

RECOMENDACIÓN 05

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica Retinopatía Diabética - 2017

PREGUNTA 5.- BEVACIZUMAB VERSUS FOTOCOAGULACIÓN LÁSER FOCAL O GRILLA PARA EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Pregunta solicitada: En pacientes diabéticos con edema macular clínicamente significativo difuso, ¿Se deben inyectar antiangiogénicos intravítreos en forma mensual por 4 meses, luego de la semana 16 retratar en forma mensual sólo según criterio de retratamiento del DRCR, en comparación a realizar grilla macular laser?

BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Retinopatía diabética”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE). Por lo tanto, al momento de definir la pregunta, la evidencia ya se encontraba clasificada según intervenciones que comparadas.

SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Retinopatía diabética

Edema macular diabético

INTERVENCIÓN

Antiangiogénicos intravítreos

COMPARACIÓN

Fotocoagulación láser focal o grilla

DESENLACE (OUTCOME)

Ganancia de 3+ líneas de agudeza visual a 1 año, cambio promedio en agudeza visual a 1 año

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 7 revisiones sistemáticas [1-7] que incluyen 24 ensayos aleatorizados pertinentes a la pregunta de interés [8-31].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	7 [1-7]
Estudios primarios	24 ensayos aleatorizados [8-31]

Ver resultados de "[Link a la pregunta en LOVE](#)" en plataforma L·OVE

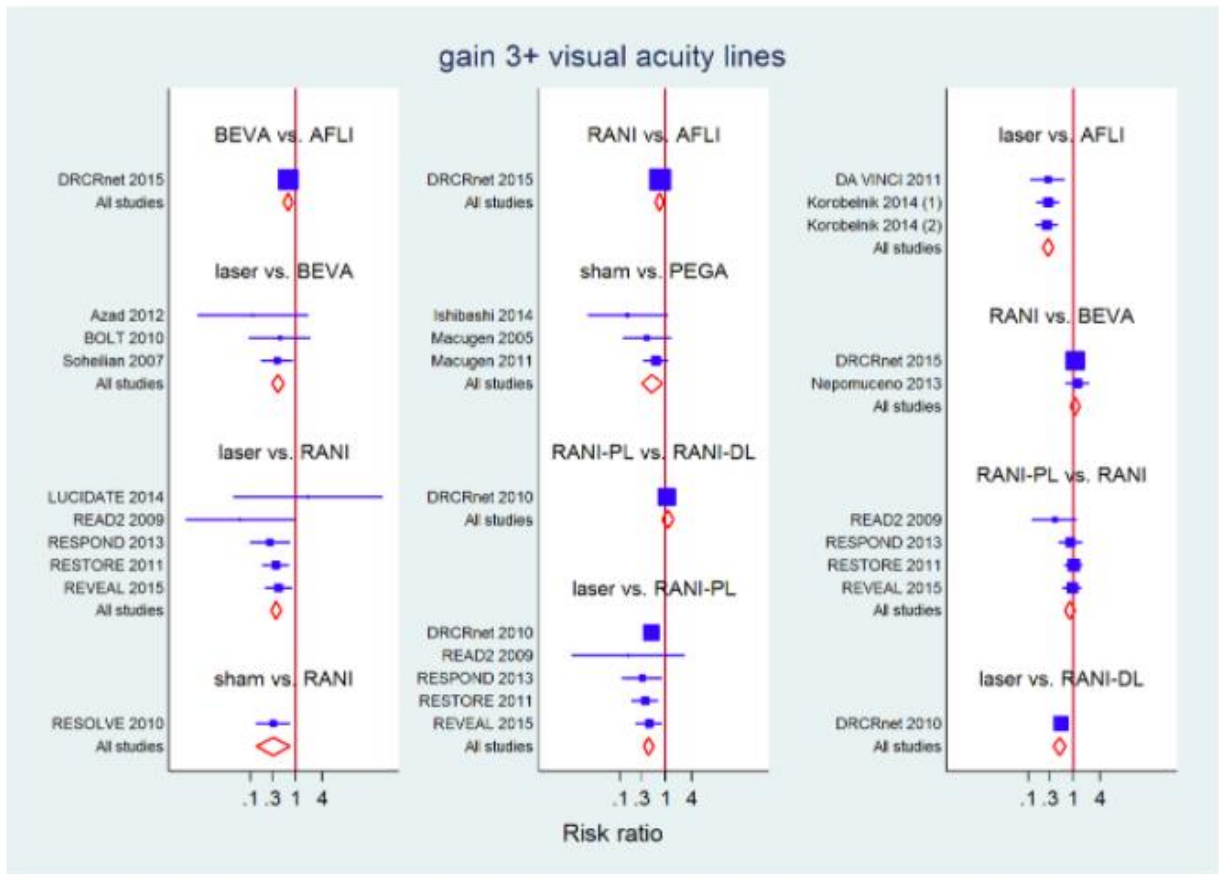
Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle de las revisiones sistemáticas y estudios evaluados en: [Antiangiogénicos versus fotocoagulación con láser para el edema macular diabético](#). Si bien ninguna revisión incluyó todos los estudios primarios relevantes, una de ellas incluye una proporción sustantiva [7], y provee razones de exclusión justificadas para todos los ensayos no incluidos (un estudio consideraba un periodo de seguimiento corto [Faghihi 2008], otro utilizaba una dosis inadecuada de antiangiogénico [Solaiman 2010], y otro sólo fue reportado en un congreso, con datos insuficientes [NCT00997191 (IBeTA)]). Por este motivo, se utilizaron los estimadores del efecto entregados por esta revisión para la confección de la tabla de resumen de resultados.

Es importante constatar que se trata de una revisión que utiliza la técnica de metanálisis en red (*network meta-analysis*), por lo que no todos los estudios evalúan directamente la comparación de interés. Sin embargo, la evidencia indirecta entrega una mayor certeza que el solo análisis de la evidencia directa, por lo que es adecuado presentar los estimadores del efecto proveniente de este tipo de metanálisis. Por otra parte, considerando que la conclusión de la revisión es que la eficacia comparativa difiere entre los distintos antiangiogénicos, se presentan tablas por separado para cada antiangiogénico.

Metanálisis

Ganancia de 3+ líneas de agudeza visual a 1 año



Cambio promedio en agudeza visual a 1 año

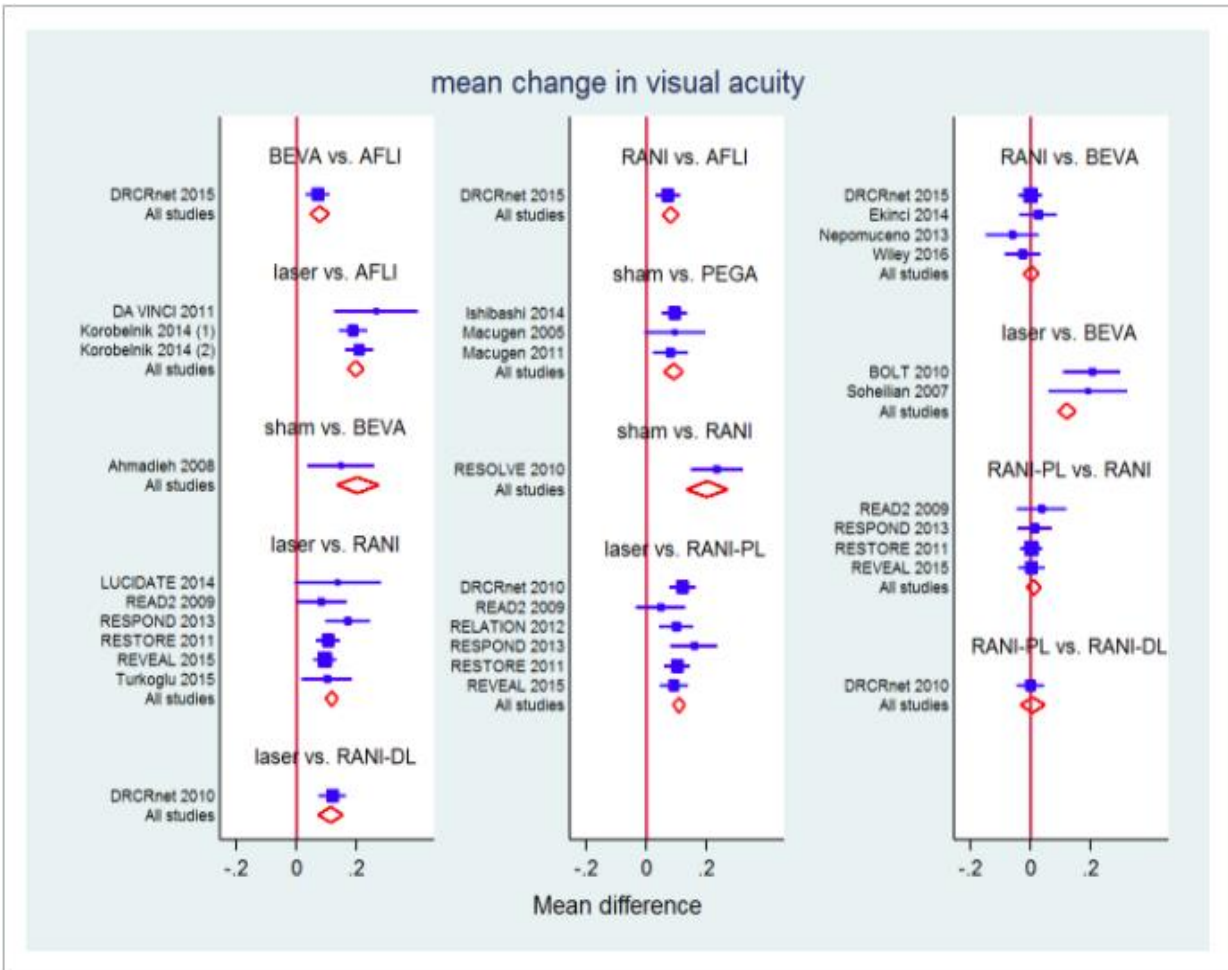


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

BEVACIZUMAB VERSUS FOTOCOAGULACIÓN LÁSER PARA EDEMA MACULAR DIABÉTICO						
Pacientes	Edema macular diabético					
Intervención	Bevacizumab					
Comparación	Fotocoagulación láser					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON láser	CON bevacizumab	Diferencia (IC 95%)		
Ganancia de 3+ líneas de agudeza visual a 1 año	RR 2,47 (1,81 a 3,37) (24 ensayos/4031 pacientes) [8-31]	100 por 1000	247 por 1000	Diferencia: 147 pacientes más por 1000 (81 a 237 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Bevacizumab es más efectivo que la fotocoagulación con láser en lograr una ganancia de 3+ líneas de agudeza visual
Cambio promedio en agudeza visual a 1 año	-- (24 ensayos/4489 pacientes) [8-31]	-0,01 unidades logMAR mejor	-0,13 unidades logMAR mejor	DM: -0,12 unidades logMAR menor (-0,15 a -0,09)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Bevacizumab es probablemente más efectivo que la fotocoagulación con láser en incrementar la agudeza visual.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

DM: Diferencia de medias.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON láser** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON bevacizumab** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por inconsistencia entre los distintos ensayos.

Fecha de elaboración de la tabla: 08/12/2017

Referencias

1. Abouammoh MA. Ranibizumab injection for diabetic macular edema: meta-analysis of systemic safety and systematic review. Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie. 2013;48(4):317-23.
2. Anothaisintawee T, Leelahavarong P, Ratanapakorn T, Teerawattananon Y. The use of comparative effectiveness research to inform policy decisions on the inclusion of bevacizumab for the treatment of macular diseases in Thailand's pharmaceutical benefit package. ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR. 2012;4(1):361-74.
3. Karim R, Tang B. Use of anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema. Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2010;4:493-517.
4. Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K, Worthy G, Muston D, Do DV. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). BMC ophthalmology. 2015;15(1):52.
5. Liu XD, Zhou XD, Wang Z, Shen HJ. Comparison of intravitreal bevacizumab with macular photocoagulation for treatment of diabetic macular edema: a systemic review and Meta-analysis. International journal of ophthalmology. 2014;7(6):1048-55.
6. Régnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. PloS one. 2014;9(7):e102309.

7. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;6:CD007419.
8. Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, Bijanzadeh B, Tabatabaei A, Azarmina M, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008;246(4):483-9.
9. Azad R, Sain S, Sharma YR, Mahajan D. Comparison of intravitreal bevacizumab, intravitreal triamcinolone acetonide, and macular grid augmentation in refractory diffuse diabetic macular edema: A prospective, randomized study. *Oman Journal of Ophthalmology* 2012; Vol. 5, issue 3:166-70.
10. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117(6):1078-86.
11. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(8):1658-65.
12. Anonymous. Erratum: Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: Randomized clinical trial (*JAMA Ophthalmology* (2013) 131:10 (1339-1347) DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4592). *JAMA Ophthalmology* 2013;131(12):1652.
13. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *New England Journal of Medicine* 2015;372(13):1193-203.
14. Ekinci M, Ceylan E, Cakici O, Tanyildiz B, Olcaysu O, Cagatay HH. Treatment of macular edema in diabetic retinopathy: Comparison of the efficacy of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *Expert Review of Ophthalmology* 2014;9(2):139-43.
15. Ishibashi T, Yuzawa M, Yoshimura N, Ohji M, Ishida S, Isogawa N, et al. Japan phase 3 study of pegaptanib sodium in patients with diabetic macular edema. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2014;118(9):773-82.
16. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(11):2247-54.
17. Lopez-Galvez MI, Arias L, Roura M. Efficacy and safety profile of ranibizumab versus laser photocoagulation in patients with diabetic macular edema. Re-Des Study. *Ophthalmologica* 2014;232:115
18. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *American Journal of Ophthalmology* 2014; Vol. 157, issue 5:960-70.
19. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112(10):1747-57.
20. Loftus JV, Sultan MB, Pleil AM, Macugen 1013 Study Group. Changes in vision and health-related quality of life in patients with diabetic macular edema treated with pegaptanib sodium or sham. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2011;52(10):7498-505

21. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, Peroni R, Cardillo JA, Siqueira RC, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology* 2013;156(3):502-10.
22. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmology* 2013;131(2):139-45.
23. CRFB002DD13. A 12-month, two-armed, randomized, double-masked, multicenter, phase IIIb study assessing the efficacy and safety of laser photocoagulation as adjunctive to ranibizumab intravitreal injections vs. laser photocoagulation monotherapy in patients with visual impairment due to diabetic macular edema followed by a 12 month follow up period. Novartis clinical trial results database www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=CRFB002DD13&rank=1 (accessed 2 June 2014).
24. CRFB002D2201. A randomized, double-masked, multicenter, phase II study assessing the safety and efficacy of two concentrations of ranibizumab (intravitreal injections) compared with non-treatment control for the treatment of diabetic macular edema with center involvement. Novartis clinical trial results database www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=CRFB002D2201&rank=1 (accessed 2 June 2014).
25. Berger A, Sheidow T, Li R, Rehel B, De Takacs F, Courseau AS. A Canadian 12-month, phase IIIb study of ranibizumab combination or monotherapy in visual impairment due to diabetic macular edema: Preliminary analysis ("RESPOND"). 16th Annual Canadian Diabetes Association/Canadian Society of Endocrinology and Metabolism Professional Conference and Annual Meetings; 2013 Oct 17-19; Montreal. 2013.
26. Anonymous. Erratum: Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: Three year randomized trial results (*Ophthalmology* 2012;119:2312-8). *Ophthalmology* 2014;121(3):805
27. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TY, Lee FL, Lee WK, et al. The REVEAL Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in asian patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2015;122(7):1402-15.
28. Bressler NM, Varma R, Suñer IJ, Dolan CM, Ward J, Ehrlich JS, et al. Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: results from RIDE and RISE. *Ophthalmology* 2014;121(12):2461-72.
29. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, Yaseri M, Peyman GA. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina* 2012;32(2):314-21.
30. Turkoglu EB, Celik E, Aksoy N, Bursalı O, Ucak T, Alagoz G. Changes in vision related quality of life in patients with diabetic macular edema: ranibizumab or laser treatment?. *Journal of Diabetes and its Complications* 2015;29(4):540-3.
31. Wiley HE, Thompson DJ, Bailey C, Chew EY, Cukras CA, Jaffe GJ, et al. A crossover design for comparative efficacy: a 36-week randomized trial of bevacizumab and ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2016;123(4):841-9.