



Bevacizumab intravítreo como tratamiento de patologías oftalmológicas

Asist. Dr. Santiago Cabral

Introducción

El daño progresivo a nivel de la retina es una patología frecuente a nivel mundial, responsable de casi 10% de la ceguera en el mundo (1). Entre sus causas destacan las patologías proliferativas como la degeneración macular asociado al envejecimiento, el edema macular diabético y la retinopatía diabética proliferativa (1).

Los abordajes terapéuticos clásicos para estas patologías consisten en la prevención de su aparición mediante un buen control glucémico y su tratamiento se realiza con fotocoagulación de los neovasos para detener su proliferación y evitar que su ruptura cause hemorragias. Los agentes anti-Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (anti-VEGF) de administración intravítrea, se han posicionado como opciones terapéuticas para estas patologías (2,3). Como ejemplo de los mismos se encuentran aflibercept y ranibizumab. El alto precio de estos medicamentos biológicos reduce la equidad en el acceso a los mismos y desencadenó la búsqueda de alternativas más costo-efectivas. Desde 2005 momento en que *Rosenfeld y colaboradores* (4) reportaron un caso de administración intravítrea de bevacizumab (un anti-VEGF para uso intravenoso utilizado principalmente en el tratamiento de algunos cánceres), con resultados favorables, múltiples estudios han evaluado esta práctica (uso *off-label*).

Bevacizumab representa una opción de más bajo costo, en comparación a los demás principios activos, sin embargo dado que requiere de la *manipulación de la forma farmacéutica in situ* desde un preparado para uso intravenoso (100 o 400 mg de bevacizumab por vial) para administrarse por vía intravítrea, a la dosis adecuada para las patologías oftálmicas (entre 1.25 y 2.5 mg), existen dificultades para garantizar la eficacia y seguridad del tratamiento.

El objetivo del presente boletín es presentar datos de efectividad y seguridad del uso de bevacizumab de administración intravítrea en retinopatías proliferativas. También se expone una revisión de protocolos de uso y valoración de la calidad de las fórmulas magistrales para esta vía de administración.

Perfil farmacológico

Bevacizumab (ATC L01XC07) es un anticuerpo monoclonal, agente antineoplásico, que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento tumoral (5,6).



Las principales agencias reguladoras de medicamentos, como la *European Medicines Agency (EMA)* y la *Food and Drugs Administration (FDA)* han aprobado su uso por vía intravenosa, como tratamiento de diferentes cánceres avanzados y como adición a otras terapias. Entre estas patologías se pueden citar: carcinoma metastásico de colon o recto, cáncer de mama metastásico, cáncer de riñón, cáncer de pulmón o cáncer de ovario (5,6).

En Uruguay bevacizumab forma parte del Anexo B del Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) del Ministerio de Salud Pública (MSP) como tratamiento del cáncer colo-rectal metastásico para administración intravenosa. Dicha indicación se encuentra cubierta por el Fondo Nacional de Recursos (7).

Ninguna de las agencias regulatorias mencionadas han aprobado su administración por vía intravítrea como tratamiento de retinopatías proliferativas (5,6).

Retinopatías proliferativas

Existen varias retinopatías proliferativas que son pasibles de tratamiento con medicamentos biológicos anti-VEGF. La **retinopatía diabética** se clasifica en proliferativa y no proliferativa, basada en la presencia o no de neovascularización; si se consideran ambas formas, la prevalencia mundial en diabéticos mayores de 40 años es del 34.6% (2). El **edema macular** puede estar presente independientemente de la neovascularización y se lo clasifica en ausente, presente y clínicamente significativo. La **degeneración macular asociada a la edad** (AMD por sus siglas en inglés) tiene dos presentaciones, la mayoría de los pacientes presenta AMD seca o atrófica, que ocurre cuando la mácula se vuelve más fina con el paso de los años. La **AMD húmeda o neovascular**, es menos frecuente pero progresa más rápido, ocurre cuando se forman nuevos vasos sanguíneos que pueden dañar la mácula. Cualquier estadio de la AMD seca puede transformarse en una AMD húmeda. A continuación se exponen estudios relevantes sobre el uso de bevacizumab intravítreo en estas patologías.

Edema Macular Diabético y Retinopatía Diabética

En 2012 *Rajendram y colaboradores* publicaron un ensayo clínico aleatorizado que tuvo por objetivo comparar la eficacia y seguridad de bevacizumab intravítreo contra la terapia estándar con láser para el edema macular diabético clínicamente significativo e isquemia leve a moderada. Administraron 1.25 ug/50 uL basal, a las 6 y 12 semanas y posteriormente según necesidad para mantener el grosor macular <270 µm por lo menos tres visitas consecutivas. La terapia con láser se realizó según el estudio ETDRS, en la valoración basal y posteriormente la necesidad de una nueva aplicación se valoró cada 4 meses. Fueron incluidos 80 pacientes (un ojo por paciente) y tuvo un seguimiento de 2 años. Al final de este período, la mejor agudeza visual corregida (BCVA) de los pacientes tratados con bevacizumab intravítreo tuvo una ganancia media de 8.6 letras (55.8 a 64.4) en comparación a la pérdida media de 0.6 letras (55.4 a 54.8) en la escala ETDRS en los tratados con láser. Entre los eventos adversos se destacan 26 ocurridos en el brazo de



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

bevacizumab (22 relacionados a la punción, 4 aumento de presión intraocular) y 4 en el de láser (reducción de la visión >15 letras) (8).

En 2015 *Wells y colaboradores*, publicaron un ensayo clínico aleatorizado que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad del uso intravítreo de aflibercept, ranibizumab y bevacizumab como tratamiento del edema macular diabético que involucra el centro de la mácula y causa reducción de la visión. Incluyeron 660 ojos de pacientes con diabetes tipo 1 o 2 con una mejor agudeza visual corregida (BCVA) entre 78 y 24 letras (escala de 0 a 100, donde 100 es excelente) con edema macular diabético que involucra el centro. Las inyecciones fueron administradas cada 4 semanas y se evaluó la variable primaria a los 12 meses. Se administró una media de 9 inyecciones en ese período y entre 37-56% recibieron adicionalmente fotocoagulación láser. La mejora media de la agudeza visual respecto a la basal fue de 13.3 letras con aflibercept, 11.2 con ranibizumab y 9.7 con bevacizumab. Aquellos pacientes con una agudeza visual basal más reducida (69-24 letras) presentaron una mejoría más marcada, de 18.9 letras con aflibercept, 14.2 con ranibizumab y 12.0 con bevacizumab. Adicionalmente se observó una reducción del grosor central de la mácula de 169 μm con aflibercept, 147 μm con ranibizumab y 101 μm con bevacizumab. Ambos parámetros no fueron significativamente diferentes entre bevacizumab y ranibizumab, pero si entre aflibercept y bevacizumab. Se constató una endoftalmitis infecciosa en cada brazo de tratamiento (9).

En 2023 *Hutton y colaboradores* publicaron un estudio de evaluación económica estadounidense que tuvo por objetivo evaluar la costo-efectividad del uso de aflibercept intravítreo en monoterapia contra el uso inicial de bevacizumab intravítreo y cambio a aflibercept cuando éste fue ineficaz. Incluyeron 228 pacientes (un ojo por paciente) con edema macular diabético que involucra el centro de la mácula, con una mejor agudeza visual corregida (BCVA) entre 69-24 letras. Se administraron inyecciones cada 4 semanas durante el primer año y cada 4-16 semanas durante el segundo, según su protocolo. Luego de las primeras 12 semanas de tratamiento con bevacizumab, se cambió por aflibercept si el ojo no mejoró por lo menos 5 letras respecto a la valoración basal y no había reducción de por lo menos 10% del grosor central de la mácula. La agudeza visual en cada visita de seguimiento fue transformada en años de vida ajustados a la calidad de vida (QALY). Se evaluaron los costos desde la perspectiva del sistema de salud durante 2022. A los 2 años, los pacientes en monoterapia con aflibercept recibieron una media de 13.0 inyecciones, mientras que los demás recibieron una media de 9 inyecciones de bevacizumab y luego 5.7 de aflibercept, donde 62.5% de los tratados con bevacizumab cambió a aflibercept. La mejor agudeza visual corregida media del brazo de aflibercept fue de 58.8 basal a 72.4 a los 2 años (+13.9 letras), mientras que en el otro grupo fue de 57.2 basal a 72.7 a los 2 años (+15.4 letras). La utilidad de ambos tratamientos fue similar durante los 2 años de seguimiento. El grupo de aflibercept tuvo un costo por participante de U\$S 26.504 comparado con los U\$S 13.929 del grupo de bevacizumab inicial, lo que se traduce en un ahorro de U\$S 12.575. Debido al alto costo de aflibercept, pero a un mínimo aumento de 0.015 QALY, el ratio de costo-efectividad incremental (ICER) fue de U\$S 837.077 por QALY ganado. Por lo tanto, la estrategia de tratamiento inicial con bevacizumab resultó ser más costo-efectiva (10).



En 2020 *Choi y colaboradores*, publicaron un estudio observacional retrospectivo que tuvo como objetivo comparar el efecto de fotocoagulación láser panretinal (RPR por sus siglas en inglés) con y sin bevacizumab intravítreo previo, sobre la prevención del edema macular en pacientes con retinopatía diabética proliferativa. Revisaron 93 ojos, de los cuales 55 recibieron PRP sola y 38 recibieron PRP y bevacizumab 1-4 semanas antes del procedimiento. A los tres meses de la PRP, los tratados con PRP sola, tuvieron un descenso de 7.6 μm en el espesor macular central (277.8 μm basal a 271.2 μm , $p=0.4$) mientras que los tratados con PRP y bevacizumab previo tuvieron un descenso de 48.4 μm (322.9 μm basal a 274.5 μm , $p=0.03$). No hubo diferencias significativas en respecto a la agudeza visual entre los grupos (11).

En 2022 *Lee y colaboradores*, publicaron un estudio observacional prospectivo que tuvo como objetivo comparar los cambios el espesor retinal y microvasculatura entre pacientes con retinopatía diabética proliferativa tratados con bevacizumab o fotocoagulación láser panretinal (PRP). El grupo tratado con bevacizumab recibió 1.25 mg al momento de su inclusión y a las 4 y 8 semanas, mientras que el grupo tratado con PRP al momento de su inclusión según el protocolo institucional donde se realizó en tres sesiones (1 por semana). A los 6 meses, el espesor macular central de los tratados con PRP aumentó de 268 μm a 287 μm ($p=0.035$), mientras que los tratados con bevacizumab mostraron un descenso de 269.7 μm a 263.9 μm ($p=0.07$). La mejor agudeza visual corregida no fue significativamente diferente entre los grupos.

Varios estudios que comparan la fotocoagulación láser panretinal (PRP) frente a los anti-VEGF en su conjunto han determinado que su eficacia es similar en pacientes con retinopatía diabética proliferativa, aunque aflibercept sobresale como el único con mayor eficacia (12). A pesar de esto, se ha constatado que existe cerca de 22% de pérdidas de seguimiento de los pacientes tratados con anti-VEGF para esta patología y sus resultados anatómicos y de agudeza visual empeoran más que los tratados con PRP cuando hay baja adherencia al tratamiento (13,14), lo cuál ha determinado que para esta patología la elección de tratamiento se ajuste a la disponibilidad de aflibercept o al nivel de adherencia esperada a los anti-VEGF (2).

Edema macular asociado a la edad

En 2018 *Nguyen y colaboradores* publicaron una revisión sistemática con metaanálisis que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de todos los anti-VEGF intravítreos (pegaptanib, aflibercept, bevacizumab y ranibizumab) entre sí o contra placebo, en pacientes con edema macular asociado a la edad neovascular (AMD neovascular). Incluyeron 15 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 8320 participantes. Dentro de estos, 8 estudios comparaban bevacizumab contra ranibizumab a los 12 meses de tratamiento y 3 reportaban resultados a los 2 años. Ambos tratamientos (una inyección mensual por tres meses y luego a criterio médico, evaluado en controles mensuales) tuvieron mejoría en la mejor agudeza visual corregida (BCVA). No hubo diferencia significativa entre tratamientos en la media de cambio en la BCVA a los 12 meses



ni a los 24 meses respecto a la BCVA basal (Diferencia media ponderada = -0.57, IC 95%, -1.55;+0.41, $p=0.25$ a los 12 meses y -0.76, IC 95%, -2.25;+0.73, $p=0.32$ a los 24 meses). Ambos tratamientos tuvieron similar perfil de eventos adversos, sin ser significativamente diferentes (15).

En 2019 *Solomon y colaboradores* publicaron otra revisión sistemática con metaanálisis que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de los anti-VEGF intravítreos pegaptanib, bevacizumab y ranibizumab en pacientes con AMD neovascular. Incluyeron 16 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 6347 participantes (6 estudios comparaban un anti-VEGF contra placebo y 10 comparaban bevacizumab y ranibizumab). Al evaluar los 10 ECA que compararon bevacizumab contra ranibizumab, a los 12 meses de tratamiento (1 dosis mensual por 3 meses y luego a criterio médico, evaluado en controles mensuales), la proporción de pacientes con AMD neovascular que obtuvo una mejora de al menos 15 letras de mejor agudeza visual corregida (BCVA) fue similar, con un Riesgo Relativo de 0.95 (IC 95%, 0.81;1.12) que no fue significativo. Dos ECA evaluaron este resultado a los 2 años ($n=1030$ pacientes), y obtuvieron un resultado similar (RR 0.84, IC 95%, 0.64;1.11). En estos estudios, menos del 1% de los pacientes presentaron eventos adversos como endoftalmitis, desprendimiento de retina, cataratas o uveitis (16).

En 2022 *Quist y colaboradores* publicaron un estudio de minimización de costos que tuvo como objetivo comparar el costo por paciente del tratamiento con los diferentes anti-VEGF en un régimen de *treat and extend* en pacientes sin tratamiento previo con anti-VEGF y que presentan AMD neovascular en Holanda. El régimen *treat and extend* hace referencia a la estrategia de uso de un esquema inicial fijo de inyecciones que luego se ajusta según la progresión de la enfermedad (como el presentado en los dos metaanálisis anteriores). Para este estudio se asumió que todos los anti-VEGF presentaban la misma efectividad clínica y perfil de seguridad. El modelo incluyó el costo de los medicamentos, su administración, diagnóstico, visitas de control y manejo de los eventos adversos. Se evaluó desde la perspectiva de los prestadores de salud. Se calculó para un horizonte temporal de 3 años, conforme a lo pautado por guías de evaluación económicas holandesas. En base a la literatura disponible, se calculó el número de inyecciones que serían necesarias de cada medicamento dentro de los 3 años del modelo y se obtuvo: 12 inyecciones de aflibercept, 23 de ranibizumab y 25 de bevacizumab). Como resultado, bevacizumab se asoció al menor costo por paciente (€14.215), seguido por aflibercept (€18.202) y ranibizumab (€31.048). El mayor determinante del costo de aflibercept y ranibizumab fue el costo de los medicamentos (61% y 59% respectivamente), mientras que para bevacizumab fue el costo de administración del mismo (71%). Como bevacizumab fue el menos costoso por paciente, se utilizó como referencia para calcular el "*break-even price*", que es el costo del medicamento por inyección que se requiere para igualar el costo por paciente de bevacizumab. Ranibizumab debería reducir 92% su costo para ser igual a bevacizumab, mientras que aflibercept debería reducirlo en 36%. Adicionalmente se formuló un análisis por escenarios, en el que se planteó que en lugar de comprar el vial de bevacizumab y modificarlo para dosificar en jeringas, directamente se compraban las jeringas precargadas con bevacizumab. En este escenario el costo total de bevacizumab se elevó, sin embargo se mantuvo como el menos costoso (€14.215 a €14.717) (17).



Dosificación de bevacizumab intravenoso para uso intravítreo

A pesar de su incorporación al FTM como tratamiento intravenoso de diferentes cánceres, es muy frecuente su uso *off-label* como inyección intravítrea para el tratamiento de retinopatías proliferativas. Esta forma de uso implica su manipulación para que a partir de un vial de vidrio de 4 mL (100 mg de bevacizumab) o 16 mL (400 mg de bevacizumab), se obtengan múltiples alícuotas de menor volumen en jeringas de plástico, que contengan la dosis adecuada (entre 1.25 y 2.5 mg de bevacizumab). Esto se suele justificar por el hecho de que el costo de este fármaco es mucho menor que el de otros anti-VEGF diseñados y aprobados para esta forma de uso e indicaciones, en jeringas precargadas como aflibercept y ranibizumab. La *Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica* consultó al laboratorio Roche (titular del registro) sobre la conservación del vial de bevacizumab una vez abierto. La respuesta oficial reafirma lo establecido en la ficha técnica. Una vez abierto el vial debe utilizarse por completo y el sobrante debe ser descartado debido a que no posee conservantes.

Existen varios estudios reportando eventos adversos asociados al uso de bevacizumab intravítreo, tales como inflamación intraocular, endoftalmitis infecciosa y aumento de la presión intraocular, aunque de baja frecuencia (18). Estos eventos pueden deberse al propio principio activo, al proceso de manufactura, a los protocolos de administración, al deterioro de su estabilidad que puede ocurrir por la manipulación en jeringas o por las condiciones de almacenamiento. En la mayoría de los estudios revisados no se reporta cómo se modificó bevacizumab para su administración intravítrea, ni se especifica quién realiza este procedimiento.

Algunos estudios clínicos han propuesto técnicas para evaluar la estabilidad y calidad de estos preparados (18,19).

En 2013 *Palmer y colaboradores* (18) publicaron un estudio observacional analítico de cohorte prospectivo, que tuvo por objetivo evaluar y comparar la calidad y estabilidad de bevacizumab reempacado en jeringas plásticas, obtenidas de 5 farmacias magistrales de Reino Unido y de bevacizumab en su vial original (referencia). Realizaron análisis en el día 1 y 14 de almacenamiento del vial original y de los reempacados en jeringas, para determinar el número, tamaño y densidad de partículas, contenido proteico total, contenido de IgG, peso molecular y presencia de agregado de proteínas. En el *día 1*, las muestras de las 5 farmacias magistrales presentaban diferencias significativas entre ellas y en comparación con bevacizumab de referencia en la densidad de partículas subvisibles, en el contenido de proteínas totales y en la concentración de IgG; pero no en las demás variables. En el *día 14*, las muestras de las 5 farmacias presentaban aumentos significativos en la densidad de partículas subvisibles y en las muestras de 2 farmacias hubo cambios en el tamaño de las partículas. En todas las demás variables no hubo diferencias significativas entre el día 1 y 14. En este estudio no se realizaron estudios bacteriológicos ni toxicológicos.

En 2015 *Yannuzzi y colaboradores* (19) publicaron un estudio observacional transversal que tuvo como objetivo evaluar las preparaciones intravítreas de bevacizumab



de 11 farmacias magistrales de Estados Unidos, mediante estudios in vitro como cultivos microbiológicos, cuantificación de proteínas y determinación de niveles de endotoxinas. Fueron analizadas antes de la fecha de vencimiento colocada por la farmacia elaboradora (entre 30-90 días desde su reempaquetado). Se utilizó como referencia para las cuantificaciones, una muestra de bevacizumab en su envase original a una concentración de 25 mg/mL. Ninguna de las 22 muestras magistrales (2 por farmacia) tuvo cultivos con desarrollo microbiano y tampoco tuvieron conteo de endotoxinas mayor a 0.05 EU/dosis. Mediante electroforesis no se observó diferencias en el peso molecular entre la referencia y las muestras magistrales. Respecto a la concentración total de proteína, la media entre las muestras fue de 22.2 (19.2-24.5 mg/mL), todas las muestras tuvieron menor concentración de bevacizumab que la referencia (25 mg/mL) y 17 de ellas, tuvieron una reducción significativa en comparación con la referencia. Adicionalmente valoraron diferencias en la concentración de proteínas entre el par de muestras que envió cada farmacia, encontrando que 3 de las farmacias magistrales tuvieron diferencias significativas entre las muestras que enviaron para el estudio. Para valorar la concentración de proteínas activas en cada muestra, utilizaron un test de ELISA, en comparación con bevacizumab original, 19 de las muestras tuvo una concentración de proteínas activas menor.

Más recientemente, se han propuesto mejoras en los procesos de almacenamiento de las dosis que se pretenden administrar por vía intravítrea. En 2019 *Lode y colaboradores* (20), publicaron un estudio experimental analítico que tuvo como objetivo establecer un procedimiento novedoso para la preparación farmacéutica segura y rentable de jeringas precargadas sin aceite de silicona que contienen ranibizumab, aflibercept o bevacizumab para uso intravítreo e investigar la integridad estructural de los tres productos biológicos anti-VEGF después de una semana de almacenamiento. Utilizaron jeringas de 1 mL que no contienen aceite de silicona y tienen un espacio muerto reducido. La retirada del fármaco se realizó en la farmacia del Hospital Universitario de Oslo, utilizando una unidad aisladora con cámara de producción clase A y cámara de transferencia clase B. Las jeringas se llenaron asépticamente con 0,06 mL de ranibizumab (0,6 mg), aflibercept (2,4 mg) o bevacizumab (1,5 mg). Luego, las jeringas se conectaron a una aguja de inyección de 33 G × 9 mm con conector de aguja de espacio muerto bajo destinada para uso oftálmico. Cada jeringa con aguja se encerró por separado en una bolsa de plástico transparente estéril y se almacenó a 4° C y en condiciones de oscuridad durante 0 días o 7 días. El volumen recuperado en el día 7, al ajustar manualmente el émbolo a 0,05 mL antes de presionarlo por completo, fue de $0,0494 \pm 0,0060$ mL ($n = 10$), es decir, 98,8 % del volumen previsto. Se evaluó y comparó entre las muestras del día 0 y 7: la concentración y estabilidad de las proteínas (por espectrofotometría), el peso molecular (por electroforesis), formación de agregados de proteínas (por cromatografía), sensibilidad a temperatura (mediante fluorimetría) y la actividad biológica de la inmunoglobulina (mediante test ELISA); sin encontrar diferencias significativas en ninguno de los parámetros mencionados, para ninguno de los tres anti-VEGF. Los autores concluyen que este método logra mantener las propiedades biológicas de estos medicamentos y permite reducir los costos sanitarios debido a la posibilidad de dividir los viales.



En suma

Los anti-VEGF intravítreos se han posicionado como una opción terapéutica en varias retinopatías proliferativas. Dentro de estos medicamentos se encuentra bevacizumab, que constituye la opción menos costosa entre las disponibles, pero requiere de una formulación magistral a partir de un vial diseñado para su administración por vía intravenosa. Esta manipulación de la forma farmacéutica se suele hacer *in situ* en el centro de salud que lo va a utilizar, pero en algunos países este procedimiento se realiza en farmacias magistrales, con el objetivo de brindar más garantías de calidad. A pesar de esto, existen diferencias entre las diferentes preparaciones y ocurren cambios significativos a lo largo del tiempo. Se recomienda realizar una monitorización estrecha de los pacientes que van a recibir una formulación magistral de bevacizumab, y se recuerda al lector que frente a una sospecha de efecto adverso es de gran utilidad notificar al Ministerio de Salud Pública a través del siguiente enlace: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/notificaciones-efectos-adversos-relacionados-medicamentos>

Referencias bibliográficas

1. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, Yang Y, Ohji M, Dai H, et al. RANIBIZUMAB TREATMENT IN TREATMENT-NAIVE NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: Results From LUMINOUS, a Global Real-World Study. *Retina*. septiembre de 2020;40(9):1673–85.
2. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. enero de 2020;127(1):P66–145.
3. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. enero de 2020;127(1):P1–65.
4. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*. 2005;36(4):331–5.
5. Food and Drugs Administration. Ficha Técnica Avastin [Internet]. 2022 [citado 3 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125085s340lbl.pdf
6. European Medicines Agency. Ficha Técnica Avastin [Internet]. 2023 [citado 7 de marzo de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300002/FT_04300002.html#4.2
7. Ministerio de Salud Pública. Formulario Terapéutico de Medicamentos [Internet]. 2024 [citado 3 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/formulario-terapeutico-de-medicamentos-FT>



8. **Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al.** A 2-Year Prospective Randomized Controlled Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy (BOLT) in the Management of Diabetic Macular Edema: 24-Month Data: Report 3. Arch Ophthalmol [Internet]. 1 de agosto de 2012 [citado 11 de marzo de 2024];130(8). Disponible en: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophthol.2012.393>
9. **The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.** Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. N Engl J Med. 26 de marzo de 2015;372(13):1193–203.
10. **Hutton DW, Glassman AR, Liu D, Sun JK, DRCR Retina Network, Sneath M, et al.** Cost-effectiveness of Aflibercept Monotherapy vs Bevacizumab First Followed by Aflibercept If Needed for Diabetic Macular Edema. JAMA Ophthalmol. 1 de marzo de 2023;141(3):268.
11. **Choi W, Kang HG, Choi EY, Kim SS, Koh HJ, Kim M.** Effect of Intravitreal Bevacizumab Injection before Panretinal Photocoagulation on the Prevention of Macular Edema Aggravation in Proliferative Diabetic Retinopathy. J Clin Med. 23 de noviembre de 2020;9(11):3772.
12. **Brown DM, Wykoff CC, Boyer D, Heier JS, Clark WL, Emanuelli A, et al.** Evaluation of Intravitreal Aflibercept for the Treatment of Severe Nonproliferative Diabetic Retinopathy: Results From the PANORAMA Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 1 de septiembre de 2021;139(9):946.
13. **Obeid A, Gao X, Ali FS, Talcott KE, Aderman CM, Hyman L, et al.** Loss to Follow-Up in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy after Panretinal Photocoagulation or Intravitreal Anti-VEGF Injections. Ophthalmology. septiembre de 2018;125(9):1386–92.
14. **Obeid A, Su D, Patel SN, Uhr JH, Borkar D, Gao X, et al.** Outcomes of Eyes Lost to Follow-up with Proliferative Diabetic Retinopathy That Received Panretinal Photocoagulation versus Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. Ophthalmology. marzo de 2019;126(3):407–13.
15. **Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M.** Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Ophthalmol. diciembre de 2018;18(1):130.
16. **Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS.** Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Eyes and Vision Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 4 de marzo de 2019 [citado 18 de marzo de 2024];2019(3). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005139.pub4>
17. **Quist SW, De Jong LA, Van Asten F, Knoester P, Postma MJ, Freriks RD.** Cost-minimisation analysis of a treat-and-extend regimen with anti-VEGFs in patients with neovascular age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. abril de 2022;260(4):1083–95.
18. **Palmer JM, Amoaku WM, Kamali F.** Quality of bevacizumab compounded for intravitreal administration. Eye. septiembre de 2013;27(9):1090–7.



19. **Yannuzzi NA, Klufas MA, Quach L, Beatty LM, Kaminsky SM, Crystal RG, et al.** Evaluation of Compounded Bevacizumab Prepared for Intravitreal Injection. JAMA Ophthalmol. 1 de enero de 2015;133(1):32.
20. **Lode HE, Gjølberg TT, Foss S, Sivertsen MS, Brustugun J, Andersson Y, et al.** A new method for pharmaceutical compounding and storage of anti-VEGF biologics for intravitreal use in silicone oil-free prefilled plastic syringes. Sci Rep. 2 de diciembre de 2019;9(1):18021.