

## Resúmenes Epistemonikos de la evidencia

Medwave 2014 Dic;14(11):e6052 doi: 10.5867/medwave.2014.11.6052

# ¿El uso preoperatorio de bevacizumab reduce las complicaciones en pacientes con retinopatía diabética sometidos a vitrectomía?

Does preoperative intravitreal bevacizumab reduce complications of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy?

**Autores:** Daniela Véliz<sup>(1)</sup>, Gabriel Rada<sup>(1,2,3,4,5)</sup>

**Filiación:**

<sup>(1)</sup>Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

<sup>(2)</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

<sup>(3)</sup>GRADE working group

<sup>(4)</sup>The Cochrane Collaboration

<sup>(5)</sup>Fundación Epistemonikos

**Citación:** Véliz D, Rada G. Does preoperative intravitreal bevacizumab reduce complications of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy?. *Medwave* 2014 Dic;14(11):e6052 doi: 10.5867/medwave.2014.11.6052

**Fecha de publicación:** 12/12/2014

**E-mail:** [radagabriel@epistemonikos.org](mailto:radagabriel@epistemonikos.org)

## Resumen

La retinopatía diabética proliferativa conlleva un alto riesgo de ceguera si no es tratada de manera oportuna. El tratamiento muchas veces incluye la vitrectomía. El bevacizumab, un anti-factor de crecimiento endotelial vascular, podría disminuir las complicaciones intraoperatorias. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 20 bases de datos, identificamos tres revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 9 estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que bevacizumab probablemente disminuye el tiempo y el sangrado intraoperatorio, pero existe incertidumbre sobre su efecto sobre la agudeza visual y podría aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares

## Abstract

Proliferative diabetic retinopathy carries a high risk of blindness if it is not timely treated. The treatment many times includes vitrectomy. Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor, may decrease intraoperative complications. Searching in Epistemonikos database, which is maintained by screening 20 databases, we identified three systematic reviews including 9 randomized trials. We combined the evidence using meta-analysis and generated a summary of findings table following the GRADE approach. We concluded that bevacizumab probably decreases time and intraoperative bleeding, but there is uncertainty regarding its effects on visual acuity, and it might increase the risk of cardiovascular events

## Problema

La retinopatía diabética proliferativa, neovascularización y proliferación fibrosa llevan a la ceguera si no son tratadas apropiadamente. Los pacientes con esta condición pueden presentar hemorragia vítrea, desprendimiento de retina traccional o proliferación fibrovascular extensa, condiciones que requieren vitrectomía como parte de su tratamiento.

La vitrectomía es un procedimiento que se realiza de rutina en pabellones oftalmológicos y que presenta ciertas complicaciones, dentro de las que destacan el sangrado intraoperatorio ya que disminuye la visibilidad durante el procedimiento y por lo tanto lo dificultan, con posibles consecuencias sobre la visión del paciente.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular. Sus propiedades antiangiogénicas podrían ser útiles en pacientes con neovascularización activa que se someten a este procedimiento.

## Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 20 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

### Mensajes clave

- La inyección intravítrea de bevacizumab probablemente disminuye el tiempo operatorio y podría disminuir la incidencia de sangrado intraoperatorio.
- No existe claridad sobre si bevacizumab mejora la agudeza visual a los tres meses porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Bevacizumab podría aumentar los efectos adversos cardiovasculares.

## Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo).</p>	<p>Encontramos tres revisiones sistemáticas [1],[2],[3], que incluyen nueve estudios controlados aleatorizados [4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12] y dos estudios no aleatorizados [13],[14]. La información en esta tabla hace referencia a los estudios aleatorizados.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios.</p>	<p>Los estudios incluyeron pacientes sin distinción por sexo ni grupo etario, entre 21 y 76 años. Todos los estudios incluyeron pacientes con indicación de vitrectomía parsplana por complicaciones de retinopatía diabética proliferativa. En los estudios aleatorizados se incluyeron 414 pacientes, todos ellos adultos.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios.</p>	<p>Se usó bevacizumab intravítreo en distintos protocolos de administración. Las dosis en su mayoría fueron de 1,25 mg en 0,05 ml. Sólo un estudio utilizó 2,5 mg en una inyección [11]. La temporalidad de la intervención previa a la cirugía fue 1, 2, 3, 5, 7, 14, o 20 días. Un estudio realizó la intervención al momento de ésta [5]. Se realizó vitrectomía sin administración de ningún tipo de inyección previa como control.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron.</p>	<p>Desenlaces intraoperatorios: sangrado intraoperatorio, frecuencia de uso de endodiatermia, desgarros de retina iatrogénicos, tiempo quirúrgico medio. Desenlaces postoperatorios: mejor agudeza visual corregida, hemorragia vítrea recurrente, tiempo de reabsorción de hemorragia, aumento de presión intraocular precoz y tardía, desprendimiento de retina, nueva vitrectomía. Efectos adversos sistémicos.</p>

### Resumen de los resultados

La información sobre los beneficios de bevacizumab está basada en nueve estudios aleatorizados que incluyen 414 pacientes. Cinco estudios reportaron hemorragia intraoperatoria [4],[7],[8],[10],[12], cinco tiempo operatorio [7],[8],[10],[11],[12] y cinco agudeza visual corregida [5],[7],[8],[10],[11]. La información sobre los efectos adversos proviene de un estudio identificado en una revisión sistemática evaluando los efectos sistémicos a largo plazo de bevacizumab [15]

- La inyección intravítrea de bevacizumab probablemente disminuye el tiempo operatorio y podría disminuir la incidencia de sangrado intraoperatorio.
- No existe claridad sobre si bevacizumab mejora la agudeza visual a los tres meses porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Bevacizumab podría aumentar los efectos adversos cardiovasculares.

Inyección intravítrea de bevacizumab previo a la vitrectomía por retinopatía diabética				
<b>Pacientes</b>		Retinopatía diabética con requerimiento de vitrectomía		
<b>Intervención</b>		Bevacizumab intravítreo		
<b>Comparación</b>		Placebo o no tratamiento		
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN Bevacizumab	CON Bevacizumab		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Hemorragia intraoperatoria	777 por 1000	443 por 1000	RR 0,57 (0,36 a 0,88)	⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja
	Diferencia: 334 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 93 menos a 497 más)			
Tiempo operatorio	Tiempo promedio fue de 91 minutos	Tiempo promedio fue de 64 minutos	MD -26,97 (-32,89 a -21,06)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada
	Diferencia: 27 minutos menos (Margen de error: 21 a 33 menos)			
Mejor agudeza visual corregida (> a 3 meses)	Agudeza promedio fue de 1,2 LogMAR**	Agudeza promedio fue de 0,84 LogMAR	MD -0,36 (-0,84 a 0,13)	⊕○○○ <sup>1,2,3</sup> Muy baja
	Diferencia: 0,35 LogMar menos (Margen de error: 0,84 menos a 0,13 más)			
Efectos adversos cardiovasculares	10 por 1000 ***	22 por 1000	RR 2,2 (0,11 a 44,3)	⊕⊕○○ <sup>3,4</sup> Baja
	Diferencia: 22 pacientes más por 1000 (Margen de error: 9 menos a 433 más)			

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.  
 RR: Riesgo relativo.  
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página).

\*Los riesgos SIN bevacizumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo con bevacizumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).  
 \*\*Logaritmo del ángulo mínimo de resolución.  
 \*\*\* Los riesgos SIN bevacizumab están basados en un riesgo cardiovascular de 0,1% al año.

<sup>1</sup>Todos los estudios tienen limitaciones (riesgo de sesgo) importantes.  
<sup>2</sup> Los resultados son inconsistentes. Algunos estudios no mostraron ningún efecto sobre este desenlace.  
<sup>3</sup>El margen de error de los estudios incluye tanto un beneficio importante como un mayor riesgo.  
<sup>4</sup>Si bien el estudio evalúa una población distinta (edema macular relacionado a la edad neovascular) no se disminuyó la calificación de certeza en base a este factor, dado que es improbable que esta diferencia condicione un efecto diferente de bevacizumab sobre este desenlace.

### Matriz de Preoperative bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy

---

## Otras consideraciones para la toma de decisión

---

### A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

---

- Debido a que los estudios evalúan pacientes con retinopatía diabética proliferativa sometidos a vitrectomía por presentar distintas complicaciones de esta condición, esta evidencia se podría aplicar a prácticamente todas las personas con complicaciones de retinopatía diabética.
- El análisis por subgrupo realizado por la revisión más reciente y más completa no mostró diferencias en ningún subgrupo evaluado (diferentes tiempos de implementación del tratamiento y diferentes dosis), aunque la certeza de esta evidencia es muy baja [2].

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

---

- Las principales guías consideran los sangrados intraoperatorios y el tiempo quirúrgico como desenlaces críticos para la toma de decisión, los cuales han sido incluidos en este resumen [16],[17].
- La evidencia sobre cómo valoran los pacientes los distintos desenlaces en la retinopatía diabética muestra que sin lugar a dudas la agudeza visual es el de mayor importancia [18],[19].
- Es importante destacar que los estudios que evalúan la eficacia de bevacizumab en esta población no son capaces de detectar los eventos cardiovasculares, que constituyen un desenlace importante.

### Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

---

- Una limitación para realizar un balance riesgo/beneficio es la incertidumbre con respecto a la agudeza visual y los efectos adversos cardiovasculares, que son desenlaces de la mayor importancia para el paciente.
- Debido a que el beneficio sobre agudeza visual es incierto, y a que existen potenciales riesgos, la utilización de bevacizumab sólo en el contexto de un estudio clínico parece lo más justificado.

### Qué piensan los pacientes y sus tratantes

---

- Debido a la gran importancia que atribuyen los pacientes a la agudeza visual, en escenarios en que no existan limitaciones de recursos, algunos pacientes podrían inclinarse por la utilización de una terapia no probada, a pesar de sus efectos adversos potenciales y costos.
- Los tratantes pueden verse inclinados a utilizar esta opción por sus efectos en desenlaces intraoperatorios como el sangrado y el tiempo operatorio.
- Es particularmente relevante informar al paciente sobre la certeza de la evidencia para los desenlaces agudeza visual y eventos cardiovasculares.

### Consideraciones de recursos

---

- En la actualidad el bevacizumab es un medicamento de elevado costo.
- Debido a la incertidumbre sobre los beneficios y riesgos, no es posible realizar un análisis sobre costo/beneficio.
- En contextos en que existen limitaciones de recursos, la utilización de bevacizumab no parece apropiada.

### Diferencias entre este resumen y otras fuentes

---

- Los mensajes clave de nuestro resumen son parcialmente concordantes con las conclusiones de las revisiones sistemáticas individuales identificadas, dado que estas obtienen resultados similares pero enfatizan los desenlaces intraoperatorios en sus conclusiones [1],[2],[3].
- Los mensajes clave de nuestro resumen son discordantes con las principales guías de práctica clínica identificadas [16],[17], las cuales recomiendan su uso. El grueso de la evidencia resumida en este artículo no estaba disponible cuando se elaboraron estas guías.

### ¿Puede que cambie esta información en el futuro?

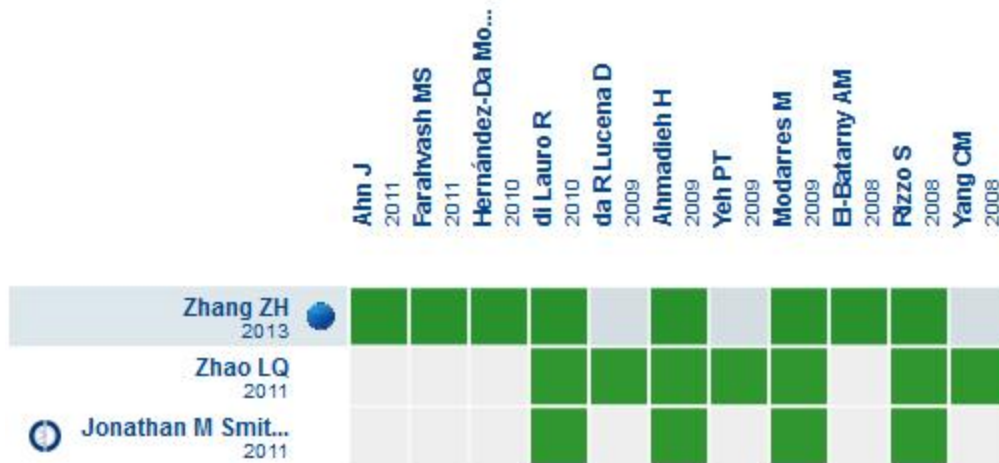
---

- Existe una muy alta probabilidad que lo que sabemos sobre bevacizumab previo a una vitrectomía por retinopatía diabética cambie en el futuro si aparece nueva evidencia, especialmente en lo relacionado a su efecto sobre la agudeza visual. La información sobre sus efectos sistémicos, especialmente cardiovasculares, también tiene una alta probabilidad de cambiar.
  - Existen estudios en curso evaluando esta pregunta, algunos recientemente completados [20].
-



### Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada). El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta. Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

### Matriz de evidencia.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva: [Preoperative bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy](#)

#### Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)\*



**Alta:** La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.



**Moderada:** La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.



**Baja:** La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.



**Muy baja:** La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

\* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

## Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos ([www.epistemonikos.org](http://www.epistemonikos.org)).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

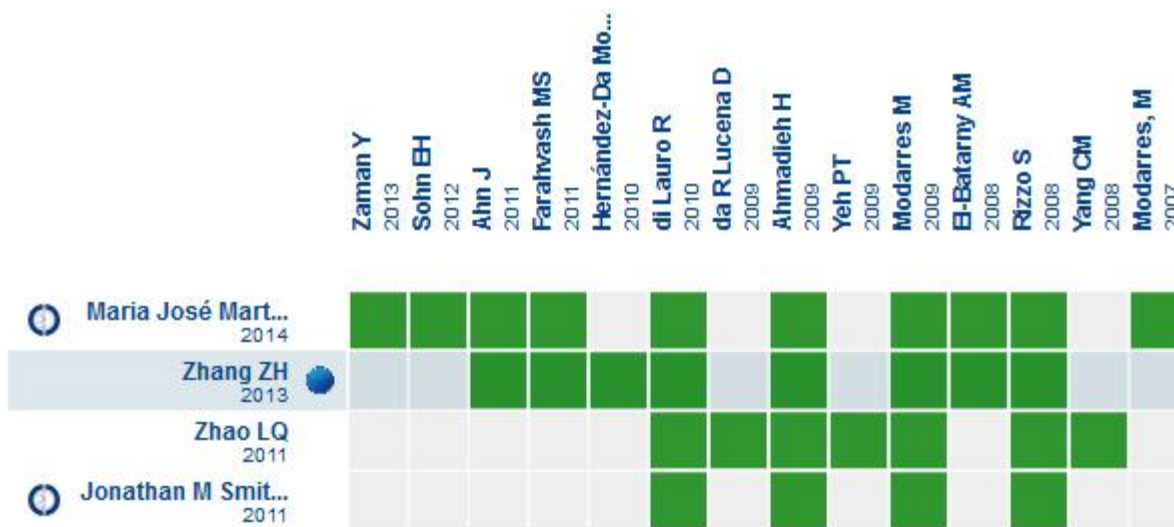
### Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de conflictos de intereses del ICMJE, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del artículo, y no tener conflictos de intereses asociados a la materia del mismo. Los formularios pueden ser solicitados al autor responsable o a la dirección editorial de la *Revista*.

## Primera actualización 15/12/2014

### Autor: Gabriel Rada

Posterior a la finalización del resumen Epistemonikos apareció una nueva revisión sistemática que responde a nuestra pregunta [21]. Como se puede observar en la [matriz de evidencia actualizada](#), esta revisión incluyó dos estudios que no aparecían en las revisiones sistemáticas previas [22],[23].



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las columnas muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Solo uno de los estudios aporta datos a los desenlaces definidos como críticos para la toma de decisión en nuestro resumen [22]. Al incorporar estos nuevos datos al metanálisis de mejor agudeza visual corregida (> a 3 meses) la diferencia promedio cambia de -0,38 (IC 95%: -0,77 a 0,02) a -0,36 (IC 95% -0,84 a 0,13).

Este cambio no lleva a ninguna modificación en la certeza de la evidencia, los mensajes clave, ni en las consideraciones para la toma de decisión presentadas en el resumen

## Referencias

1. Jonathan MS, David HWS. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 2011(5):CD008214. | [Link](#) |
2. Zhang ZH, Liu HY, Hernandez-Da Mota SE, Romano MR, Falavarjani KG, Ahmadi H, et al. Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jul;156(1):106-115.e2. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Zhao LQ, Zhu H, Zhao PQ, Hu YQ. 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 Sep;95(9):1216-22. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Ahmadi H, Shoeibi N, Entezari M, Monshizadeh R. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2009 Oct;116(10):1943-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Ahn J, Woo SJ, Chung H, Park KH. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2011 Nov;118(11):2218-26. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. da R Lucena D, Ribeiro JA, Costa RA, Barbosa JC, Scott IU, de Figueiredo-Pontes LL, et al. Intraoperative bleeding during vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment with versus without preoperative intravitreal bevacizumab (IBeTra study). *Br J Ophthalmol*. 2009 May;93(5):688-91. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. di Lauro R, De Ruggiero P, di Lauro R, di Lauro MT, Romano MR. Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Jun;248(6):785-91. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. El-Batarny AM. Intravitreal bevacizumab as an adjunctive therapy before diabetic vitrectomy. *Clin Ophthalmol*. 2008 Dec;2(4):709-16. | [PubMed](#) |
9. Farahvash MS1, Majidi AR, Roohipoor R, Ghassemi F. Preoperative injection of intravitreal bevacizumab in dense diabetic vitreous hemorrhage. *Retina*. 2011 Jul-Aug;31(7):1254-60. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Hernández-Da Mota SE, Nuñez-Solorio SM. Experience with intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct in 23-G vitrectomy for advanced proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2010 Nov-Dec;20(6):1047-52. | [PubMed](#) |
11. Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG, Naseripour M, Hashemi M, Parvaresh MM. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Sep-Oct;19(5):848-52. | [PubMed](#) |
12. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E, Vento A, Miniaci S, Williams G. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Jun;246(6):837-42. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Yang CM, Yeh PT, Yang CH, Chen MS. Bevacizumab pretreatment and long-acting gas infusion on vitreous clear-up after diabetic vitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 2008 Aug;146(2):211-217. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Yeh PT, Yang CM, Lin YC, Chen MS, Yang CH. Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy. *Retina*. 2009 Jun;29(6):768-74. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Thulliez M, Angoulvant D, Le Lez ML, Jonville-Bera AP, Pisella PJ, Gueyffier F, et al. Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Nov 1;132(11):1317-26. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Pareja-Ríos A, Serrano-García MA, Marrero-Saavedra MD, Abrales-López VM, Reyes-Rodríguez MA, Cabrera-López F, et al. [Guidelines of clinical practice of the SERV (Spanish Retina and Vitreous Society): management of ocular complications of diabetes. Diabetic retinopathy and macular oedema]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009 Sep;84(9):429-50. | [PubMed](#) | [Link](#) |
17. Canadian Ophthalmological Society Diabetic Retinopathy Clinical Practice Guideline Expert Committee, Hooper P, Boucher MC, Cruess A, Dawson KG, Delpero W, et al. Canadian Ophthalmological Society Evidence-based Clinical Practice Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy - executive summary. *Can J Ophthalmol*. 2012 Apr;47(2):91-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Szabo SM, Beusterien KM, Pleil AM, Wirostko B, Potter MJ, Tildesley H, et al. Patient preferences for diabetic retinopathy health States. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jul;51(7):3387-94. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Wirostko B1, Beusterien K, Grinspan J, Ciulla T, Gonder J, Barsdorf A, et al. Patient preferences in the treatment of diabetic retinopathy. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:229-37. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Manabe A. Prospective randomized controlled study of intravitreal injection of bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy. 2013. [clinicaltrials.gov](#) [on line]. | [Link](#) |
21. Martínez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Pijoán JI, Buil-Calvo JA, Cordero JA, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov;11:CD008721. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Sohn EH, He S, Kim LA, Salehi-Had H, Javaheri M, Spee C, et al. Angiofibrotic response to vascular endothelial growth factor inhibition in diabetic retinal detachment: report no. 1. *Arch Ophthalmol*. 2012 Sep;130(9):1127-34. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. Zaman Y, Rehman AU, Memon AF. Intravitreal Avastin as an adjunct in patients with proliferative diabetic retinopathy undergoing pars plana vitrectomy. *Pak J Med Sci*. 2013 Apr;29(2):590-2. | [PubMed](#) | [Link](#) |



**Correspondencia a:**  
Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Lira 63,  
Santiago Centro  
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.