



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Artículo original

Cambios inmediatos en la presión intraocular después de una inyección intravítrea de 2,5 mg de bevacizumab

L. Wu* y T. Evans

Instituto de Cirugía Ocular, San José, Costa Rica

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de mayo de 2010

Aceptado el 3 de septiembre de 2010

On-line el 18 Diciembre 2010

Palabras clave:

Bevacizumab intravítreo

Presión intraocular

R E S U M E N

Objetivo: Comunicar los cambios inmediatos en la presión intraocular (PIO) después de una inyección intravítrea de 2,5 mg de bevacizumab.

Métodos: Serie prospectiva, sin controles de 45 pacientes con una variedad de enfermedades retinianas que se sometieron a una inyección intravítrea de 2,5 mg (0,1 ml) de bevacizumab. A todos los pacientes se les midió la presión intraocular con el tonómetro de Goldmann previo a la inyección, inmediatamente después, 30 minutos después y un día después de la inyección. El resultado principal fue la PIO inmediatamente después de la inyección.

Resultados: La PIO basal fue de $16,6 \pm 2,8$ mm Hg (rango, 10-24 mm Hg; mediana, 16 mm Hg; primer cuartil, 14 mm Hg y tercer cuartil, 18 mm Hg). La PIO subió hasta $53,9 \pm 18,2$ mm Hg (rango, 16-78 mm Hg; mediana, 54 mm Hg; primer cuartil, 40 mm Hg y tercer cuartil, 70 mm Hg; $p < 0,001$) inmediatamente después de la inyección. Después de 30 minutos, la PIO se normalizó pero se mantenía aún elevada con una media de $19,8 \pm 5,2$ mm Hg (rango, 10-36 mm Hg; mediana, 18 mm Hg; primer cuartil, 16 mm Hg y tercer cuartil, 24 mm Hg; $p < 0,01$) en comparación a la PIO. A las 24 horas la PIO bajó a $15,7 \pm 3,1$ mm Hg (rango, 10-24 mm Hg; mediana, 16 mm Hg; primer cuartil, 14 mm Hg y tercer cuartil, 18 mm Hg; $p > 0,05$).

Conclusión: Una inyección intravítrea de 2,5 mg (0,1 ml) de bevacizumab causa una elevación transitoria de la PIO que tiende a normalizarse 30 minutos más tarde.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Immediate changes in intraocular pressure after an intravitreal injection of 2.5 mg of bevacizumab

A B S T R A C T

Purpose: To report the immediate changes of intraocular (IOP) pressure after an intravitreal injection of 2.5 mg (0.1 ml) of bevacizumab.

Methods: Prospective, non-controlled, interventional case series of 45 patients undergoing intravitreal injection of 2.5 mg (0.1 mL) of bevacizumab for a variety of retinal disorders. IOP was measured with a Goldmann tonometer at baseline, immediately after, 30 minutes and one day after injection in all of the cases. The main outcome measured was the IOP immediately after injection.

Keywords:

Intravitreal bevacizumab

Intraocular pressure

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: LW65@cornell.edu (L. Wu).

0365-6691/\$ – see front matter © 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:[10.1016/j.oftal.2010.09.010](https://doi.org/10.1016/j.oftal.2010.09.010)

Results: At baseline the mean IOP was 16.6 ± 2.8 mm Hg (range, 10-24 mm Hg; median, 16 mm Hg; 25th percentile, 14 mm Hg and 75th percentile, 18 mm Hg). IOP rose to 53.9 ± 18.2 mm Hg (range, 16-78 mm Hg; median, 54 mm Hg; 25th percentile, 40 mm Hg and 75th percentile, 70 mm Hg; $p < 0.001$) immediately after the injection. After 30 minutes, the IOP normalized but was still higher than baseline with a mean of 19.8 ± 5.2 mm Hg (range, 10-36 mm Hg; median, 18 mm Hg; 25th percentile, 16 mm Hg and 75th percentile, 24 mm Hg; $P < .01$). At 24 hours the IOP was 15.7 ± 3.1 mm Hg (range, 10-24 mm Hg; median, 16 mm Hg; 25th percentile, 14 mm Hg and 75th percentile, 18 mm Hg; $p > 0.05$).

Conclusions: An intravitreal injection of 2.5 mg (0.1 ml) of bevacizumab causes a transient elevation of IOP that tends to return to normal 30 minutes later.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En la última década se ha producido un auge de la farmacoterapia. Hoy más que nunca se están aplicando tratamientos farmacológicos para las enfermedades retinianas. Por distintos motivos, la vía preferente de suministro ha sido la inyección intravítrea. Se ha implicado el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en la patogénesis de distintas enfermedades del segmento posterior del ojo. Es un importante regulador de la vasculogénesis, la angiogénesis y un potente inductor de la permeabilidad vascular¹. Por tanto, la inhibición del VEGF se perfila como una modalidad de tratamiento prometedora para estas enfermedades. La introducción de inhibidores del VEGF como el pegaptanib sódico (Macugen®, Eyetech/OSI Pharmaceuticals, NY, EE.UU.), ranibizumab (Lucentis®, Genentech, South San Francisco, EE.UU.) y bevacizumab (Avastin®, Genentech, South San Francisco, EE.UU.), ha alumbrado la era de la farmacoterapia retiniana. Tanto el pegaptanib sódico como ranibizumab han sido aprobados por varias agencias reguladoras para el tratamiento de la degeneración macular vinculada a la edad del tipo exudativo²⁻⁴.

La inyección intravítrea de cualquier sustancia implica el riesgo de un aumento de la presión intraocular (PIO) que podría ser potencialmente perjudicial para el ojo. Distintos trials clínicos²⁻⁴ han estudiado exhaustivamente tanto el pegaptanib sódico como el ranibizumab. Ambos productos no tienen efectos de largo plazo sobre la PIO. Sin embargo, son frecuentes las elevaciones transitorias de la PIO después de una inyección. Probablemente, estos aumentos son secundarios a la expansión volumétrica^{2,4,5}. El uso no indicado de bevacizumab intravítreo para el tratamiento de la DMAE (Degeneración Macular Asociada a la Edad) se informó por primera vez en 2005 y desde entonces su utilización ha crecido exponencialmente⁶. Debido a su uso no indicado, bevacizumab no ha sido estudiado con la misma profundidad. Informes previos llegaron a la conclusión de que una inyección intravítrea de 1,25 mg (0,05 ml) de bevacizumab era seguro con respecto a la PIO^{7,8}. Aun cuando la mayoría de oftalmólogos inyectan 1,25 mg de bevacizumab, la dosis exacta de bevacizumab intravítrea está por determinar. Actualmente, no se sabe si dosis mayores podrían prolongar la duración del efecto y mejores resultados⁹.

Varios autores han inyectado 2,5 mg de bevacizumab de forma periódica¹⁰⁻¹⁵. Así, es importante caracterizar la reac-

ción de la PIO en estas situaciones. El propósito de este estudio es describir los efectos inmediatos sobre la PIO durante la primera inyección intravítrea de 2,5 mg (0,1 ml) de bevacizumab.

Métodos

Se trata de una serie prospectiva, no comparativa e intervencional de casos de pacientes consecutivos a los que se les inyectó 2,5 mg (0,1 ml) de bevacizumab intravítreo entre septiembre y diciembre de 2006 en el Instituto de Cirugía Ocular de San José de Costa Rica. El estudio y la recopilación de datos se realizaron de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo la autorización del consejo de revisión institucional. El uso no indicado del medicamento y sus potenciales riesgos y beneficios se discutieron exhaustivamente con todos los pacientes. Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que aceptaron una inyección intravítrea de 2,5 mg de bevacizumab. En los casos en que se realizaron inyecciones bilaterales, se incluyó en el estudio solamente el ojo que recibió la inyección en primer lugar. Se suministraron reinyecciones a algunos pacientes, que no fueron incluidas en el estudio.

Los criterios de exclusión se aplicaron a pacientes con alto grado de miopía (>5 D), un historial de triamcinolona intravítrea, glaucoma o hipertensión ocular.

Una vez preparado el ojo siguiendo un protocolo estandarizado con povidona/yodo al 5%, se utilizó un blefarostato para estabilizarlo y se realizó la inyección de 2,5 mg (0,1 ml) de bevacizumab en un punto situado entre 3,5 y 4 mm posteriormente al limbo, a través del pars plana ínfero-temporal con una aguja de calibre 30 bajo anestesia tópica. Inmediatamente después de la inyección se comprobó la perfusión de la arteria retiniana central. No fue necesario realizar paracentesis en ninguno de los ojos. La PIO se midió con un tonómetro Goldman (Haag-Streit, Suiza) antes de la inyección, inmediatamente después, 30 minutos después y un día después de la inyección. Cada medición de PIO se realizó 3 veces. Se instruyó a los pacientes para que se administraran moxifloxacin tópica al 0,5% (ALCON Laboratories, Ft Worth, TX, EE.UU) durante los 3 días siguientes a la inyección.

Se realizó el análisis estadístico con la aplicación GraphPad Instat® (Versión 3.0 para Macintosh, GraphPad Software, San Diego, California, EE.UU). Se utilizó el análisis de variaciones (ANOVA) no paramétrico y de mediciones repetidas con la prueba de Friedman para comparar los valores medios de la

Tabla 1 – Indicaciones para la inyección intravítrea de bevacizumab

Paciente	Indicación retiniana para inyección intravítrea de bevacizumab	Indicación para reinyecciones intravítreas de bevacizumab
1	OVRC	EM persistente
2	EMD	EM persistente
3	DMAE exudativa	FSR persistente
4	OVRC	EM persistente
5	EMD	
6	EMD	
7	EMD	EM persistente
8	RDP	
9	DMAE exudativa	EM persistente
10	DMAE exudativa	FSR persistente
11	DMAE exudativa	FSR & EM persistente
12	ORVR	
13	ORVR	
14	EMD	
15	RDP	
16	RDP	
17	EMD	
18	EMD	EM persistente
19	EMD	
20	DMAE exudativa	FSR persistente
21	ORVR	
22	OVRC	
23	DMAE exudativa	FSR & EM persistente
24	DMAE exudativa	FSR persistente
25	EMD	
26	EMD	
27	EMD	EM persistente
28	EMD	
29	OVRC	EM persistente
30	OVRC	
31	EMD	
32	EMD	
33	RDP	
34	RDP	
35	OVRC	EM persistente
36	ORVR	EM persistente
37	ORVR	
38	ORVR	
39	EMD	
40	EMD	
41	OVRC	
42	DMAE exudativa	FSR persistente
43	DMAE exudativa	
44	EMD	
45	ORVR	

DMAE: degeneración macular vinculada a la edad; EM: edema macular; EMD: edema macular diabético; FSR: fluido subretinal; ORVR: oclusión de rama de vena retiniana; OVRC: oclusión de vena retiniana central; RDP: retinopatía diabética proliferativa.

PIO. Se consideró un valor de paciente de $<0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Se realizaron 80 inyecciones intravítreas de 2,5 mg (0,1 ml) de bevacizumab en 58 ojos de 45 pacientes consecutivos durante el periodo del estudio (tabla 1). La media de edad en esta

serie fue de $62,2 \pm 11$ años (rango, 40-87 años). La población del estudio incluyó 26 pacientes mujeres (58%). Por otra parte, 28 pacientes (62%) eran diabéticos.

A trece pacientes (25%) se les suministraron inyecciones bilaterales, 10 ojos (16%) fueron reinyectados una vez, 6 ojos (9%) fueron reinyectados dos veces y 1 ojo (2%) recibió tres inyecciones.

La línea base media de PIO fue de $16,6 \pm 2,8$ mm Hg (rango, 10-24 mm Hg; media, 16 mm Hg; percentil 25, 14 mm Hg y percentil 75, 18 mm Hg). Inmediatamente después de la inyección, la PIO aumentó a $53,9 \pm 18,2$ mm Hg (rango, 16-78 mm Hg; media, 54 mm Hg; percentil 25, 40 mm Hg y percentil 75, 70 mm Hg; $p < 0,001$). Treinta minutos después de la inyección, la PIO se normalizó pero se mantuvo más alta que la línea base con una media de $19,8 \pm 5,2$ mm Hg (rango, 10-36 mm Hg; media, 18 mm Hg; percentil 25, 16 mm Hg y percentil 75, 24 mm Hg; $p < 0,01$). A las 24 horas, la PIO media fue de $15,7 \pm 3,1$ mm Hg (rango, 10-24 mm Hg; media, 16 mm Hg; percentil 25, 14 mm Hg y percentil 75, 18 mm Hg; $p > 0,05$) (fig. 1).

Discusión

En general, las inyecciones intravítreas tienen el potencial de aumentar significativamente la PIO^{16,17}. Este aumento puede ser secundario a múltiples mecanismos: el efecto biológico del medicamento inyectado¹⁸, una expansión volumétrica mecánica¹⁹ o un bloqueo mecánico de la malla trabecular¹⁷. La triamcinolona intravítrea, que se utilizó para el tratamiento de varias enfermedades intraoculares proliferativas, exudativas y neovasculares, inauguró la era de la farmacoterapia retiniana. La triamcinolona intravítrea causa hipertensión ocular secundaria en aproximadamente 40% de pacientes a partir de 2-3 semanas después de la inyección²⁰. Es sabido que los corticosteroides causan cambios en la ultraestructura de la malla trabecular que a su vez origina un aumento de la resistencia a la salida de humor acuoso¹⁸. Singh et al¹⁷ informaron de 3 ojos que exhibieron un aumento agudo de la PIO a la semana de una inyección intravítrea de 4 mg (0,1 ml) de triamcinolona. En un caso hallaron cristales de triamcinolona en el ángulo, lo que sugiere que el bloqueo mecánico de la malla trabecular fue en parte responsable de este aumento de la PIO¹⁷. Menos conocido es el hecho de que una inyección intravítrea de 4 mg (0,1 ml) de triamcinolona puede causar un aumento agudo de la PIO secundario al volumen inyectado. Es frecuente que este aumento se resuelva en unos 30 minutos después de la inyección¹⁶.

El aumento de la PIO con agentes anti-VEGF intravítreos como ranibizumab, bevacizumab y pegaptanib sódico parece ser secundario a la expansión volumétrica. Es sabido que un cambio de presión es directamente proporcional a un cambio de volumen. Sin embargo, en el ojo humano la respuesta individual de la PIO a los cambios de volumen estará mediada por las propiedades elásticas particulares de la córnea y la esclerótica¹⁹. Asimismo, el calibre de la aguja y el reflujo del lugar de la inyección desempeñan un papel en el volumen real que se inyecta en el ojo²¹. Es paradójico que se ha visto un aumento mayor de la PIO con volúmenes menores debido a la utilización de una aguja de calibre pequeño que impidió un reflujo, inyectándose un volumen real mayor en el ojo²¹.

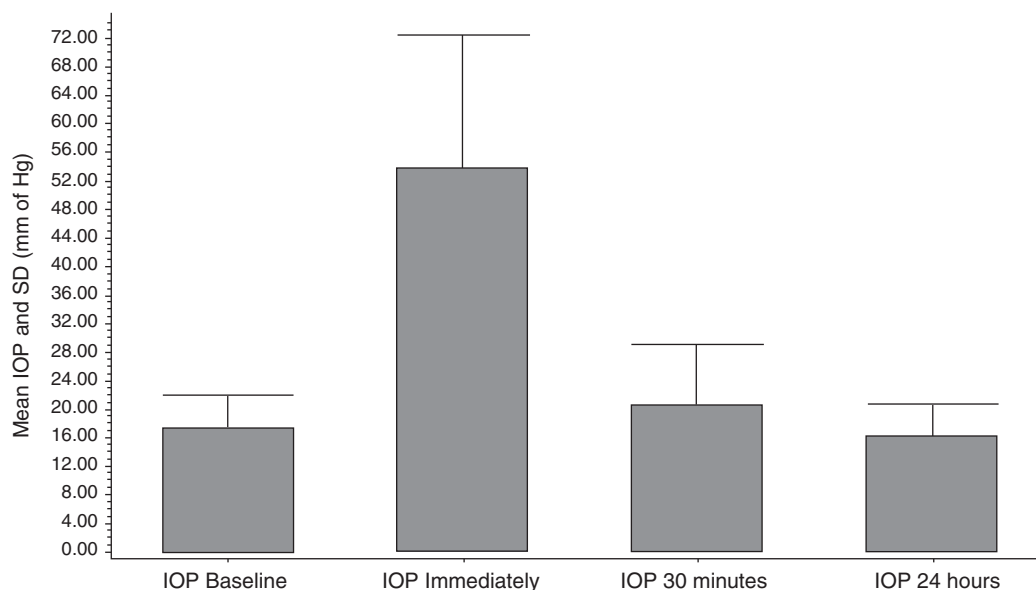


Figura 1 – Presión intraocular media al inicio y después de la inyección intravítrea de 2,5 mg (0,1 ml) de bevacizumab. La presión intraocular (PIO) aumentó de forma significativa inmediatamente después de la inyección. La PIO regresó a los valores normales a los 30 minutos de la inyección.

Hariprasad et al⁵ informaron que el cambio medio de la PIO desde la línea de base hasta 30 minutos después de una inyección de pegaptanib sódico (0,09 ml) fue de 8,74 mm Hg. En la consulta de seguimiento entre 5 y 7 días de la inyección la PIO se había normalizado. Con respecto al ranibizumab, hasta 18% de ojos exhibieron una PIO > 30 mm Hg, casi 3% exhibieron una PIO > 142 40 mm Hg y 0.6% una PIO > 50 mm Hg después de la inyección²².

Diversos estudios han demostrado la ausencia de una reacción de PIO aumentada después de una inyección intravítrea de 1,35 mg (0,05 ml) de bevacizumab. En estos estudios, la PIO se midió inmediatamente después de la inyección, en el primer día, un día después de la inyección y entre 1 y 12 semanas después de una inyección intravítrea²²⁻²⁸. Falkenstein et al⁸ informaron que una inyección intravítrea de 1,35 mg (0,05 ml) de bevacizumab causaba un aumento predecible de la PIO que espontáneamente disminuía a menos de 30 mm Hg a los 15 minutos. Conjeturaron que este aumento de la PIO se debía al volumen. En un estudio similar, Hollands et al⁷ hallaron que 3 de 103 pacientes (2,9%) a los que se inyectaron 1,25 mg de bevacizumab tuvieron una PIO > 25 mm de Hg a los 30 minutos después de la inyección. De dichos pacientes, en 2 se normalizó la PIO sin terapia alguna en 2 horas. Uno de ellos requirió terapia hipotensora durante 1 semana. Las series que informan de cambios de la PIO después de una inyección intravítrea de 2,5 mg/0,1 ml de bevacizumab son más limitadas. No se encontraron alteraciones de la PIO con esta dosis en mediciones realizadas a las 24 horas, una semana, dos semanas y cuatro semanas (27)¹⁰. En nuestro estudio, hemos demostrado que una inyección intravítrea de 2,5 mg (0,1 ml) de bevacizumab causa un aumento significativo de la PIO inmediatamente después del procedimiento que persiste durante al menos 30 minutos desde la inyección. Sea cual fuere la dosis utilizada (1,25 mg o 2,50 mg), en la mayor parte de los ojos la PIO recupera los valores iniciales a los 30 minutos de la inyección. La

resolución rápida del aumento transitorio de la PIO sin tratamiento que hemos visto en nuestros pacientes refrenda la teoría de que los cambios en la PIO están relacionados fundamentalmente con el súbito aumento del volumen intraocular y no parece estar causado por una actividad biológica del medicamento.

Sobre la base de los hallazgos experimentales de Ytteborg, Prijot, Eisenlohr, Langham y Maumenee, Silver y Geyer propusieron una fórmula nueva que describe la relación volumen-presión en el ojo humano vivo¹⁸. Según esta fórmula: $V = -49,8 + 30,2 \ln P + 0,242 P$ (donde V es el aumento de volumen en microlitros y P es la PIO). Por ejemplo, el volumen necesario para aumentar la PIO a 54 mm Hg, que fue el valor medio inmediatamente después de la inyección intravítrea de bevacizumab en nuestro estudio, es de 0,084 ml de cambio volumétrico. Teniendo en cuenta que la preparación de un volumen de 0,1 ml para inyectar en un entorno clínico puede variar en cada paciente, la fórmula parece predecir el aumento de presión en nuestra serie con bastante precisión.

Kim et al²¹ han demostrado que, en ojos con glaucoma, el aumento de PIO inmediatamente después de una inyección intravítrea fue significativamente mayor que en ojos sin glaucoma. Asimismo, ojos con glaucoma tardaron más en normalizar la PIO en comparación con ojos sin glaucoma²¹. He et al²⁹ informaron que la función de la célula ganglionar en ratas disminuye después de un agudo aumento de PIO de 50-70 mm Hg. La recuperación de dicho ataque es proporcional a la longitud de tiempo de aumento de la PIO²⁹. En algunos casos, la recuperación no se produce. Se cree que el infarto perioperatorio del nervio óptico con daños glaucomatosos avanzados guarda relación con picos similares de la PIO³⁰. Por lo tanto, la profilaxis contra un aumento modesto de la PIO asociado a la iridotomía periférica láser se realiza de forma rutinaria³¹. Sorprende constatar que las directrices actuales para las inyecciones intravítreas no reflejan un consenso en

cuanto a la gestión de la PIO³². Hemos demostrado que una inyección intravítrea de 0,1 ml de bevacizumab produce un pico agudo de la PIO. Para ojos sanos, la visualización directa de la perfusión del nervio óptico podría ser suficiente, pero en pacientes con daños glaucomatosos graves preexistentes o glaucoma neovascular debería considerarse seriamente la realización de una paracentesis antes de la inyección puesto que dichos ojos pueden ser más vulnerables a los efectos de un aumento de la PIO. Opcionalmente, se podría considerar una descompresión antes de la inyección, como sugieren Morlet y Young³³, quienes midieron la PIO inmediatamente después de una inyección intravítrea de 0,2 mg de ganciclovir (0,1 ml) en cuatro oportunidades. La PIO media fue de 44,5 mm Hg. En otras cuatro ocasiones descomprimieron el ojo antes de la inyección aplicando una presión de 30 mm Hg durante 15 minutos. La PIO media inmediata fue de 20,6 mm Hg³³. En resumen, una inyección intravítrea de 2,5 mg/0,1 ml de bevacizumab causa un aumento transitorio de PIO que tiende a normalizarse 30 minutos después. Este aumento de la PIO está relacionado con el volumen inyectado más que con un efecto biológico de bevacizumab sobre la PIO. Recomendamos una evaluación cuidadosa de pacientes con glaucoma neovascular y con daños glaucomatosos avanzados del disco óptico durante los primeros 30 minutos después de la inyección de volúmenes \geq a 0,1 ml.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1542-7.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-16.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
- Hariprasad SM, Shah GK, Blinder KJ. Short-term intraocular pressure trends following intravitreal pegaptanib (Macugen) injection. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:200-1.
- 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*. 2005;36:331-5.
- Hollands H, Wong J, Bruen R, Campbell RJ, Sharma S, Gale J. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol*. 2007;42:807-11.
- Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (avastin). *Retina*. 2007;27:1044-7.
- 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, 1695e1-15.
- Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:1-9.
- Wu L, Arévalo JF, Roca JA, Maia M, Berrocal MH, Rodriguez FJ, et al. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of follow-up. *Retina*. 2008;28:212-9.
- Arévalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*. 2007;114:743-50.
- Arévalo JF, Fromow-Guerra J, Sánchez JG, Maia M, Berrocal MH, Wu L, et al. Primary intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 12 months follow-up. *Retina*. 2008;28:1387-94.
- Arévalo JF, García-Amaris RA, Roca JA, et al. Primary intravitreal bevacizumab for the management of pseudophakic cystoid macular edema: pilot study of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:2098-105.
- Arévalo JF, Wu L, Sánchez JG, Maia M, Saravia MJ, Fernandez CF, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye*. 2009;23:117-23.
- Benz MS, Albini TA, Holz ER, Lakhanpal RR, Westfall AC, Iyer MN, et al. Short-term course of intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ophthalmology*. 2006;113:1174-8.
- Singh IP, Ahmad SI, Yeh D, Challa P, Herndon LW, Allingham RR, et al. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:286-7.
- Clark AF, Wilson K, McCartney MD, Miggins ST, Kunkle M, Howe W. Glucocorticoid-induced formation of cross-linked actin networks in cultured human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:281-94.
- Silver DM, Geyer O. Pressure-volume relation for the living human eye. *Curr Eye Res*. 2000;20:115-20.
- Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24:587-611.
- Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, Covert DJ. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol*. 2008;146, 930-4 e1.
- Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M, Gelissen F, Szurman P, Jaissle G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006.
- Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*. 2006;26:279-84.
- Kernt M, Neubauer AS, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment is safe in terms of intraocular and blood pressure. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:119-20.
- Moschos MM, Brouzas D, Apostolopoulos M, Koutsandrea C, Loukianou E, Moschos M, et al. Intravitreal use of bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization due to ARMD: a preliminary multifocal-ERG and OCT study: Multifocal-ERG after use of bevacizumab in ARMD. *Doc Ophthalmol*. 2007;114:37-44.

26. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik Jr JM, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:383–90.
27. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:994–8.
28. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006;26:999–1005.
29. He Z, Bui BV, Vingrys AJ. The rate of functional recovery from acute IOP elevation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4872–80.
30. Kolker AE. Visual prognosis in advanced glaucoma: a comparison of medical and surgical therapy for retention of vision in 101 eyes with advanced glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1977;75:539–55.
31. Kitazawa Y, Sugiyama K, Taniguchi T. The prevention of an acute rise in intraocular pressure following Q-switched Nd:YAG laser iridotomy with clonidine. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989;27:13–6.
32. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham Jr ET, D'Amico DJ, Flynn Jr HW, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004;24:S3–19.
33. Morlet N, Young SH. Prevention of intraocular pressure rise following intravitreal injection. *Br J Ophthalmol*. 1993;77:572–3.