

5.4. Antiangiogénicos en la cirugía del glaucoma

Anti-vascular endothelial growth factor therapy in glaucoma surgery

MI. Canut¹, A. Fernández-Vega², J. Navero³

¹Coordinadora. Departamento de Glaucoma. Centro de Oftalmología Barraquer. Instituto Universitario Barraquer. Barcelona.

²Residente de Oftalmología. Centro de Oftalmología Barraquer. Instituto Universitario Barraquer. Barcelona.

³Médico Adjunto. Departamento de Glaucoma. Instituto Catalán de la Retina. Barcelona.

Correspondencia:

M^a Isabel Canut

E-mail: mcanut@barraquer.com

Introducción

La cirugía filtrante en el abordaje quirúrgico del glaucoma sigue siendo el método de referencia en cuanto a eficacia, a pesar de contar con un potencial de complicaciones conocidas y descritas, que son tratadas en otro capítulo. El manejo de la ampolla de filtración tiene especial interés, ya que de ella depende en gran parte el éxito atribuible a la propia cirugía, siendo el exceso de filtración uno de los retos actuales en la cirugía antiglaucomatosa. Disponemos de numerosos agentes antifibróticos, pero los más frecuentemente utilizados en la práctica clínica son la mitomicina C (MMC) y el 5-fluorouracilo (5-FU), con los conocidos posibles riesgos y beneficios atribuibles a su uso¹⁻³.

Constatamos una necesidad de estrategias terapéuticas adyuvantes para evitar el fracaso de la filtración, y para encontrar un buen equilibrio entre la seguridad y la eficacia.

En la última década hemos conocido el papel que desempeña el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) en la angiogénesis en procesos de crecimiento tumoral, inflamación, cicatrización y otras enfermedades oculares^{4,5}.

Es bien conocida la gran aportación que los anti-VEGF han realizado en el abordaje médico y quirúrgico de diversas patologías oculares, siendo las vitreorretinianas las pioneras y en las que actualmente está bien definida su indicación y eficacia^{6,7}.

Existe un proceso de cicatrización que acompaña a toda cirugía filtrante, con sus diferentes fases que nos permiten intervenir médicamente en cada una de ellas, incluso de forma simultánea.

El primer lugar se produce una *inflamación*, consistente en:

- Respuesta vascular: aparece edema.
- Se desencadena una cascada de coagulación, con la consiguiente formación del coágulo.
- Liberación de citocinas proinflamatorias que activan el complemento y la vía del metabolismo del ácido araquidónico. Estas sustancias atraen células blancas que liberan a su vez citocinas proinflamatorias, activándose finalmente los fibroblastos.

En esta fase estaría indicado el uso de corticoides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ambos con una potente acción antiinflamatoria^{8,9}.

Posteriormente se produce la fase de *proliferación*, en la que los fibroblastos sintetizan la matriz extracelular (MEC) sobre la que se producirá una migración celular para dar lugar a la formación de neovasos y tejido de granulación, derivando hacia la formación de la propia *cicatriz*. Es en esta fase donde la MMC, el 5-FU, otros fármacos citostáticos (daunorubicina, bleomicina) y los propios inhibidores del VEGF (inh-VEGF o anti-VEGF) pueden actuar.

Varios estudios demostraron la existencia de VEGF en muestras de humor acuoso en pacientes sometidos a cirugía filtrante en el glaucoma. Por otra parte, existen evidencias clínicas de que valores de VEGF más altos en tejidos como la Tenon antes de la cirugía filtrante se asocian con un peor resultado poscirugía filtrante¹⁰.

Finalmente se produce la *cicatriz*, con la *remodelación* de la misma.

Basándonos en estas evidencias, es lógico que nos planteemos hasta dónde puede llegar la eficacia terapéutica de los antiangiogénicos como agentes anticicatriciales en la cirugía filtrante en el glaucoma.

Descripción de los antiangiogénicos

Existen importantes factores angiogénicos implicados en la neovascularización ocular:

- VEGF.
- *Basic fibroblast growth factor*.
- *Insuline-like growth factor*.
- *Epithelium growth factor*.

Factor de crecimiento endotelial vascular

Es la primera 46 KDa *homodimeric glycoprotein* hallada en tumores altamente vascularizados. Existen cuatro isoformas: 121, 165, 189 y 206, pero es la VEGF-165 la identificada en la mayoría de los tejidos. Las isoformas VEGF-165 y VEGF-121 se ha demostrado que pueden afectar la angiogénesis, mientras que la isoforma VEGF-189 tiene un papel primordial en la fibrosis y en el proceso de cicatrización^{11,12}.

Características atribuibles a la isoforma VEGF-165

- Potente estimulador de la angiogénesis, promoviendo cambios en la proliferación, la migración, la actividad

proteolítica y la formación de tubos capilares y células endoteliales.

- Factor de permeabilidad vascular, habilidad de inducir hiperpermeabilidad vascular.
- Migración y proliferación de células endoteliales.

La mayoría de los estudios utilizaron bevacizumab (Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, CA, EE.UU.) como agente anti-VEGF. Existen diferentes vías de administración de bevacizumab con potenciales efectos oculares, como la inyección subconjuntival, intracamerular e intravítrea. La inyección subconjuntival tiene una vida media más larga, y constituye una posibilidad con grandes expectativas en el campo quirúrgico¹³.

Se ha descrito un efecto sinérgico de los anti-VEGF con el 5-FU, con su potencial antifibrótico, resultando ser dependiente de la dosis en la inhibición de la proliferación de fibroblastos¹⁴.

Por lo tanto, atendiendo al papel de moduladores de la cicatrización de los anti-VEGF, se han propuesto nuevas vías de utilización de estos en la cirugía filtrante en el glaucoma, así como en el manejo de la ampolla de filtración.

Aplicaciones prácticas en la cirugía del glaucoma

En esta línea de avances terapéuticos, los anti-VEGF han supuesto un cambio fundamental en el tratamiento del glaucoma neovascular por su papel en la angiogénesis¹⁵⁻¹⁷. Además, se han abierto nuevas líneas de actuación en la cirugía convencional filtrante del glaucoma.

Anti-VEGF en el abordaje del glaucoma neovascular

El glaucoma neovascular (GNV) es un cuadro clínico desencadenado por un proceso de isquemia retiniana y/o uveal, de múltiple etiopatogenia, en el cual la retinopatía diabética (RD) y la trombosis de la vena central de la retina (TVCR) suponen más del 50% de los casos. Resolver la isquemia retiniana mediante panfotocoagulación suele ser el objetivo principal del tratamiento¹⁸.

Fases clínicas del glaucoma neovascular

Sabemos que existen diferentes fases clínicas en el GNV, con implicaciones evolutivas y terapéuticas:

- *Estadio I o rubeosis iris*: caracterizado por la presencia de neovasos (NVI) en el margen pupilar (Figura 1A y Fi-

gura 1B) (en el 10% de los casos pueden localizarse de forma aislada en el ángulo). La presión intraocular (PIO) suele ser normal y el paciente no suele referir síntomas.

- *Estadio II o glaucoma de ángulo abierto*: se constata la presencia de neovasos en el margen pupilar y el ángulo camerular (Figura 2A y Figura 2B).
- El tejido fibrovascular inicia un crecimiento progresivo sin sinequias.
- Se constata un aumento progresivo de la PIO con signos de inflamación e hipema.
- *Estadio III o glaucoma de ángulo cerrado*: se produce una contracción de la membrana fibrovascular que provoca la aparición de sinequias angulares y ectropión uveal (Figura 3). La PIO puede alcanzar valores de hasta

60 mmHg, con congestión e inflamación del globo ocular y edema de córnea. Los síntomas pueden ser similares a los del ataque agudo de glaucoma, con dolor y disminución de la agudeza visual.

Objetivo principal del tratamiento del glaucoma neovascular

El objetivo es el tratamiento de la isquemia retiniana, mediante una panfotocoagulación con láser (PFCL). ¿Cuándo? Inmediatamente después del diagnóstico, lo antes posible, y en caso de ser necesaria una inyección de anti-VEGF esperar entre 2 y un máximo de 30 días. La PFCL produce una reducción más permanente de los estímulos angiogénicos isquémicos; la regresión en la neovascularización inducida por el anti-VEGF (bevacizumab) a menudo es temporal y puede recidivar¹⁹⁻²².

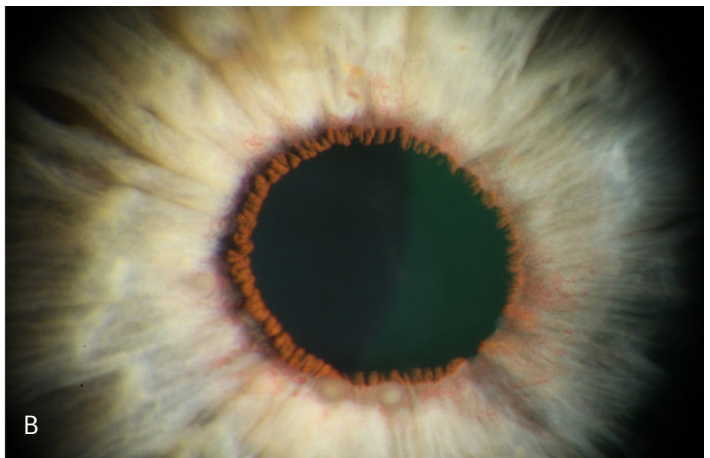
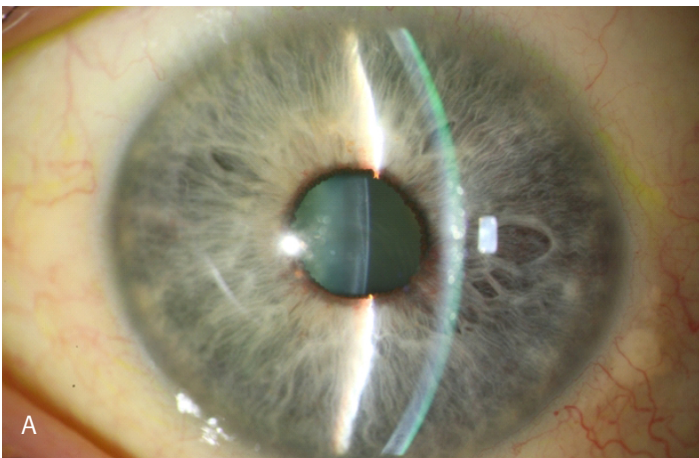


Figura 1A y Figura 1B. Ectropión uveal con NVI en el reborde pupilar (estadio I, GNV).

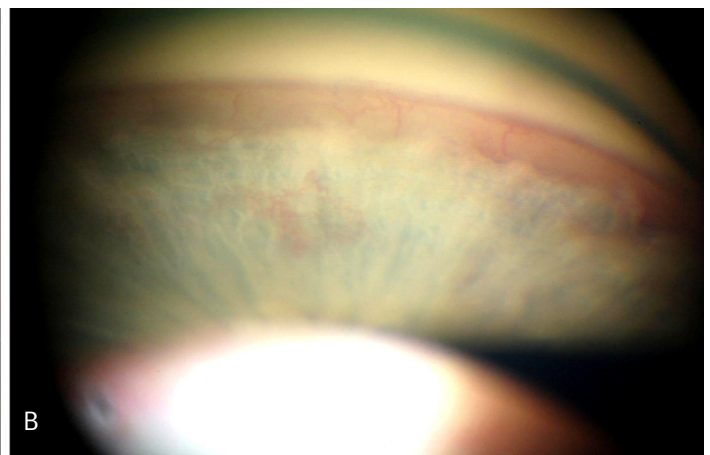
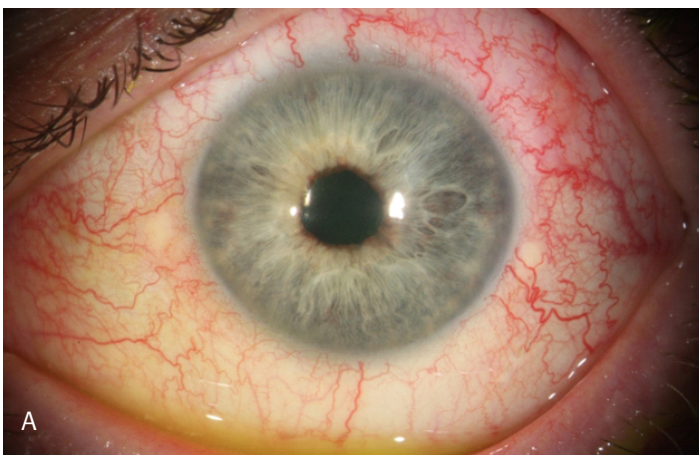


Figura 2A. NVI en el reborde pupilar. Figura 2B. NVI angular (estadio II, GNV) y estroma iridiano medio.

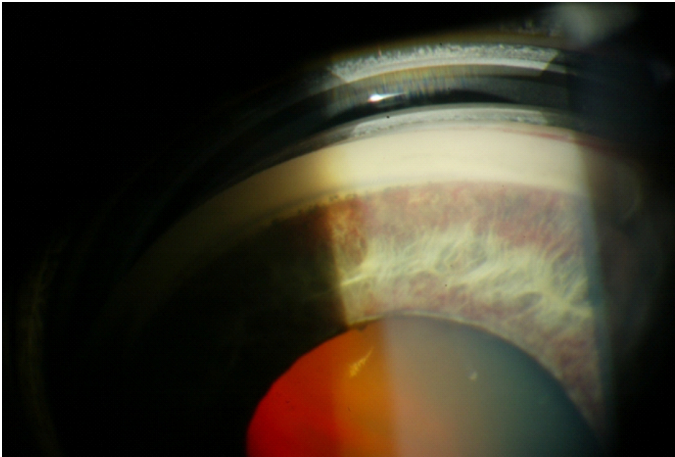


Figura 3. Cierre angular por NVI (estadio III, GNV).

Es fundamental conocer la etiopatogenia de la isquemia retiniana, siendo necesaria en casos de retinopatía diabética (RDP) independientemente de la aparición de neovasos en el segmento anterior y hasta en un 60% de los casos de trombosis retiniana isquémica (TVCR).

El GNV podría considerarse una neuropatía causada por el bloqueo del acuoso secundario a la proliferación fibrovascular a nivel del ángulo con tendencia a que el ángulo abierto progrese a un cierre angular.

Atendiendo a estas premisas, el objetivo terapéutico debería centrarse en tres aspectos:

- Disminuir el estímulo angiogénico.
- Evitar el cierre angular.
- Controlar la PIO.

Sin lugar a dudas, la aparición de los anti-VEGF ha contribuido a conseguir los objetivos terapéuticos descritos y mejorar el pronóstico del GNV.

¿Cuándo aplicar los anti-VEGF?

Básicamente, los anti-VEGF serían más aconsejables en dos momentos evolutivos del GNV:

- Como tratamiento *temprano* del GNV pueden mejorar los resultados²³.
- *Antes de la formación de sinequias anteriores periféricas* (PAS), pudiendo controlar la PIO sin necesidad de cirugía¹⁶. En los supuestos:

- No PAS: post-IB (Instituto Barraquer) puede requerir sólo tratamiento hipotensor tópico¹⁷.
- Si PAS, con cierre angular: IB (Instituto Barraquer) consigue poca respuesta terapéutica¹⁷.

Está descrito el cierre angular brusco y sintomático, con cifras tensionales altas y refractarias al tratamiento convencional hipotensor, después del uso de anti-VEGF en casos de cierre angular por neovasos en más de dos cuadrantes, debido a un cierre inmediato angular por la contracción fibrovascular generada²⁴ (Figura 4).

Por tanto, es importante conocer la amplitud angular y las PAS antes de la aplicación de anti-VEGF, pudiendo actuar como un factor pronóstico para el abordaje del glaucoma residual^{16,17,25,26}.

¿Cómo aplicarlo? Estudios clínicos sobre el uso de bevacizumab en el glaucoma neovascular

Existen diferentes publicaciones que refieren las diversas vías de administración, intracameral (IC) e intravítrea, de bevacizumab (IVB)¹³:

— Estudios prospectivos:

- | | | |
|-------------------|----|----------------|
| — Grisanti (2006) | IC | 1,0 mg/0,04 ml |
| — Duch (2009) | IC | 1,25 mg |

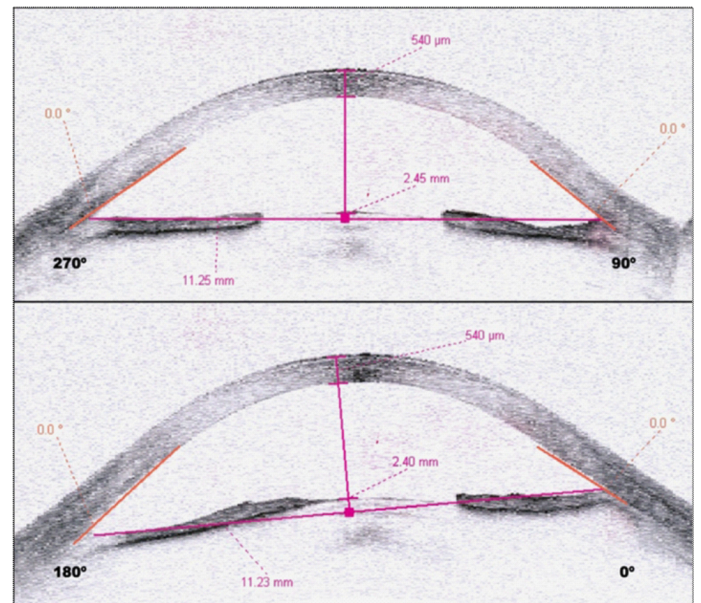


Figura 4. Cierre angular objetivado mediante OCT de segmento anterior, tras la inyección de anti-VEGF en un GNV.

- Koltecha (2011) IVB
- Kocak (2011) IC 2,5 mg/0,1 ml
- Estudios retrospectivos:
 - Chalam (2008) IC 1,25 mg/0,05 ml
 - Wakabayashi (2008) IVB 1 mg
 - Jiang (2009) IVB
 - Beuetel (2010) IVB 1,25 mg/0,05 ml

Dosis óptimas y seguridad de bevacizumab

Los estudios clínicos con bevacizumab en GNV demuestran^{25,26}:

- No hay dosis estandarizadas de IVB en GNV.
- La dosis más frecuentemente utilizada es la de 1,25 mg/0,05 ml o solución de 25 mg/ml IV o IC.
- La mayoría de los estudios refieren múltiples inyecciones con intervalos y dosis variables.
- No se ha podido demostrar una diferencia terapéutica apreciable con altas dosis de IVB.

¿Qué ocurre con los neovasos?

- Suele producirse una regresión rápida de los neovasos, habitualmente en las 24 horas postinyección²⁷ (Figura 5A y Figura 5B).
- Puede haber recurrencia en la formación de neovasos²¹.
- La PFC produce una reducción más permanente del estímulo isquémico angiogénico.

La mayor regresión de los neovasos se produce con la combinación terapéutica de anti-VEGF y PFC, más que realizando sólo PFC²⁷.

Consideraciones postinyección de anti-VEGF en el control de la presión intraocular

En relación con el control de la PIO:

- Puede ser efectiva y precoz en las semanas sucesivas (1-4 semanas).
- Puede resultar insuficiente y requerir medidas alternativas:
 - Seguir tratamiento hipotensor tópico.
 - Mejorar los resultados de la cirugía del glaucoma residual.
 - Precisar procedimientos ciclodestructivos en caso de una descompensación precoz y refractaria al tratamiento.

¿De qué depende? Del estadio evolutivo del GNV y de la persistencia de isquemia retiniana^{17,20,21}.

Cirugía filtrante en el glaucoma neovascular

La utilización de los anti-VEGF ha permitido poder realizar cirugía filtrante en algunos casos de GNV, lo que ha supuesto un cambio en el esquema terapéutico de este tipo de glaucoma refractario.

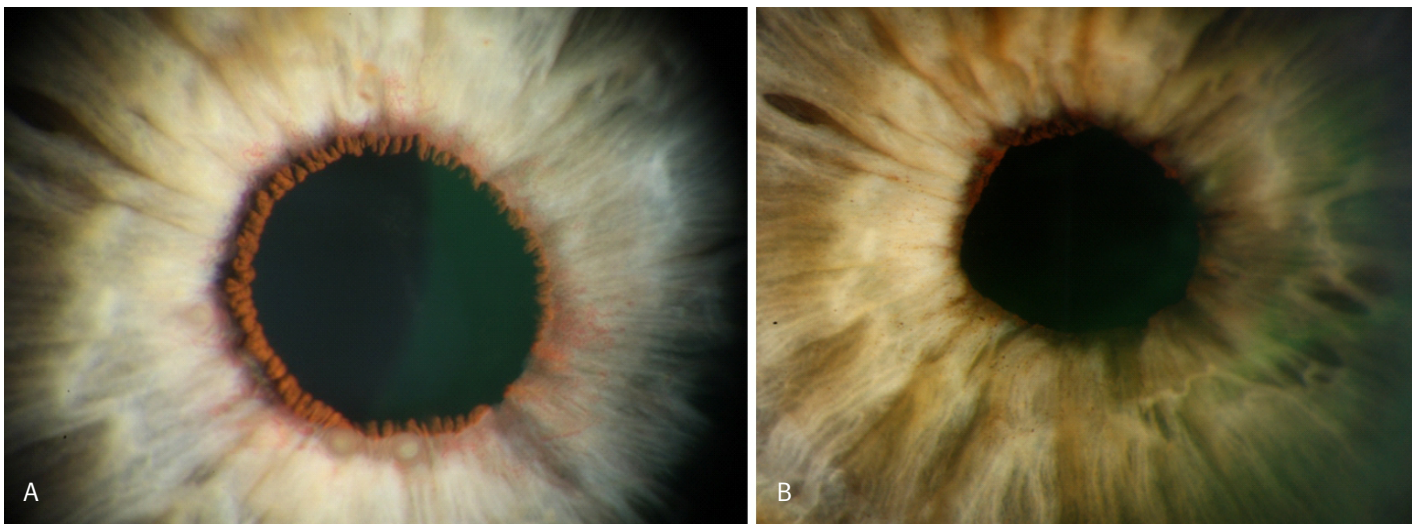


Figura 5A. Ectropión uveal y NVI. **Figura 5B.** Mismo ojo tras la aplicación de anti-VEGF. Se constata la regresión de NVI y la desaparición incompleta del ectropión uveal.

Existen unos *factores de riesgo* de fracaso de la trabeculectomía con MMC en el GNV¹⁹:

- Edad joven.
- Vitrectomía previa.
- Ojo contralateral con GNV en paciente con RD.
- Persistencia de proliferación vitreoretiniana posvitrectomía vía *pars plana* (VPP).

Cirugía filtrante *versus* dispositivos de drenaje en el glaucoma en el tratamiento del glaucoma neovascular

No existen estudios prospectivos comparativos. El éxito está cifrado en un 63% en 1 año tras la utilización de dispositivos de drenaje en el glaucoma (DDG) en el GNV y en un 62-67% en el mismo periodo de tiempo tras la realización de trabeculectomía con MMC en el GNV^{28,29}.

El *Tube versus Trabeculectomy Study Group* excluyó los casos de neovascularización de iris, por lo que se carece de resultados al respecto^{30,31}.

La mayoría de los estudios refieren un mayor efecto hipotensor atribuible a los DDG en los glaucomas refractarios como el GNV.

Anti-VEGF en el manejo de dispositivos de drenaje en el glaucoma

Ante la pregunta de si la aplicación previa de anti-VEGF asociada al implante de DDG puede mejorar el control tensional, no parece haber diferencias significativas en el control de la PIO, y sí en presencia de hipema, complicación a la que se atribuye un factor de riesgo asociado al proceso cicatricial final³² (Figura 6A, Figura 6B, Figura 6C y Figura 6D).

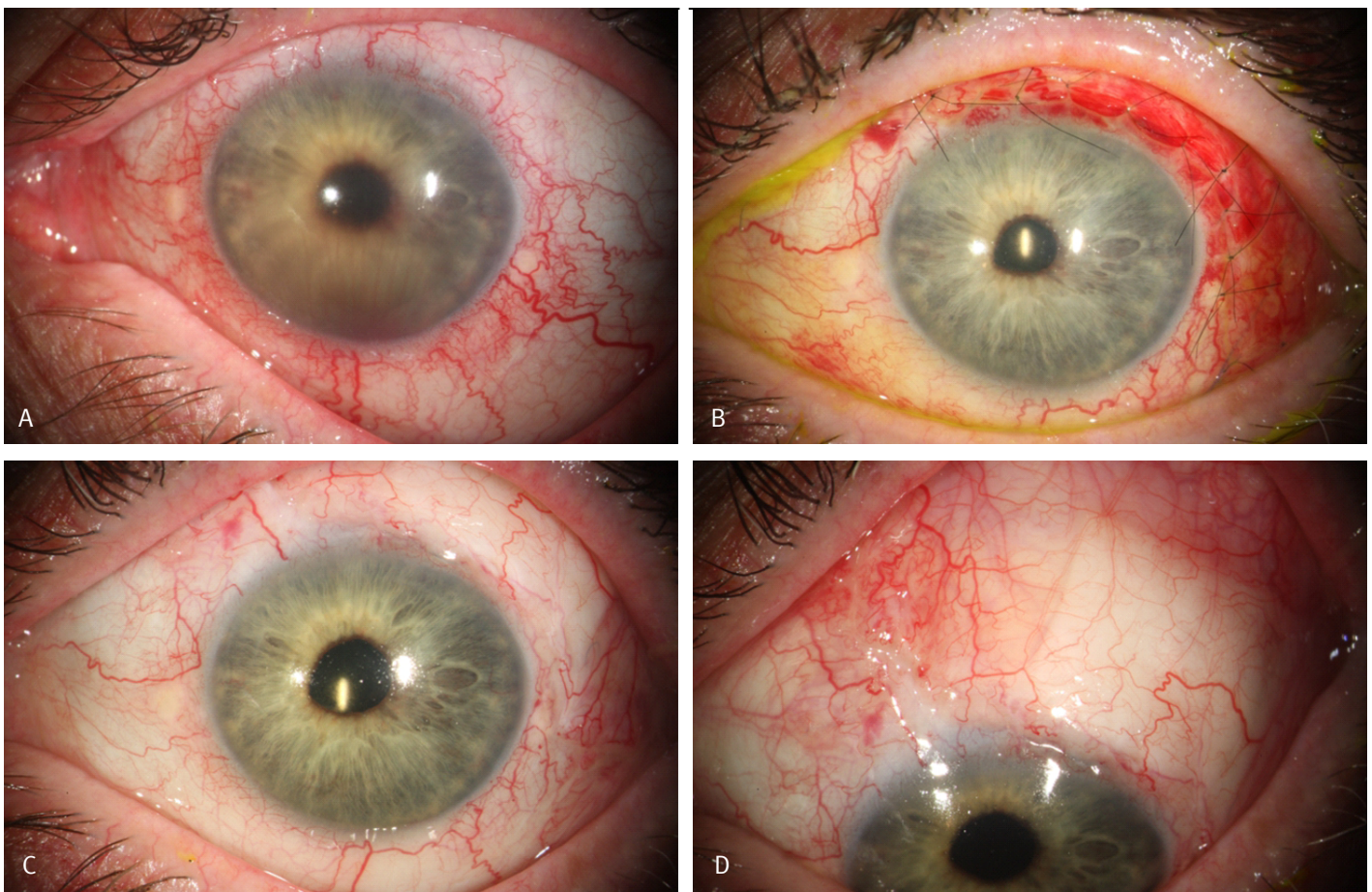


Figura 6A. GNV con sangrado en la cámara anterior. **Figura 6B.** Mismo paciente 48 horas postimplante de DDG Baerveldt en la cavidad vítrea. **Figura 6C y Figura 6D.** Mismo paciente 1 mes postimplante de DDG Baerveldt en la cavidad vítrea.

Valores altos de VEGF en el humor acuoso pueden inducir fibrosis, que es un factor de riesgo importante para el fracaso quirúrgico. Los anti-VEGF han demostrado que disminuyen el fracaso de la ampolla de filtración después de una cirugía filtrante al incidir en la capacidad fibroblástica¹.

Uso de anti-VEGF en la cirugía filtrante del glaucoma

Basándonos en la información teórica sobre los anti-VEGF en el proceso de la cicatrización conjuntival, así como en el buen resultado de su aplicación en el GNV, la cuestión que se nos plantea es cuál es la utilidad de los anti-VEGF en la cirugía filtrante convencional.

¿Cómo aplicarlos en la cirugía filtrante del glaucoma?

La vía clásica de administración del bevacizumab es la intravítrea para el tratamiento de las patologías vitreoretinianas. A la hora de hablar de cirugía filtrante parece que la administración subconjuntival sería la adecuada, teniendo en cuenta que está demostrado que el anticuerpo monoclonal anti-VEGF penetra en la esclera, que actúa como un reservorio y produce una liberación mantenida en el tiempo³³.

Existen diferentes estudios prospectivos aleatorizados en la literatura reciente, todos ellos con un tamaño muestral reducido. En la mayoría, el antimetabolito utilizado para comparar es la MMC y el anti-VEGF usado es el bevacizumab, que es un anticuerpo monoclonal no selectivo. La MMC se utiliza a una dosis de 0,2 mg/ml con tiempos de 3 minutos²⁰⁻²³, y el bevacizumab en dosis única de 2,5 mg subconjuntival una vez finalizada la cirugía filtrante y con la conjuntiva suturada.

Los resultados, analizados desde el punto de vista de la reducción de la PIO, muestran que la MMC produce unos descensos tensionales que varían entre el 46% y el 56%³⁴, mientras que el bevacizumab consigue unos descensos entre el 34% y el 41%, siendo el descenso mayor para la MMC, sobre todo cuando buscamos cifras de PIO muy bajas (<12 mmHg)^{34,35}. Cuando analizamos los resultados en cuanto al éxito completo o relativo en función de si la presión establecida se consigue con o sin medicación, no se encuentran diferencias estadísticas entre la MMC y los anti-VEGF a pesar de que en este último grupo encontramos en los estudios un mayor número de pacientes con tratamiento.

Si hablamos de la morfología de las ampollas, es muy similar en ambos grupos y parece que en el del bevacizumab hay una mayor tendencia a la formación de ampollas quísticas, sin significación estadística. Los antiproliferativos tienen dudosa eficacia en la prevención del encapsulamiento; en concreto, al bevacizumab se le atribuye una sensibilidad limitada en los subtipos de fibroblastos activos en encapsulación³⁶.

Por otro lado, hay estudios que proponen la asociación de inyecciones subconjuntivales de 5-FU en el postoperatorio junto con una única dosis de bevacizumab, que podrían tener un efecto sinérgico en la cicatrización conjuntival²⁴, con diseños muy dispares y difíciles de valorar desde el punto de vista de los resultados.

A la hora de hablar de complicaciones, como pueden ser el Seidel, la hipotonía o las atalamias, no existen tampoco diferencias estadísticamente significativas a pesar de que en algunos estudios los tiempos de MMC son largos, lo que podría venir condicionado por la duración de los estudios, que en el caso de los más largos es de tan solo 1 año.

En el estudio de Grewal *et al.*¹, prospectivo, con 12 pacientes en quienes se aplicó bevacizumab subconjuntival (1,25 mg) al finalizar la trabeculectomía, se constató la no existencia de ampollas quísticas adelgazadas a los 6 meses, y se vio incrementada su vascularización pasados los 3 meses. Esto nos lleva a la pregunta de si el uso de anti-VEGF puede disminuir la elevada incidencia de ampollas quísticas adelgazadas atribuibles a la MMC.

Kahook³⁷, en un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes a quienes se realiza una trabeculectomía (TB) (cinco a los que se aplica MMC 0,4 mg/ml y cinco que además de MMC 0,4 mg/ml reciben una inyección intravítrea de 0,5 mg de ranibizumab), no constata diferencias en la PIO final a los 6 meses, y en el grupo de MMC más ranibizumab intravítreo las ampollas se presentaban más difusas, poco vascularizadas.

Los anti-VEGF como moduladores de la cicatrización en la cirugía filtrante en el glaucoma no han demostrado, a día de hoy, tener una mayor eficacia que los antimetabolitos en términos de reducción de la PIO^{1,38-40}.

Conclusiones

Glaucoma neovascular

Respecto a la inyección intracamerular/intravítrea de anti-VEGF:

- Resulta ser bien tolerada.
- En casos de NVI y estados precoces de GNV sin cierre angular puede resultar efectiva para estabilizar la actividad de la NVI y controlar la PIO.
- En GNV avanzados, la IVB puede no controlar la PIO, pero puede ser de ayuda para mejorar los resultados quirúrgicos.
- Hay que valorar la amplitud angular y la existencia de PAS, y en caso de presentar más de 180 PAS cabe la posibilidad de que se produzca un cierre angular agudo y refractario al tratamiento médico hipotensor postinyección de anti-VEGF.
- El control del factor isquémico retiniano es el aspecto más importante en la medida en que controla el VEGF retiniano de forma estable.
- Asistimos a un cambio de paradigma terapéutico, en el que los DDG tiene un papel preponderante en el GNV, asociados o no al uso de anti-VEGF.
- Los anti-VEGF han ampliado las opciones quirúrgicas del GNV, pudiendo realizar cirugía filtrante en ciertos casos.
- El control metabólico del paciente sigue siendo fundamental para el control de la enfermedad.

Cirugía filtrante y dispositivos de drenaje en el glaucoma

- Los anti-VEGF como moduladores de la cicatrización en la cirugía filtrante en el glaucoma no han demostrado, a día de hoy, tener una mayor eficacia que los antimetabolitos en términos de reducción de la PIO.
- Es manifiesta su acción anticicatrizante, por lo que aumentan la tasa de éxito de la cirugía respecto al uso de placebo.
- Quedan pendientes estudios a más largo plazo para ver la evolución en la morfología de las ampollas, así como si deben usarse de forma combinada o no con los antimetabolitos.

- También debemos plantearnos si una sola dosis intraoperatoria es suficiente o hay que administrar dosis de refuerzo en las sucesivas visitas.

Tips

- ✓ En la fase de proliferación del proceso de cicatrización actúan la MMC, el 5-FU y los anti-VEGF.
- ✓ Las isoformas VEGF-165 y VEGF-121 se ha demostrado que pueden afectar la angiogénesis, mientras que la isoforma VEGF-189 tiene un papel primordial en la fibrosis y en el proceso de cicatrización.
- ✓ La aplicación de anti-VEGF en el GNV es importante como tratamiento temprano y antes de la formación de PAS.
- ✓ La MMC se utiliza a dosis de 0,2 mg/ml con tiempos de 3 minutos²⁰⁻²³, y el bevacizumab en dosis única de 2,5 mg subconjuntival una vez finalizada la cirugía filtrante y con la conjuntiva suturada.
- ✓ En la morfología de las ampollas, en la cirugía filtrante del glaucoma, los antiproliferativos tienen dudosa eficacia en la prevención del encapsulamiento.

Bibliografía

1. Grewal DS, Jain R, Kumar H, Grewal SP. Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a pilot study. *Ophthalmology*. 2008;115:2141-5.
2. Rai P, Kotecha A, Kaltsos K, Ruddle JB, Murdoch IE, Bunce C, *et al*. Changing trends in the incidence of bleb-related infection in trabeculectomy. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:971-5.
3. Mochizuki K, Jikihara S, Ando Y, Hori N, Yamamoto T, Kitazawa Y. Incidence of delayed onset infection after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C or 5-fluorouracil treatment. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:877-83.
4. Kowanzetz M, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective. *Clin Cancer Res*. 2006;12:5018-22.
5. Wilgus TA, Ferreira AM, Oberszyn TM, Bergdall VK, Dipietro LA. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor. *Lab Invest*. 2008;88:579-90.
6. Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2006;26(6):699-700.
7. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, *et al*. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113(10):1695.
8. Araujo SV, Spaeth GL, Roth SM, Starita RJ. A ten-year follow-up on a prospective, randomized trial of postoperative corticosteroids after trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1995;102(12):1753-9.

9. Broadway DC, Grierson I, Stürmer J, Hitchings RA. Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(3):262-7.
10. Lopilly Park HY, Kim JH, Ahn MD, Park CK. Level of vascular endothelial growth factor in tenon tissue and results of glaucoma surgery. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(6):685-9.
11. Stalmans I, Ng YS, Rohan R, Fruttiger M, Bouché A, Yuce A, *et al*. Arteriolar and venular patterning in retinas of mice selectively expressing VEGF isoforms. *J Clin Invest*. 2002;109:327-36.
12. Van Bergen T, Vandewalle E, Van de Veire S, Dewerchin M, Stassen JM, Moons L, *et al*. The role of different VEGF isoforms in scar formation after glaucoma filtration surgery. *Exp Eye Res*. 2011;93:689-99.
13. Daneshvar R: Anti-VEGF Agents and Glaucoma Filtering Surgery. *Journal of Ophthalmic and vision research*. 2013;8(2):182-6.
14. Mathew R, Barton K. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in glaucoma filtration surgery. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(1):10-5.
15. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J Glaucoma*. 2007;16(5):437-9.
16. Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Mays A, Vail R. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of bevacizumab. *Retina*. 2006;26(7):839-41.
17. Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H, Ikuno Y, Miki A, Gomi F, *et al*. Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1571-80.
18. Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P. Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective clinical trial. *Ophthalmologica*. 1993;206(1):1-14.
19. Ehlers JP, Spiran MJ, Lam A, Sivalingam A, Samuel MA, Tasman W. Combination intravitreal bevacizumab/panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone in the treatment of neovascular glaucoma. *Retina*. 2008;28(5):696-702.
20. Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbusch U, Wolf S, Sarra GM. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):1054-6.
21. Gheith ME, Siam GA, de Barros DS, Garg SJ, Moster MR. Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23(5):487-91.
22. Moraczewski AL, Lee RK, Palmberg PF, Rosenfeld PJ, Feuer WJ. Outcomes of treatment of neovascular glaucoma with intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(5):589-93.
23. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J Glaucoma*. 2007;16(5):437-9.
24. Canut MI, Álvarez A, Nadal J, Abreu R, Abreu JA, Pulido JS. Anterior segment changes following intravitreal bevacizumab injection for treatment of neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:715-9.
25. Bahar I, Yeung SN, Sella R, Slomovic A. Anterior segment uses of bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(4):303-16.
26. Gupta V, Jha R, Rao A, Kong G, Sihota R. The effect of different doses of intracameral bevacizumab on surgical outcomes of trabeculectomy for neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(3):435-41.
27. Grisanti S, Biester S, Peters S, Tatar O, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Tuebingen Bevacizumab Study Group. Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):158-60.
28. Takihara Y, Inatani M, Fukushima M, Iwao K, Iwao M, Tanihara H. Trabeculectomy with mitomycin C for neovascular glaucoma: prognostic factors for surgical failure. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):912-8.
29. Yalvac IS, Eksioglu U, Satana B, Duman S. Long-term results of Ahmed glaucoma valve and Molteno implant in neovascular glaucoma. *Eye (Lond)*. 2007;21(1):65-70.
30. Kiuchi Y, Sugimoto R, Nakae K, Saito Y, Ito S. Trabeculectomy with mitomycin C for treatment of neovascular glaucoma in diabetic patients. *Ophthalmologica*. 2006;220(6):383-8.
31. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Parrish RK 2nd, Heuer DK, Brandt JD. The tube versus trabeculectomy study: design and baseline characteristics of study patients. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(2):275-87.
32. Zhou M, Xu X, Zhang X, Sun X. Clinical outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Glaucoma*. 2015 Feb 25. [Epub ahead of print]
33. Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, Kimura E, Fujii S, Shinomiya K, Nugent AK, *et al*. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:4807-13.
34. Watanabe J, Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, Zhou L. Effects of mitomycin C on the expression of proliferating cell nuclear antigen after filtering surgery in rabbits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997;235:234-40.
35. Nilforushan N, Yadgari M, Kish SK, Nassiri N. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):352-7.
36. Akkan JU, Cilsim S. Role of subconjunctival bevacizumab as an adjuvant to primary trabeculectomy: a prospective randomized comparative 1-year follow-up study. *J Glaucoma*. 2015;24(1):1-8.
37. Kahook MY. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: a pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):399-403.
38. Jurkowska-Dudzińska J, Kosior-Jarecka E, Zarnowski T. Comparison of the use of 5-fluorouracil and bevacizumab in primary trabeculectomy: results at 1 year. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012;40:e135-42.
39. Sedghipour MR, Mostafaei A, Taghavi Y. Low-dose subconjunctival bevacizumab to augment trabeculectomy for glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:797-800.
40. Vandewalle E, Abegão Pinto L, Van Bergen T, Spielberg L, Fieus S, Moons L, *et al*. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective, randomised study. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:73-8.