



► Artículo original

Bevacizumab, uso e indicaciones oftalmológicas para retinopatía diabética en el Instituto de la Visión, Montemorelos, Nuevo León

Ophthalmic indications of bevacizumab, for diabetic retinopathy in Instituto de la Visión, Montemorelos, Nuevo León

María Soledad Pighin,¹ Jason Alberto Penniecook-Sawyers,¹ Pánfilo Martínez-Domínguez,¹ Jesús Espinoza-Galaviz,¹ Pedro Arnulfo Gómez-Bastar,¹ Van Charles Lansingh.²

¹ Instituto de la Visión. Montemorelos, N.L., México.

² Regional IAPB/VISION 2020 Latin America Coordinator.

Palabras clave:
Retinopatía diabética, edema macular, bevacizumab, diabetes mellitus, glaucoma neovascular, neovascularización, México.

► Resumen

Objetivo: Describir la frecuencia del uso del bevacizumab en pacientes con más de 10 años de diabetes, en el noreste mexicano, así como enumerar las patologías para las cuales se indica.

Materiales y método: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Participantes: 176 pacientes diabéticos, en tratamiento farmacológico o no farmacológico. Anamnesis, evaluación con cartilla de Snellen, lámpara de hendidura, oftalmoscopia indirecta y estudios complementarios si fuesen requeridos.

Resultados: En la consulta, al 67.6% de los pacientes con más de 10 años de diabetes se les

► Abstract

Objective: To describe the frequency of the use of bevacizumab in patients with more than 10 years of diabetes in the northeast of Mexico and to know the diseases for which it is indicated.

Material and method: Design: Observational, descriptive and retrospective study. Participants: 100 diabetic patients, under pharmacological or no pharmacological treatment. Methods: Clinical history, visual acuity with Snellen chart, slit lamp and indirect ophthalmoscopy examination, ancillary tests when warranted.

Results: Bevacizumab was indicated in 67.6% of the patients with more than 10 years

Keywords:

Diabetic retinopathy, macular edema, bevacizumab, diabetes mellitus, neovascular glaucoma, neovascularization, Mexico.

Correspondencia: Dra. María Soledad Pighin. Camino al vapor N° 209, Colonia Zambrano, C.P. 67530, Montemorelos, N.L., México. Correo electrónico: solepin@gmail.com

indicó bevacizumab. De los pacientes a los cuales se les indicó bevacizumab, el 82.9% tenían más de 10 años de diabetes.

Conclusión: El bevacizumab es una opción terapéutica altamente eficaz en el paciente con retinopatía diabética (RD). El uso que le damos en nuestro Instituto es acorde al material publicado previamente.

of diabetes. The 82.9% of the patients who underwent bevacizumab were people with more than 10 years of diabetes.

Conclusion: Bevacizumab is a highly effective therapeutic option in the patient with diabetic retinopathy. In our institute, the use of the drug is similar to what was previously published.

► Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un grave problema de salud pública mundial, que se encuentra en ascenso diariamente. Lamentablemente, existe una gran prevalencia en pacientes en edad activa (16-64 años), por lo que genera un problema económico. Se estima que habrá 366 millones de diabéticos en el 2030.¹ La retinopatía diabética (RD) es una complicación de la DM. Puede tener varios grados de severidad, siendo las más visualmente incapacitantes, la retinopatía diabética proliferativa (RDP) y el edema macular diabético (EMD).¹

El paciente diabético presenta más riesgo de padecer RD, a medida que su enfermedad tiene más años de evolución. Acorde al *DCCT study*, la insulina reduce en un 76% el desarrollo de RD, enlentece en un 54% la progresión de la misma y previene en un 47% el desarrollo de RDP.² Aún así, es común encontrar diabéticos con alteración microvascular, especialmente por el diagnóstico tardío de la enfermedad en los pacientes. Un 25% de los pacientes diabéticos tipo 1, presentan RD a los cinco años desde el momento del diagnóstico de su DM, llegando a casi un 100% a los 20 años del mismo. En los pacientes diabéticos tipo 2, el 20% de los recientemente diagnosticados presenta RD de algún grado, llegando a un 80% a los 20 años del diagnóstico.³

En Brasil, se estudiaron 2 223 pacientes diabéticos de ocho años de evolución, demostrándose que el 27% presentaba algún tipo de RD.⁴ Un estudio similar en España arrojó resultados parecidos: con un promedio de ocho años con diagnóstico de DM, el 20% de dichos pacientes presentaron algún grado de RD.⁵

La RD se clasifica, según el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), en:^{3,6}

- Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve, donde se hallan microaneurismas, microhemorragias, exudados duros.
- RDNP moderada, donde se encuentran además, manchas algodonosas y pequeñas anomalidades microvasculares intrarretinales (IRMAS). Para fines de este estudio, se consideró IRMA leve a aquel visible sólo por FAG (flurangiografía).
- RDNP severa, con microhemorragias abundantes en cuatro cuadrantes, o arrosariamiento venoso en dos cuadrantes, o IRMAS moderados a severos en un cuadrante.
- RDNP muy severa: dos o más características del último punto.
- RDP sin características de alto riesgo (CAR), con neovasos en menos de un tercio de disco o menores a un diámetro papilar (DP) en retina, o hemorragias prerretinianas o hemovítreo (HV) escaso o proliferación fibrosa no traccional.
- RDP con CAR: neovascularización (NVC) de más de un tercio de disco o HV difuso.
- RDP avanzada, con HV severo o desprendimiento de retina (DR) traccional, glaucoma neovascular (GNV), *ptisis bulbi* o enucleación debido a diabetes.

Por otro lado, el EMD se clasifica en:⁷

- Edema macular: engrosamiento de la retina o presencia de al menos un exudado duro, dentro de un DP de fóvea.
- Edema macular clínicamente significativo (EMCS):
 - Engrosamiento macular dentro de los 500 μm del centro de la fóvea.
 - Exudados duros dentro de los 500 μm del centro de la fóvea, acompañado de engrosamiento retinal adyacente.



- Engrosamiento retinal de 1 DP, que se encuentre al menos en parte dentro de 1 DP de fóvea.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal, ampliamente utilizado como antiangiogénico en muchas patologías oculares. En sus comienzos, en el año 2004, el bevacizumab fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en cáncer colorrectal. Estudios posteriores demostraron que su uso a dosis 400 veces menor en el ojo, de forma intravítreo, mejoraba la degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) de tipo exudativa. En la RD y EMD, su uso se ha extendido en los últimos años, en RDP, HV, GNV y EMCS, fundamentalmente. Todas estas patologías tienen en común la hipoxia local, la inflamación y la sobreproducción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), blanco del bevacizumab.⁸⁻¹⁰ Hasta el momento, es una indicación alternativa para su uso en patología ocular (*off-label*), ya que no ha sido aprobada por la FDA para dicho fin. Sin embargo, en el reciente estudio CATT se comprobó la similitud de la eficacia en el ojo del bevacizumab con respecto al ranibizumab, siendo esta última mucho menos accesible por su costo elevado.

México es un país con alta incidencia y prevalencia de DM, 14 millones de diabéticos en el 2009, según algunos autores,¹ 6.4 millones de diabéticos con una prevalencia del 14.3% en la población de 20 a 69 años según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012.¹¹ Diariamente, en el Instituto de la Visión, centro de referencia oftalmológico en la ciudad de Montemorelos, Estado de Nuevo León, México, se atiende una alta cantidad de pacientes diabéticos en el Servicio de Retina, provenientes de los Estados de Nuevo León, San Luis Potosí, Tamaulipas y Coahuila. El bevacizumab es ampliamente utilizado en esta Institución. El objetivo del estudio es describir la frecuencia del uso del bevacizumab, en pacientes con más de 10 años de diabetes y enumerar las patologías para las cuales es indicado el mismo.

► Material y métodos

Es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se evaluaron pacientes que concurrieron al Servicio de Retina del Instituto de la Visión,

desde septiembre de 2011 a enero de 2012. La muestra consistió de 176 expedientes seleccionados aleatoriamente, a partir de un listado de todos los casos de colocación de bevacizumab en pacientes diabéticos durante el periodo mencionado, mediante números generados por computadora. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de cualquier sexo, edad y raza, pacientes con cualquier agudeza visual mejor corregida (AVMC), en donde patología en segmento anterior no fuera la causa principal de disminución de la misma, pacientes diagnosticados de DM 1 o 2, en tratamiento con dieta, hipoglucemiantes orales o insulina según indicación médica. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con sospecha de DM 1 o 2, pacientes con oftalmoscopia sospechosa de RD, pero aún no diagnosticados.

Se realizó un examen minucioso del expediente, tomando nota de la AVMC con cartilla de Snellen, posteriormente, se convirtió el valor obtenido a la escala logarítmica correspondiente (LogMAR), excluyéndose del análisis estadístico de la AVMC a los pacientes con percepción de luz y no percepción de luz; de la biomicroscopía (BMC) con lámpara de hendidura (LH), de la toma de presión intraocular (PIO) con tonómetro de Goldmann y de la oftalmoscopia binocular indirecta (OBI).

Si ese mismo día al paciente se le realizó FAG y tomografía de luz coherente (OCT), se coloca como observación en la base de datos. El Instituto consta del tomógrafo Zeiss Cirrus® HD-OCT Spectral Domain Technology Mod 4000-2749 y la cámara de fluorangiografía Zeiss Visucam® NM/FA serial number 1036938.

En ningún momento del estudio se violó el contenido de la Declaración de Helsinki; la investigación fue aprobada por un Comité Institucional de Investigación.

Se reportó toda la información en una planilla Excel, Microsoft Office, 2007. Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS versión 18.

► Resultados

Fueron evaluados 176 pacientes, 51.7% (91) hombres y 48.3% (85) mujeres, con una edad media de 60.18 años (mínimo 19, máximo 80). La evolución de la enfermedad fue de 14.69 años (mínimo 1, máximo 40). El 77% de los pacientes tenían más de 10 años de DM, de los cuales 52.2% (70) eran hombres y 47.8% (64) eran mujeres.

► **Tabla 1.** Comparación de AVMC por grupo.

	Evolución mayor a 10 años	N	Media	Desviación estándar	Error estándar de la media
LogMAR OD	Más de 10 años de evolución	134	1.0228	0.89342	0.0793
	Menos de 10 años de evolución	40	0.9837	1.07378	0.1698
LogMAR OS	Más de 10 años de evolución	134	1.1381	1.0230	0.0911
	Menos de 10 años de evolución	40	1.0770	1.0971	0.1804
LogMAR AO	Más de 10 años de evolución	268	1.0802	0.9600	0.0604
	Menos de 10 años de evolución	80	1.0802	1.0789	0.1230

AVMC: agudeza visual mejor corregida; N: número de la muestra; OD: ojo derecho; OS: ojo izquierdo; AO: ambos ojos.

Sólo 1.7% (tres) de los pacientes de la muestra eran diabéticos tipo 1. El 23.3% de los pacientes estaban en tratamiento con insulina. La AVMC fue de 0.88 LogMAR para el OD y de 1.04 LogMAR para el OS. La AVMC promedio, en LogMAR, del grupo con pacientes de más de 10 años de evolución fue de 1.02 en el OD, de 1.13 en el OS y de 1.13 en ambos ojos (AO); en el grupo con pacientes con menos de 10 años de evolución fue de 0.98 OD, 1.07 OS y 1.07 AO. Se encontró una diferencia media de 0.039 (IC95% = -0.41 a 0.33) OD, 0.06 (IC95% = -0.46 a 0.34) OS y 0.051 (IC95% = -0.32 a 0.21) en AO; estas diferencias no son estadísticamente significativas (**Tabla 1**).

La PIO fue de 15.30 mmHg (mínimo 10, máximo 60) para el OD; y 16.30 mmHg (mínimo 6, máximo 58) para el OS.

El 17.9% de los pacientes necesitaron la realización de FAG y OCT para clasificarlos.

En la **Tabla 2** se resume el porcentaje de las RD y los EMD encontrados en la muestra.

Entre los pacientes con más de 10 años de evolución, el 55% tenían RDP. En contraste, en el grupo de menos de 10 años era 42.5%. El 16.2% de los ojos en tratamiento con insulina tenían una RDP o mayor, mientras que en el grupo de pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes o dieta era el 31.3% de los ojos.

El 23.4% (80) de los 352 ojos estudiados tenían EMCS. En el 29.5% (104) de los ojos no era posible evaluar la mácula, ni por BMC ni por estudios complementarios. El 14.8% de los pacientes con RDNP leve o moderada tenían EMCS, y el 18.4% de los pacientes con RDP tenían EMCS. Estos valores se elevan a 30.8% y 67.2%, respectivamente, si inferimos que las máculas que no pudieron ser

evaluadas tienen también EMCS. El 28.2% de los pacientes con más de 10 años de DM tenía EMCS, comparado con un 20% de pacientes con menos de 10 años de diabéticos con la misma característica.

Al 67.6% (117) de los pacientes se les indicó bevacizumab en la consulta. El 72.9% (97) de los pacientes con más de 10 años de DM entraron en ese grupo. De los pacientes a los cuales se les indicó bevacizumab, el 82.9% tenían más de 10 años de diabetes.

El 29.1% de las indicaciones de bevacizumab fue debido a EMCS, y el 51.3% debido a RDP avanzada (prequirúrgico), mientras que porcentajes menores fueron para RDP con y sin CAR (14.6%) y GNV (5.1%). En la **Tabla 3** se detallan todas las indicaciones.

► Discusión

El bevacizumab es actualmente la panacea para el oftalmólogo en su profesión, y lo es aún más para el retinólogo. Los artículos publicados hasta el momento hablan del uso de bevacizumab en particular, y de los antiangiogénicos en general, en el tratamiento de GNV,¹⁰ EMD,¹²⁻¹⁵ RDP^{9,16} y como adyuvante prequirúrgico.^{8,17,18}

Los pacientes que presentan RDNP leve a moderada tienen 6.2 veces menor riesgo de desarrollar EMD con respecto a los pacientes con RDNP muy severa, y 7.7 menos riesgo que los pacientes con RDP.¹³ En nuestro estudio, el 14.8% de los pacientes con RDNP leve o moderada tenían EMCS, mientras que el 18.4% de los pacientes con RDP tenían EMCS. Estos valores se elevan a 30.8% y 67.2% respectivamente, si inferimos que las máculas que no pudieron ser evaluadas tienen también EMCS.



► **Tabla 2.** Retinopatía diabética y edema macular diabético hallados en la muestra.

Clasificaciones				
Retinopatía Diabética				
	OD		OS	
Estadio	Fre-cuencia	Porcen-taje	Fre-cuencia	Porcen-taje
RDNP Leve	17	9.9	19	11.2
RDNP Moderada	35	20.3	37	21.8
RDNP Severa	25	14.5	17	10.0
RDP SCAR	8	4.7	13	7.6
RDP CCAR	26	15.1	20	11.8
RDP AV	50	29.1	55	32.4
Normal	8	4.1	7	4.1
Total	171*	100.0	171	100.0
Edema macular diabético				
	OD		OS	
Estadio	Fre-cuencia	Porcen-taje	Fre-cuencia	Porcen-taje
No	84	49.1	74	43.3
No se Observa	52	30.4	52	30.4
EMCS	35	20.5	45	26.3
Total	171*	100.0	171	100.0

OD: ojo derecho; OS: ojo izquierdo, RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa; CAR: características de alto riesgo; AV: avanzada; EMCS: edema macular clínicamente significativo.

*171 observaciones válidas de 174 ojos evaluados.

El GNV es una forma secundaria de glaucoma, debida en el 97% de los casos, a isquemia retinal secundaria a RD u oclusión de la vena central de la retina. Luego de la administración de antiangiogénicos se ha visto rápida regresión de neovasos del iris (con ausencia de fugas en la angiografía del mismo) y del ángulo iridocorneal, con la consecuente disminución de la PIO y resolución del HV.¹⁰ En nuestra muestra, se indicó bevacizumab debido a GNV en el 5.1% de los pacientes, los cuales tenían más de 10 años de DM. En nuestra búsqueda bibliográfica, no encontramos publicaciones con las razones por las cuales se indica bevacizumab en otros centros, por lo cual nos es difícil comparar nuestros resultados.

La RDP es un estadio de la RD que puede ser muy amenazante para la visión del paciente, pudiendo llevar a mayores complicaciones. Estudios han demostrado que el VEGF es un factor importante en la neovascularización ocular. Entre una a

► **Tabla 3.** Indicaciones de bevacizumab.

Indicación	Frecuencia	Porcentaje
PreQxOD	31	27.2
PreQxOS	26	22.8
EMCS OD	11	9.6
EMCS OS	10	8.8
EMCS OD-OS	13	11.4
GNV OD	1	0.9
GNV OS	4	3.5
RDP CCAR OD	13	11.4
RDP CCAR OS	5	4.4
Total	114*	100.0

PreQx: prequirúrgico; OD: ojo derecho; OS: ojo izquierdo; EMCS: edema macular clínicamente significativo; GNV: glaucoma neovascular; RDP: retinopatía diabética proliferativa; CAR: características de alto riesgo.

*Basado en 114 válidas de 117 ojos con indicación de bevacizumab.

tres semanas de la aplicación del antiangiogénico, se observó regresión total de los neovasos.⁹ En pacientes con RDP sin y con CAR, este tratamiento es útil para evitar la progresión a RDP avanzada y debe someterse a VPP. La rápida reperfusión también indica el efecto a corto plazo del bevacizumab y la necesidad de realizar tratamientos seriados o procedimientos adicionales (láser, crioterapia).¹⁶ En nuestro estudio encontramos que el 14.6% de los pacientes que requirieron bevacizumab, padecía RDP sin CAR y RDP con CAR (donde incluimos también pacientes con HV reciente o sin evidencia de tracciones).

Con respecto al uso de bevacizumab con adyuvante previo en VPP, se ha visto que es favorable su aplicación. Existen cambios hemodinámicos en la circulación retinal, como vasoconstricción y flujo disminuido en los neovasos, y el tejido retinal disminuye su grosor y se vuelve más resistente a las tracciones. Se reduce el tiempo quirúrgico, se facilita la remoción de membranas (se vuelven menos adherentes a la retina), se reduce la posibilidad de sangrados intraquirúrgicos, tener la botella alta, retinotomías iatrogénicas y el uso de endodiatermia. Se observó la regresión del componente vascular de las membranas fibrovasculares.⁸ Se ha demostrado la presencia de bevacizumab un día luego de la aplicación intravítreo del mismo, en coroides y retina interna, por lo que se supone

que, a pesar de la eliminación de la droga en la VPP, su acción se ve prolongada de todas maneras. Pareciera que tres a cinco días antes de la cirugía, o aún menos, es el tiempo ideal para generar el efecto antiangiogénico deseado en el paciente. La dosis recomendada para esta función es 1.25 mg. Se ha visto que 2.5 mg provee el mismo efecto antiangiogénico.¹⁷ En el estudio, al 48.5% de los pacientes con 10 o más años de DM se les indicó bevacizumab como prequirúrgico.

Limitaciones del estudio

A pesar que el diagnóstico de características como, por ejemplo, EM es básicamente con BMC, se debería haber realizado FAG y OCT a todos los pacientes del estudio, para disminuir la cantidad de falsos negativos. No se logró esto debido a los escasos recursos de los pacientes. A pesar que uno de los criterios de inclusión fue el segmento anterior claro, hubiera quizá interferido un poco en los hallazgos de la AVMC saber qué tipo de catarata tenían los pacientes, por más que ésta fuera incipiente. Hubiera sido interesante saber si el bevacizumab fue indicado junto a láser en los pacientes afectados, ya que hay estudios que hablan de la combinación de ambas estrategias.

Sugerencias

1. Es buena práctica citar a los pacientes diabéticos cada vez que sea necesario, sabiendo que la RD tiene posibilidades de avanzar si el paciente no se controla periódicamente y no está metabólicamente estable.
2. Se debería sugerir a los médicos clínicos que traten pacientes diabéticos, que comiencen antes con el tratamiento con insulina para controlar mejor al paciente.
3. Sería bueno realizar una jornada de perfeccionamiento en RD para los médicos clínicos del noreste mexicano, para explicarles lo grave de la complicación ocular.
4. Es necesario solicitar FAG y OCT a los pacientes diabéticos, al menos una vez por año, o menos en los pacientes que así lo requieran. Esto permitirá llevar un control más exacto de la RD y del EM, y en algunos casos se podrá realizar un tratamiento más temprano.

5. No catalogar al paciente por sus años de DM; se puede encontrar gran daño en pacientes diagnosticados recientemente.
6. Realizar fondo de ojos a todos los pacientes que se presenten en la consulta a control general; aunque no tengan síntomas ni sepan que son diabéticos, podremos tratar tempranamente a un paciente que de otra forma no sería alertado hasta luego de mucho tiempo.

Conclusión

Nuestro Servicio de Retina cuenta con un gran flujo de pacientes diabéticos con RD controlada y no controlada. Al 67.6% de los pacientes con 10 o más años de DM, se les indicó bevacizumab al momento de la consulta. Las indicaciones del mismo fueron similares a las que se pueden encontrar en los diferentes artículos de uso de bevacizumab en pacientes diabéticos (como adyuvante prequirúrgico, en EMCS, para RDP con CAR y en GNV). Consideramos nosotros al bevacizumab como un tratamiento muy importante en nuestro quehacer diario, y una gran ayuda para el paciente con RD el que, bajo estricto control metabólico, puede mejorar su calidad de vida.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Prado-Serrano A, Guido-Jiménez M, Camas-Benítez J. Prevalencia de retinopatía diabética en población mexicana. *Rev Mex Oftalmol* 2009;83(5):261-266.
2. The diabetes Control and Complications Study Research Group. The effect of intensive treatment of DM on the development and progression of long-term complications in insulin dependent DM mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
3. Guía clínica. Retinopatía diabética. Ministerio de Salud de Chile. Junio 2006.
4. Gonçalves-Escarião P, Faria-da Arantes T, Cavalcanti-Figueiroa Filho N, et al. Epidemiology and regional differences of diabetic retinopathy in Pernambuco, Brazil. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71(2):172-175.
5. López IM, Diez A, Velilla S, et al. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9(3):205-214.
6. Chew EY, Ferris FL III. Nonproliferative Diabetic Retinopathy. En: Ryan, S. *The Retina*. 4th ed. St Louis: Elservier Mosby; 2006. p. 1271-1282.
7. Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: the leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes* 2011;2(6):98-104.
8. Santana-Ribeiro JA, Messias A, Jorge R. Antiangiogenic drugs and advanced proliferative diabetic retinopathy. *Arq Bras Oftalmol* 2011;74(2):143-146.
9. El-Batarny AM. Intravitreal bevacizumab treatment for retinal neovascularization and vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2007;1(2):149-155.



10. Canut MI, Alvarez A, Nadal J, et al. Anterior segment changes following intravitreal bevacizumab injection for treatment of neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011;5: 715-719.
11. Consultado el 15 de Noviembre de 2012. http://ensanut.insp.mx/doctos/ENSANUT2012_PresentacionOficialCorta_09Nov2012.pdf.
12. Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary Intravitreal Bevacizumab (Avastin®) for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:743-750.
13. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54(1):1-32.
14. Zechmeister-Koss I, Huić, M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular edema: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2012;96:167-178.
15. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A Phase II Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860-1867.
16. Mason JO 3rd, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:685-688.
17. Zhao LQ, Zhu H, Zhao PQ, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1216-1222.
18. Arevalo JF, Sanchez JG, Lasave AF, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for Diabetic Retinopathy: The 2010 GLADAOF Lecture. *J Ophthalmol* 2011;2011:584238.