

Eficacia y seguridad del bevacizumab en las diferentes patologías retinianas

Dr. Orlando Ustariz-González, Dr. Maximiliano Gordon, Dra. Mariana Martínez, Dr. Hugo Quiroz-Mercado.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia del bevacizumab intravítreo en diferentes patologías de la retina.

Métodos: Estudio experimental, prospectivo, longitudinal y aleatorizado, en el cual se inyectó bevacizumab (2.5 mg /0.1 ml) vía pars plana en pacientes con diferentes patologías retinianas como membranas neovasculares coroideas por degeneración macular relacionada con la edad y de otras etiologías, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético y oclusiones vasculares, entre otras.

Resultados: De los 712 pacientes inyectados, 48% son hombres y 52% mujeres en un rango de edad de 20 a 98 años. La mayoría de los pacientes presentó mejoría estadísticamente significativa en la agudeza visual mejor corregida y en la disminución del grosor retiniano por OCT a 3 meses de seguimiento.

No hemos tenido complicaciones relacionadas con el procedimiento (inyección intravítreos). Sólo hemos tenido una inflamación moderada del segmento posterior en una paciente, la cual fue tratada con antibióticos intravítreos, con resolución del cuadro y sin afectación en la agudeza visual.

Conclusiones: La inyección intravítreos de bevacizumab demostró tener un perfil de seguridad y fue eficaz en diferentes patologías de la retina. Durante el corto seguimiento se presentó una mejoría después de la aplicación intravítreos de bevacizumab en diferentes patologías retinianas, con resolución de la permeabilidad vascular, del engrosamiento por edema macular, mejoría de la agudeza visual mejor corregida e inhibición de la neovascularización. Los efectos a largo plazo se desconocen.

Palabras clave: Factor de crecimiento endotelial vascular, bevacizumab, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, oclusiones vasculares, otras patologías.

SUMMARY

Objective: To evaluate security and efficacy of intravitreal bevacizumab in diverse retinal pathologies.

Methods: In a prospective, longitudinal, randomized, experimental study, intravitreal bevacizumab (2.5 mg / 0.1 ml) was injected via pars plana in patients with different retinal pathologies like choroidal neovascular membrane (secondary to age-related macular degeneration and other etiologies), proliferative diabetic retinopathy, diabetic macular edema, and vascular occlusions, among others.

Results: 712 patients were injected, 48% male and 52% female. Patient age ranged from 20 to 98 years. The most part of the patients showed a statistically significant improvement in best corrected visual acuity and macular thickness measured by OCT during 3 months of follow-up.

There were no complications associated to the procedure (intravitreal injection). One patient presented a inflammation reaction in the posterior segment that was treated with intravitreal antibiotics and resolved completely without compromise of visual acuity.

Conclusion: Intravitreal bevacizumab appears to be safe and effective in diverse retinal pathologies. During short-term follow up, different retinal pathologies appeared to respond rapidly to bevacizumab injection, with resolution of increased vascular permeability, macular edema, best corrected visual acuity, and inhibiting neovascularization. The long-term effects remain unknown.

Key-words: Vascular endothelial growth factor, bevacizumab, age-related macular degeneration, proliferative diabetic retinopathy, diabetic macular edema, vascular occlusions, other pathologies.

Correspondencia: Dr. Orlando Ustáriz González. Servicio de Retina, Asociación Para Evitar la Ceguera en México, Vicente García Torres 46, San Lucas Coyoacan, 04030, Mexico DF. Tel: 10841400 ext. 1171, 1172, Fax: 56595928. orusgo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM), la oclusión de la vena central de la retina (OVCR) y la retinopatía de la prematuridad son ejemplos de neovascularización intraocular, que pueden ocasionar hemorragia vítreo, desprendimiento de retina, glaucoma neovascular y ceguera. Todas estas patologías tienen en común la isquemia de la retina. El factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) ha sido identificado en pacientes con retinopatía diabética (RD), y sus niveles intraoculares se correlacionan con la severidad de la neovascularización (1). La neovascularización y el escape vascular son las principales causas de pérdida de la visión en la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE). Estudios de inmunohistoquímica han demostrado la presencia del FCEV en membranas neovasculares coroideas (MNVC) de pacientes con DMRE (2).

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se está realizando desde septiembre de 2005 hasta la fecha en el Servicio de Retina del Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes de la Asociación para Evitar la Ceguera en México. Su diseño metodológico es prospectivo, longitudinal, experimental y comparativo. Se han incluido 712 pacientes hasta el 31 de marzo de 2006.

Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta fueron pacientes con membranas neovasculares coroideas de cualquier etiología (por degeneración macular relacionada con la edad [DMRE], miópicas e idiopáticas, entre otras), clasificación y tiempo de evolución, pacientes con retinopatía diabética no proliferativa severa, o retinopatía diabética proliferativa sin características del alto riesgo, edema macular diabético difuso no tratado, oclusiones vasculares de vena central de la retina (OVCR) y de rama (ORV) con menos de tres meses de evolución, entre otras patologías retinianas.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con angina inestable, insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo AV o arritmias, cualquier tipo de tratamiento previo intraocular, glaucoma, diabetes mellitus sin control, uveítis, alergia a la fluoresceína, uso de drogas con toxicidad para retina, nervio óptico o cristalino, embarazo, lactancia, abandono del estudio, uso de otros tratamientos en investigación y otras condiciones que el investigador considerara de importancia.

Todos los pacientes han sido evaluados por medio de una historia clínica sistémica completa con toma de la presión arterial y examen oftalmológico completo que incluye agudeza visual mejor corregida (AVMC) con cartilla de ETDRS, biomicroscopia (BIO), presión intraocular (PIO), fondo de ojo, angiografía fluoresceína (FAG), tomografía óptica coherente (OCT) y electrorretinograma multifocal (ERG-m). Despues de firmar el consentimiento informado a todos los pacientes se les aplica una inyección de bevacizumab (Avastin ®) 2.5 mg/0.1 cc, según las recomendaciones de las guías de manejo de inyección intravítreo. A todos los pacientes se les realiza seguimiento con AVMC con cartilla de ETDRS, FAG, OCT y ERG multifocal al mes y al tercer mes posterior a la aplicación de la inyección.

Recomendaciones de las guías de manejo de inyección intravítreo:

1. Dilatación pupilar con tropicamida y epinefrina (T-P).
2. Aplicación tópica de 1 gota de tetracaína.
3. Asepsia con yodopovidona de piel, pestañas y fondo de saco conjuntival.
4. Colocación de blefaróstato estéril.
5. Aplicación de 2.5mg/0.1 ml de bevacizumab Avastin ® intraocular en cuadrante superotemporal, a 4 mm del limbo.
6. Antibiótico profiláctico tópico con oculoflox c/4h por 3 días.

REPORTE DE CASOS

Caso 1

Hombre de 36 años de edad quien consultó al servicio de retina en noviembre de 2005 por presentar, de dos meses de evolución, disminución de la agudeza visual en ojo derecho acompañada de metamorfopsias. Antecedentes oftalmológicos y sistémicos negativos. A la exploración oftalmológica su agudeza visual mejor corregida (AVMC) con cartilla de ETDRS en OD 20/800 y en OI 20/20. Presión intraocular (PIO) y biomicroscopia normales en ambos ojos. En el fondo de ojo del OD llama la atención, en la región macular, la presencia de una lesión elevada verde-grisácea subfoveal asociada con líquido subretiniano, de aproximadamente 0.5 DD. En la angiografía fluoresceína (FAG) del OD se evidencia una hiperfluorescencia subretiniana en el centro de la zona avascular foveal desde fases tempranas, la cual incrementa en tamaño e intensidad durante la progresión del estudio. En el OI no se evidencian anomalidades coriorretinianas. El OCT del OD muestra un corte lineal en la fóvea que evidencia aumento del grosor retiniano a este nivel con disminución en la reflectividad óptica compatible con la presencia de líquido subretiniano. Se evidencia una banda de reflectividad correspondiente al complejo EPR y coriocapilaris el cual se encuentra interrumpido por debajo de la fóvea, lo que corresponde a una membrana neovascular coroidea bien definida (figura 1).

Se aplica 2.5 mg/0.1 cc de bevacizumab intravítreo en OD sin complicaciones. Una semana después de la aplicación la AVMC en OD fue de 20/63 y a los dos meses 20/32 que ha permanecido estable durante el seguimiento.

Cuatro meses después se evidencia la presencia de una cicatriz poco elevada con cúmulo de pigmento del epitelio retiniano. En la FAG de control se evidencia en OD una pequeña hiperfluorescencia que no se modifica durante el desarrollo del estudio.

Caso 2

Hombre de 47 años de edad conocido en el servicio de retina. Consultó en octubre de 2005 por presentar, de 20 días de evolución, disminución de la agudeza visual en ojo derecho.

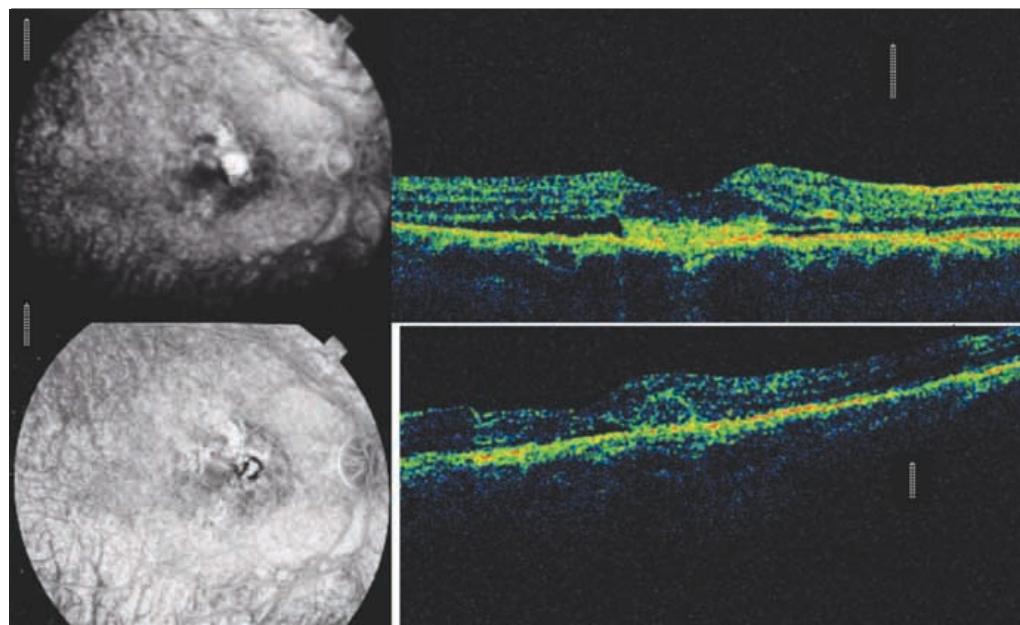


Fig. 1. **A.** En la FAG se evidencia hiperfluorescencia que aumenta y escapa en fases tardías del estudio. **B.** En el OCT se muestra un corte lineal en la fóvea que evidencia un aumento del grosor retiniano a este nivel con una disminución en la reflectividad óptica compatible con la presencia de líquido subretiniano. Se evidencia una banda de reflectividad correspondiente al complejo EPR y coriocapilaris el cual se encuentra interrumpido por debajo de la fóvea lo que corresponde a una membrana neovascular coroidea bien definida. **C.** Hiperfluorescencia que no se modifica durante el desarrollo del estudio. **D.** OCT de control a la semana donde se evidencia una desaparición de la membrana neovascular coroidea con escaso líquido subretiniano.

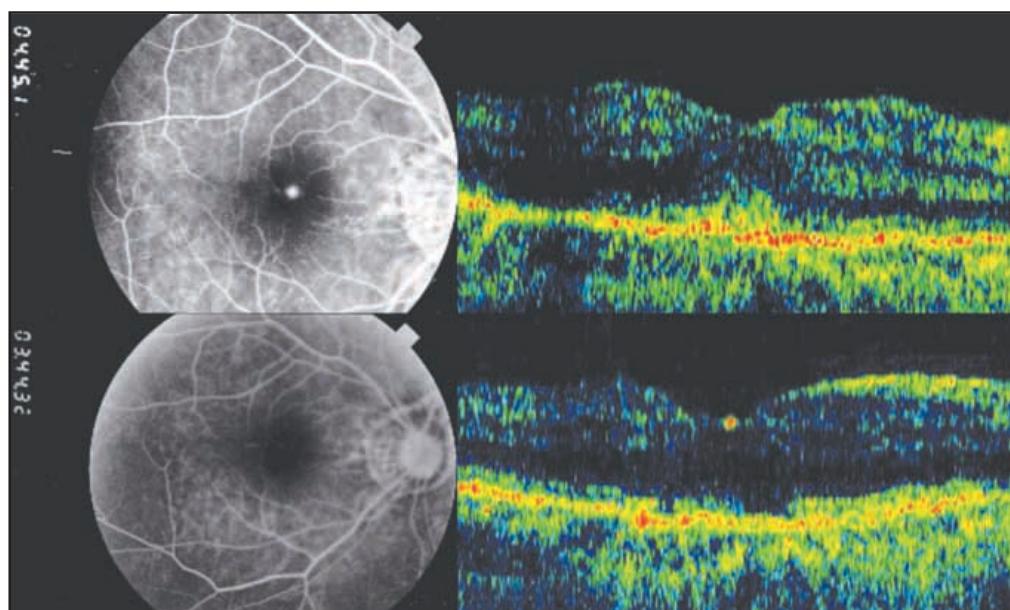


Fig. 2. **A.** En la FAG se evidencia una discreta hiperfluorescencia que aumenta y escapa durante el desarrollo del estudio. **B.** En el OCT se evidencia una imagen bien definida con poca reflectividad óptica que puede ser compatible con la presencia de líquido subretiniano. No se ve alteración del complejo EPR-coroides. **C.** No se evidencia patrón de fuga durante el estudio. **D.** Desaparición casi por completo de la

Antecedente oftalmológico miope alto y sistémico negativo. A la exploración oftalmológica su agudeza visual mejor corregida (AVMC) con cartilla de ETDRS es en OD 20/100 y en OI 20/25. La refracción del OD – 14.75 – 0.50 × 25 y en OI – 14.75 – 0.50 × 135. Presión intraocular (PIO) y biomicroscopia normal en ambos ojos. Al fondo de ojo en ambos ojos presenta cambios compatibles con la miopía. En el OD llama la atención, en la región macular, la presencia de una lesión elevada verde-grisácea subfoveal asociada con escaso líquido subretiniano de aproximadamente 0.25 DD. En la angiografía fluoresceína (FAG) del OD se evidencia hiperfluorescencia discreta desde fases tempranas la cual incrementa en tamaño e intensidad durante la progresión del estudio. En el OI no se evidencian anomalidades coriorretinianas. En el OCT del OD se aprecia una imagen bien definida con poca reflectividad óptica compatible con la presencia de líquido subretiniano. No se ve alteración del complejo EPR-coroides (figura 2).

Se aplica 2.5 mg/0.1 cc de bevacizumab intravítreo en OD sin complicaciones. Una semana después de la aplicación la AVMC en OD fue de 20/40 y al mes 20/25 que ha permanecido estable durante el seguimiento.

Cinco meses después se evidencia la presencia de un área atrófica plana bien demarcada. En la FAG de control no se evidencia patrón de fuga.

Caso 3

Mujer de 70 años de edad quien consultó al servicio de retina en octubre de 2005 por presentar, de un mes de evolución, disminución de la agudeza visual en ojo izquierdo. Como antecedente oftalmológico presentó una oclusión de rama venosa superotemporal en OI que requirió fotocoagulación en otra institución. Como antecedente sistémico refiere hipertensión arterial desde hace 22 años. A la exploración oftalmológica su agudeza visual mejor corregida (AVMC) con cartilla de ETDRS es en OD 20/30 y en OI 20/320. Presión intraocular (PIO) en ODI de 18 mmHg y biomicroscopia normal en ambos ojos. En el fondo de ojo del OD presenta una papila con excavación de 0.7/1.0, resto sin alteración. En el OI presenta una papila de 0.4/1.0. Se observa hemorragias en flama sobre arcada temporal superior asociadas con huellas de fotocoagulación, además de exudados duros por dentro del área macular. En la angiografía fluoresceína (FAG) del OI se evidencia áreas de cierre capilar y patrón de fuga por neovascularización retiniana. El estudio del OD no muestra anomalías (figura 3).

Se aplica 2.5 mg/0.1 cc de bevacizumab intravítreo en OI sin complicaciones. Una semana después de la aplicación la AVMC en OI fue de 20/100 y al mes 20/50 que ha permanecido estable durante el seguimiento. En la FAG de control del mes de tratamiento se observan menos hemorragias en flama al igual que mejoría de las áreas de cierre capilar sin evidencia de fuga.

Caso 4

Hombre de 60 años de edad quien consultó al servicio de retina en octubre de 2005 por presentar, con 6 meses de

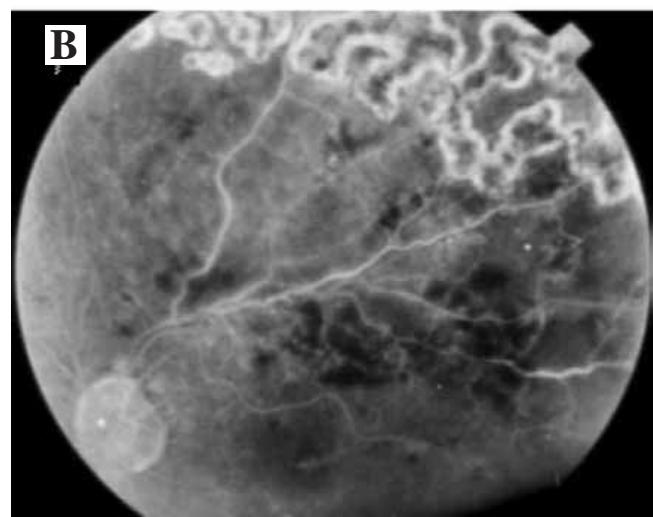
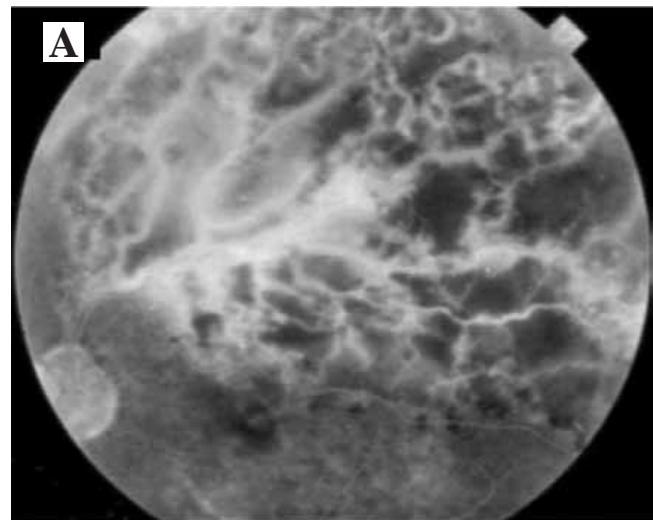


Fig. 3. A. Se evidencia áreas de cierre capilar y patrón de fuga por neovascularización retiniana. **B.** Mejoría de las áreas de cierre capilar sin evidencia de fuga.

evolución, fotofobia y visión borrosa en ambos ojos. Como antecedente oftalmológico refiere una sesión de panfoto-coagulación retiniana en otra institución, y como antecedente sistémico diabetes mellitus desde hace 15 años mal controlada en tratamiento con glibenclamida. A la exploración oftalmológica su agudeza visual mejor corregida (AVMC) con cartilla de ETDRS es en OD 20/80 y en OI 20/60. Presión intraocular (PIO) en ODI de 17 mmHg y biomicroscopia normal en ambos ojos. Al fondo de ojo en ODI presenta neovascularización del disco óptico y de arcadas temporales y nasales. En OD presenta además edema macular clínicamente significativo y en OI hemorragia subhialoidea en arcada nasal inferior. En la angiografía fluoresceína (FAG) del OD se evidencia áreas de cierre capilar temporal inferior y patrón de fuga por neovascularización sobre la papila. En el OI se observan múltiples áreas de fuga por dentro y fuera del área macular, patrón de fuga por neovascularización sobre la papila y bloqueo del colorante por la hemorragia subhialoidea previamente descrita (figura 4).

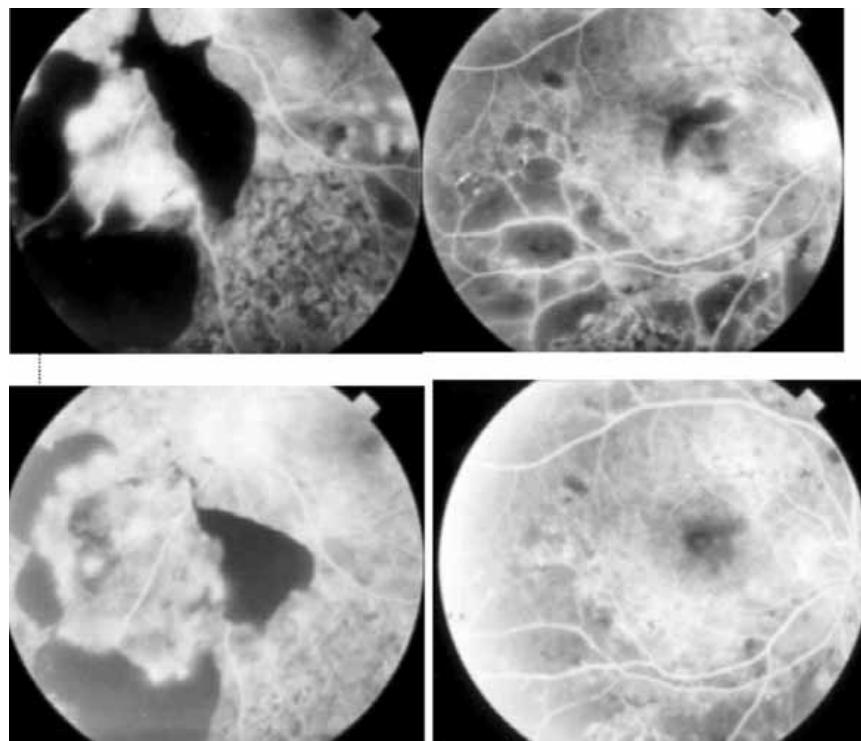


Fig. 4. **A.** Se observan múltiples puntos de fuga por dentro y fuera del área macular al igual que sobre la papila. Hemorragia subhialoidea inferonasal. **B.** Mejoría de los puntos de fuga aunque persisten en la papila. Disminución de la hemorragia subhialoidea. **C.** Puntos de fuga en área macular y en la papila además de áreas de cierre capilar inferotemporal. **D.** No se observan puntos de fuga, ni áreas de cierre capilar.

Se aplica 2.5 mg/0.1 cc de bevacizumab intravítreo en OD sin complicaciones. En el OI se aplican tres sesiones de panfotocoagulación retiniana. Una semana después de la aplicación la AVMC en OD no varió y en OI fue de 20/80; al mes en OD fue de 20/50 que ha permanecido estable durante el seguimiento y en OI de 20/200. En la FAG de control del mes de tratamiento ya no se observan los puntos de fuga, ni las áreas de cierre capilar, con resolución del edema macular y, aunque persiste la hemorragia subhialoidea en OI, ésta es de menor tamaño.

Caso 5

Hombre de 75 años de edad quien consultó al servicio de retina en noviembre de 2005 por presentar disminución de la agudeza visual de dos meses de evolución en OD y de tres años en OI. No hay antecedentes oftalmológicos ni sistémicos. A la exploración oftalmológica su agudeza visual mejor corregida (AVMC) con cartilla de ETDRS es en OD 20/640 y en OI CD a 1 metro. Presión intraocular (PIO) en ODI es de 20 mmHg y, a la biomicroscopia, se evidencia nucleoesclerosis en ambos ojos. En fondo de ojo se aprecia una lesión elevada grisácea subfoveal asociada con líquido subretiniano, de aproximadamente 0.75 DD. En el OI presenta una cicatriz disciforme de aproximadamente 1 de DD. Además, se observa drusas en área macular de ambos ojos. En la angiografía fluoresceínica (FAG) del OD se evidencia hiperfluorescencia que aumenta y escapa en fases

tardías del estudio. En el OI se observa hiperfluorescencia que no se modifica durante el estudio (figura 5).

Se aplica 2.5 mg/0.1 cc de bevacizumab intravítreo en OD sin complicaciones. Una semana después de la aplicación la AVMC en OD fue de 20/80 y al mes en OD fue de 20/63 que ha permanecido estable durante el seguimiento. En la FAG de control al mes de tratamiento presenta inactividad de la membrana neovascular.

RESULTADOS

De los 712 pacientes inyectados, 342 (48%) son hombres y 369 (52%) mujeres con un rango de edad entre 20 y 98 años.

De los pacientes con DMRE se inyectaron 298 ojos, 52.5% fueron mujeres y 47.5% fueron hombres, con un rango de edad entre 61 y 98 años (promedio 78.2 ± 11.4). La AVMC inicial fue de 20/300 que mejoró a 20/100 al mes y a 20/80 a los 3 meses ($p: 0.001$). El OCT mostró un grosor retiniano inicial entre 157 μ y 1237 μ (promedio 388 μ) y a los 3 meses entre 108 μ y 1263 μ (promedio 247 μ) ($p: 0.002$).

En los pacientes con membranas neovasculares mióticas se inyectaron 16 ojos, 71.4% de mujeres y 28.6% de hombres con un rango de edad entre 29 y 85 años (promedio 53.86 ± 16.26). El defecto refractivo se presentó en un rango de -7.25 a -20.50 dioptrías, con un equivalente esférico

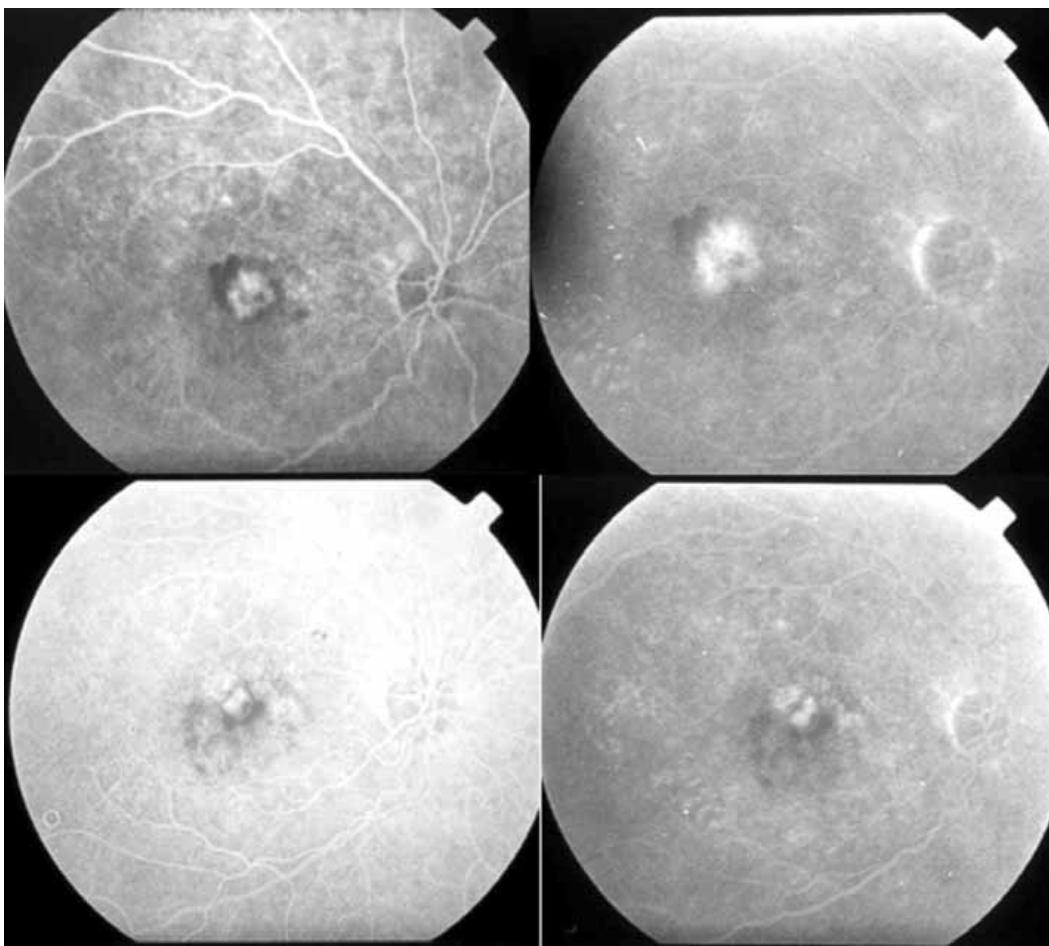


Fig. 5. A y B. Se observa desde fases tempranas hiperfluorescencia que aumenta y escapa en fases tardías del estudio. C y D. Inactividad completa de la membrana neovascular.

promedio de -13.87 ± 3.68 dioptras. La AVMC inicial fue de 20/300 que mejoró a 20/70 al mes y a 20/40 a los 3 meses ($p: 0.001$). El OCT mostró un grosor retiniano inicial de $385 \mu \pm 125.83 \mu$, al mes de $257.64 \mu \pm 76.6 \mu$ y a los 3 meses de $194.54 \mu \pm 54.35 \mu$ ($p: 0.001$).

En los pacientes con retinopatía diabética no proliferativa severa y proliferativa sin características de alto riesgo se inyectaron 138 ojos, 51.4% de mujeres y 48.6% de hombres, con un rango de edad entre 32 y 84 años (promedio 58.2 ± 14.2). La AVMC inicial fue de 20/80 que mejoró a 20/50 al mes y a 20/40 a los 3 meses ($p: 0.062$).

En los pacientes con edema macular diabético difuso se inyectaron 185 ojos, 57.2% de mujeres y 42.8% de hombres, con un rango de edad entre 36 y 81 años (promedio 57.3 ± 13.1). La AVMC inicial fue de 20/100 que mejoró a 20/80 al mes y a 20/40 a los 3 meses ($p: 0.06$). El OCT mostró un grosor retiniano inicial de $485 \mu \pm 138.8 \mu$, al mes $353.6 \mu \pm 62.6 \mu$ y a los 3 meses $254.5 \mu \pm 74.3 \mu$ ($p: 0.001$).

En los pacientes con oclusiones vasculares se inyectaron 37 ojos, 24% en OVCR y 76% en ORV; se presentó un sólo caso bilateral. En distribución por género, 39.6% fueron mujeres y 63.1% fueron hombres, con un rango de edad de 38 a 78 años (promedio 43.12 ± 16.26). La AVMC inicial

fue de 20/800 que mejoró a 20/400 al mes y a 20/60 a los 3 meses ($p: 0.002$). El OCT mostró un grosor retiniano inicial de $685.43 \mu \pm 138.83 \mu$, al mes $453.64 \mu \pm 62.6 \mu$ y a los 3 meses $354.54 \mu \pm 76.35 \mu$ ($p: 0.001$).

No hemos tenido complicaciones relacionadas con el procedimiento (inyección intravítreo). Sólo hemos tenido una inflamación moderada del segmento posterior en una paciente con membrana neovascular por miopía la cual requirió la administración de antibióticos intravítreos con resolución del cuadro y sin afectación en la agudeza visual.

DISCUSIÓN

Actualmente la neovascularización retiniana puede involucrar a más de una citoquina; sin duda alguna el FCVE, es la más importante. Éste juega un rol importante en el desarrollo de neovasos y en la alteración de la permeabilidad vascular en varias enfermedades retinianas (1). El entendimiento en la fisiopatología de estos procesos patológicos ha llevado al desarrollo de nuevas terapias con el fin de inhibir los efectos del FCVE, lo que representa una nueva frontera en el tratamiento de la neovascularización ocular. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal anti-FCVE que se une a

todas sus isoformas. Ha sido aprobado en los Estados Unidos para uso endovenoso en el tratamiento de cáncer metastático de colon (3). Sin embargo, su uso *off-label* ha demostrado ser beneficioso para distintas patologías retinianas incluyendo la retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, edema macular y la neovascularización secundaria a las oclusiones vasculares, membranas neovasculares por degeneración macular relacionada con la edad y membranas neovasculares de otras etiologías, entre otras (4, 5). Se cree que el éxito del tratamiento está relacionado con su actividad contra todas las isoformas del FCVE y a su prolongada vida media dentro del ojo (6). Ya hay casos publicados en la literatura que demuestran la regresión de la neovascularización secundaria a RDP (7). ¿Por cuánto tiempo esta regresión persiste? Esta es una pregunta que, por el momento, nadie puede contestar, sin embargo, éste puede ser útil en varias situaciones clínicas, tal como la presencia de opacidad de medios que imposibilite una adecuada panfotocoagulación retiniana o como adyuvante quirúrgico en la administración del preoperatorio demostrando disminución del sangrado intraoperatorio cuando se realiza el pelado y la segmentación del tejido fibrovascular.

En nuestro trabajo pudimos observar que la AVMC y el grosor macular medido por OCT tuvieron un resultado estadísticamente significativo en todos los casos estudiados. El grosor por OCT de la membrana neovascular coroidea por DMRE no mostró un resultado estadísticamente significativo, sin embargo, ésta no se relacionó con la AVMC, lo que sugiere que la presencia de líquido subretiniano y el tiempo de evolución de la membrana son factores que influyen en el resultado visual final. En nuestros casos pudimos observar una regresión de la neovascularización al igual que una estabilidad en la barrera hemato-retiniana valoradas por la ausencia de fuga y de permeabilidad vascular por angiografía fluorescénica respectivamente. Hasta el momento no hemos tenido ninguna complicación relacionada con el

procedimiento ni ningún efecto adverso lo que lo hace un medicamento seguro y eficaz.

Dentro de nuestro estudio falta por responder varias interrogantes como ¿cada cuánto tenemos que re-inyectar a un paciente para lograr el efecto deseado?, ¿la inyección intravítreo de bevacizumab disminuirá la frecuencia de uso de la fotocoagulación panretiniana?, ¿cuál es el tiempo de intervalo entre cada aplicación? Falta un mayor seguimiento del estudio para poder tener una respuesta a muchos de estos interrogantes.

REFERENCIAS

- Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005; 25:111-118.
- Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: Etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Survey Ophthalmol* 2003; 48(3):257-293.
- Eugene WM, Adamis A. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005; 40:352-68.
- Rosenfeld PJ, Moshfegi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36:331-335.
- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36:336-339.
- Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N y cols. Comparisons of the intraocular tissue distribution pharmacokinetics and safety of 125 I-labeled Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999; 27:536-544.
- Alvery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26(3):352-354.

Cita histórica:

Los primeros conocimientos sobre la estructura química del humor acuoso se deben a **Jöns Jacob Berzelius** (1779-1848) de Uppsala.