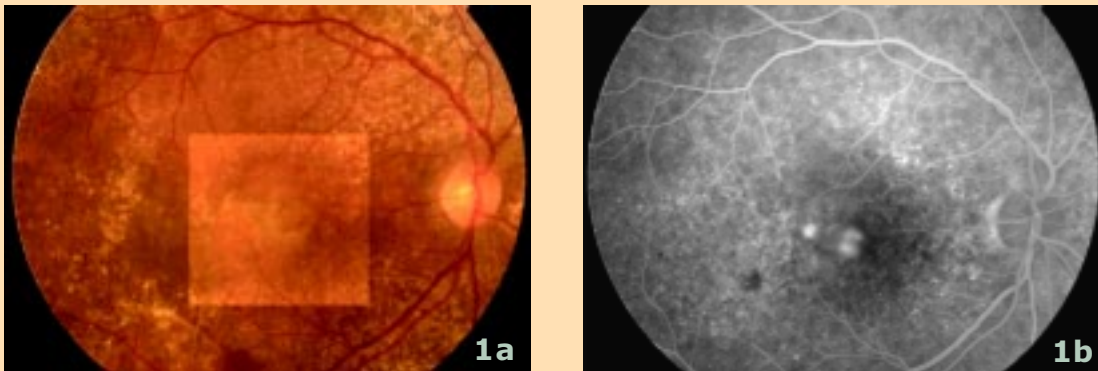


Figura 1.

A. Mujer de 68 años.
AV=0.1

B. La AGF evidencia una NVC subfoveal de predominio clásico

C. Aspecto del fondo de ojo tres meses después del tratamiento con terapia fotodinámica con verteporfín. AV=0.3

D. AGF que demuestra una disminución muy importante de la exudación secundaria a la NVC

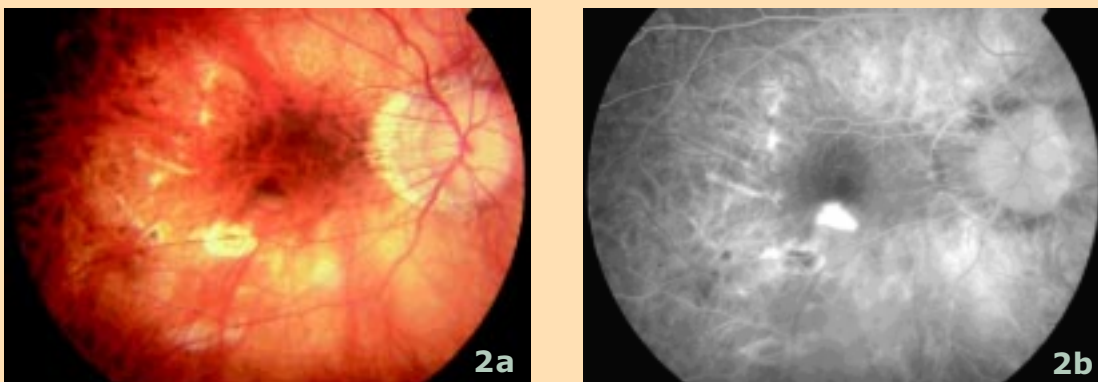
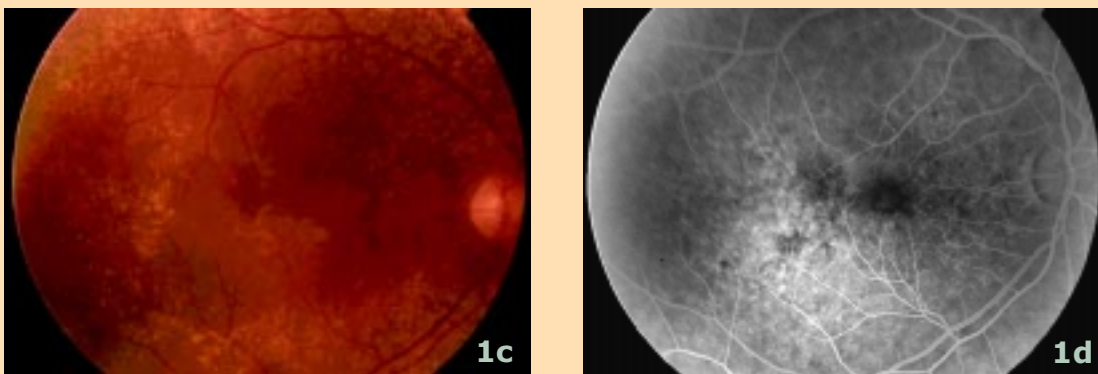


Figura 2.

A. Mujer de 26 años, miope de 30 dioptrías. AV=0.1. Refiere escotoma central en su ojo derecho de un mes de evolución

B. La AGF evidencia una membrana neovascular subretiniana cercana al centro foveal

C. Imagen tomada diez días después de la extracción quirúrgica de la membrana. Con seis meses de seguimiento, la visión permanece estable sin signos de recidiva de la NVC

D. El examen histopatológico demuestra que la membrana estaba adherida a células del EPR

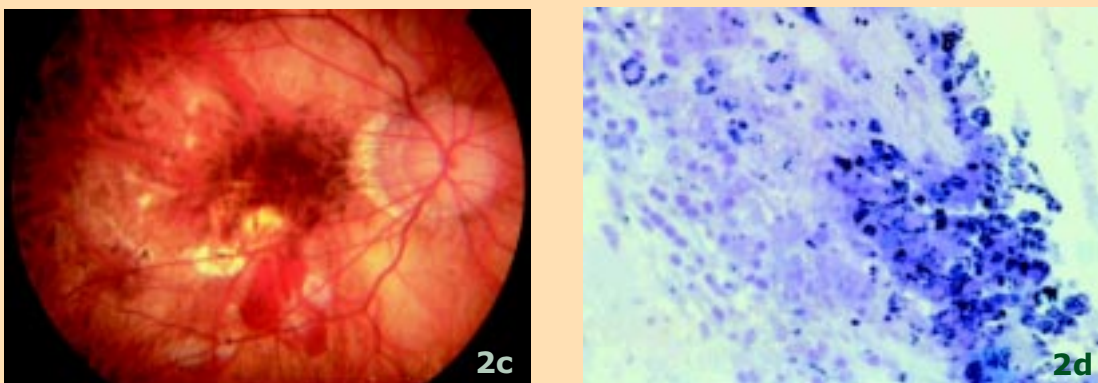


Figura 3.

A. Varón de 25 años, miope de 7 dioptrías. Refiere disminución de agudeza visual en su ojo izquierdo de un mes de evolución. AV=0.2

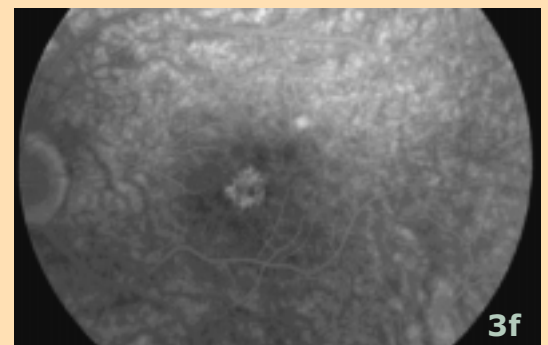
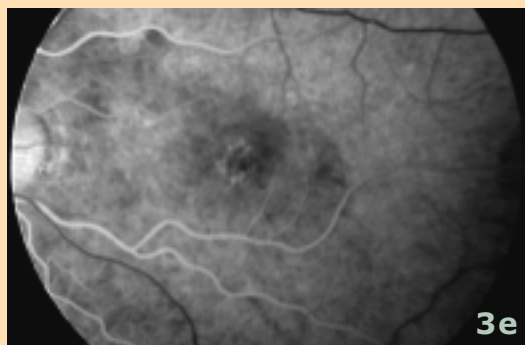
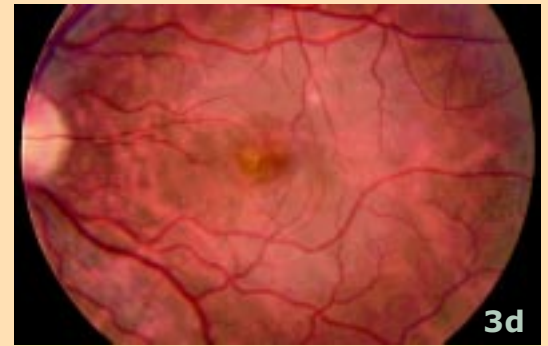
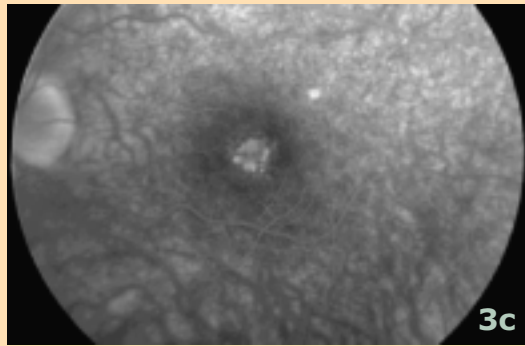
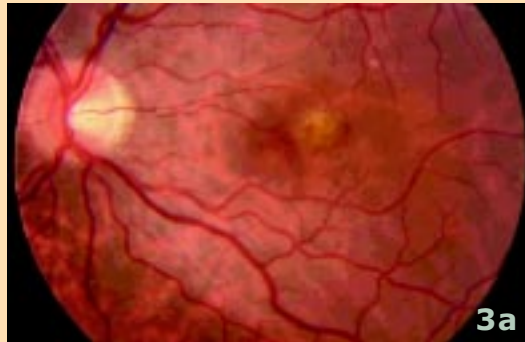
B. AGF tiempo precoz

C. AGF tiempo tardío

D. Imagen tomada a las seis semanas de tratamiento con verteporfín. AV=0.9

E. AGF tiempo precoz

F. AGF tiempo tardío. La membrana neovascular sigue abierta aunque la mejoría visual ha resultado espectacular gracias a la disminución de la exudación



casos, el elevado índice de recurrencias, que además suelen ser subfoveales, hace que nos hayamos replanteado la cuestión. De este modo, nuestra tendencia actual es tratar ya de entrada a estos pacientes con terapia fotodinámica con verteporfín.

- **Subfoveal predominantemente clásica:** terapia fotodinámica. Es actualmente una indicación clara avalada por los resultados del estudio TAP (*Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy*) con dos años de seguimiento (Figura 1).
- **Subfoveal mínimamente clásica y subfoveal oclulta:** actualmente no tratamos a estos pacientes. La terapia fotodinámica no parece por

el momento ofrecer buenos resultados en estos casos, según resultados del estudio VIP (*Verteporfín In Photodynamic therapy*) con un año de seguimiento. La termoterapia transpupilar es hoy en día un tratamiento experimental que no puede recomendarse fuera del contexto de ensayos clínicos debidamente protocolizados.

Protocolo de tratamiento de la NVC secundaria a miopía

- **Extrafoveal:** fotocoagulación láser. Utilizamos el mismo criterio y la misma técnica que en la NVC extrafoveal secundaria a DMAE.

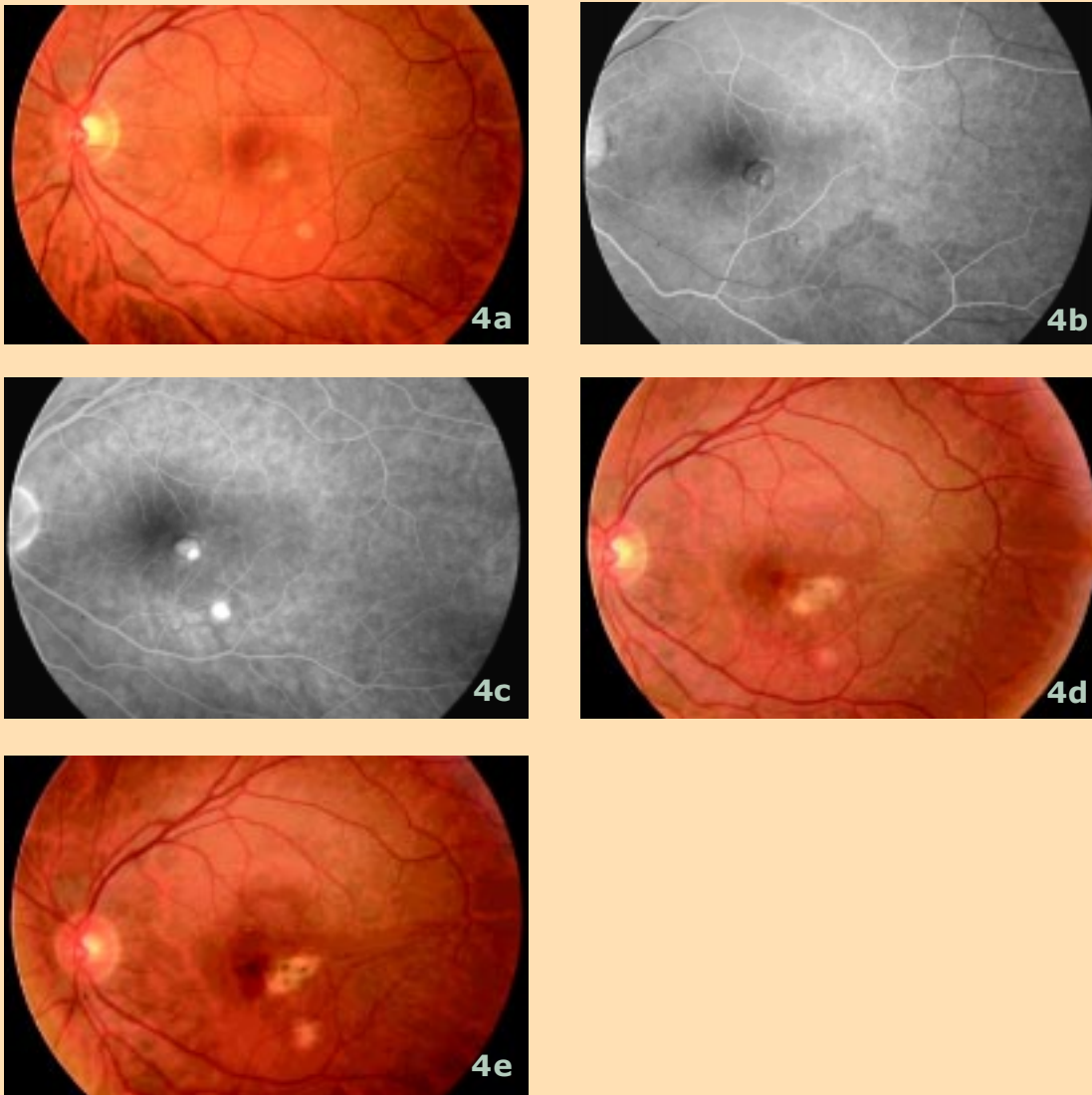


Figura 4.
A. Varón de 50 años sin antecedentes de interés. Refiere disminución de agudeza visual en su ojo izquierdo de varias semanas de evolución. AV=0.3

B. AGF tiempo precoz

C. AGF tiempo tardío. Se evidencian dos focos de NVC: uno cercano a la fovea y otro entre la mácula y la arcada vascular temporal inferior. Se decide tratar el primer foco con cirugía submacular y el segundo con fotocoagulación láser

D. Imagen tomada a los tres meses de la cirugía. AV=0.6

E. A los cuatro meses de la cirugía, el paciente refiere pérdida de visión, objetivándose una AV=0.2. Se aprecia una recidiva del foco de NVC cercano a la fovea

– **Yuxtafoveal:** cirugía submacular vs terapia fotodinámica. Hemos dejado de fotocoagular a estos pacientes, ya que el conocido efecto de agrandamiento de la cicatriz de láser de los miopes solía acabar afectando al centro foveal. No estamos descontentos de los casos tratados quirúrgicamente, aunque los resultados anatomopatológicos frecuentemente revelan exéresis de la membrana neovascular junto a células del EPR, lo que condiciona la viabilidad de los fotorreceptores foveales (Figura 2). Los ojos únicos por accidente o ambliopía los tratamos con terapia fotodinámica con verteporfin.

– **Subfoveal:** terapia fotodinámica. Creemos que es la mejor indicación actualmente existente para la terapia fotodinámica. Los resultados del estudio VIP de un año de seguimiento así lo demuestran. Nuestra experiencia con este subgrupo de pacientes es altamente gratificante, con muy buenos resultados funcionales (Figura 3).

– **Recidivas de cirugía submacular:** terapia fotodinámica. Dado que las recidivas suelen ser casi siempre subfoveales, no nos planteamos otro tratamiento.

Protocolo de tratamiento de la NVC idiopática y secundaria a procesos inflamatorios

- **Extrafoveal:** fotocoagulación láser.
- **Yuxtafoveal:** cirugía submacular vs terapia fotodinámica. La cirugía submacular tiene una de sus mayores indicaciones en estos casos. Las membranas neovasculares suelen poder extraerse sin lesionar al EPR, lo que condiciona un buen pronóstico funcional. No obstante, también aparecen recidivas, frecuentemente subfoveales (Figura 4). Como en la miopía, creemos que los ojos únicos deberían tratarse preferentemente con terapia fotodinámica.
- **Subfoveal:** cirugía submacular vs terapia fotodinámica. Dado que la cirugía obtiene buenos resultados en estos casos, nos la planteamos si observamos que la raíz de la membrana neovascular nace fuera del centro foveal. Sino es así, creemos que el tratamiento de elección debería ser la terapia fotodinámica.
- **Peripapilar:** cirugía submacular. Con buenos resultados. Además, no es conveniente plantearse la terapia fotodinámica ya que no podríamos mantener un margen de seguridad respecto al borde del disco óptico.
- **Recidivas de cirugía submacular:** terapia fotodinámica.

Inicialmente, la terapia fotodinámica con verteporfín se aprobó para ser utilizada como tratamiento de NVC subfoveal predominantemente clásica secundaria a DMAE. La FDA (*Food and Drug Administration*) está revisando una ampliación de esta indicación a otras causas de NVC, tales como miopía patológica, síndrome de presunta histoplasmosis ocular, estrías angioides y causas idiopáticas. Esto permitirá que un mayor número de pacientes con esta patología puedan beneficiarse de este tratamiento.

Perspectivas futuras

El futuro del tratamiento de la NVC parece encaminarse hacia las terapias combinadas:

- Cirugía + terapia fotodinámica.
- Cirugía + terapia antiangiogénica.
- Terapia fotodinámica + terapia antiangiogénica.

Existen numerosas líneas de investigación abiertas en el campo de la antiangiogénesis. A nivel experi-

mental, ya se ha logrado inhibir la neovascularización con agentes bloqueantes del factor de crecimiento endotelial vascular (21). Se han desarrollado esteroides angiostáticos con elevado potencial antiangiogénico, administrables mediante inyección subtenoniana, con un buen perfil de seguridad.

No cabe duda de que el futuro nos depara acontecimientos apasionantes que nos permitirán mejorar los resultados terapéuticos de los pacientes afectados de NVC.

Bibliografía

1. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy. *The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology* 1992;99:933-43.
2. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997;124:677-82.
3. Gass JDM. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1994;118:285-98.
4. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242-57.
5. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994;112:489-99.
6. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfín for the treatment of age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology* 2000;45(3):195-214.
7. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfín for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1161-73.
8. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. One-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
9. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Two-year results

- of 2 randomized clinical trials- TAP Report 2. *Arch Ophthalmol* Submitted for publication July 2000.
10. Schmidt-Erfurth U, Birngruber R, Hasan T. Photodynamic therapy in ocular vascular disease. *Laser Physics* 1998;8:191-8.
 11. Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, et al. A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks and idiopathic causes. *Arch Ophthalmol* 2000; 117:327-36.
 12. Melberg NS, Thomas MA. Nuclear sclerotic cataract after vitrectomy in patients under 50 years of age. *Ophthalmology* 1995;102:1466-71.
 13. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, et al. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1994;101: 1384-96.
 14. Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration Study Group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). *Ophthalmology* 1999;106:2239-47.
 15. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, Puliafito CA. Transpupillary Thermotherapy (TTT) of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1908-14.
 16. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237: 313-25.
 17. Lewis H, Kaiser PK, Lewis S, Estafanous M. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a prospective study. *Am J Ophthalmol* 1999;128:135-46.
 18. Fujii, Pieramici, Humayun, Schachat, Reynolds, Melia, de Juan. Complications associated with limited macular translocation. *Am J Ophthalmol* 2000;130:751-62.
 19. Glacet-Bernard, Simon, Hamelin, Coscas, Soubrane. Translocation of the macula for subfoveal choroidal neovascularization: comparison of results in age-related macular degeneration and degenerative myopia. *Am J Ophthalmol* 2001;131:78-89.
 20. Freund KB, Yannuzzi LA, Sorenson JA. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1993;115:786-91.
 21. Adamis AP, Shima DT, Tolentino M, et al. Inhibition of VEGF prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:66-71.