

Centro UC
Evidencias



INFORME DE SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES
Guía de Práctica Clínica Retinopatía Diabética- 2017

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| MÉTODOS..... | 3 |
| Formato de la Tabla SoF..... | 4 |
| RESULTADOS | 5 |
| Pregunta 1 - Panfotocoagulación más antiangiogénicos versus panfotocoagulación en retinopatía proliferativa..... | 5 |
| Pregunta 2 - Fenofibrato en retinopatía diabética | 9 |
| Pregunta 3.- Panfotocoagulación precoz versus tardío (cuando progrese) para retinopatía diabética no proliferativa..... | 12 |
| Pregunta 4.- Tomografía de coherencia óptica para detectar edema macular clínicamente significativo en pacientes con retinopatía diabética | 16 |
| Pregunta 5.- Bevacizumab versus fotocoagulación láser focal o grilla para edema macular diabético. | 21 |

INTRODUCCIÓN

La síntesis de evidencia constituye una etapa fundamental dentro del desarrollo de una guía de práctica clínica. Tanto la realización de metanálisis como la elaboración de tablas *Summary of Findings* (Resumen de resultados) con el método Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) requieren de profesionales con experticia en estadística y epidemiología clínica y transferencia del conocimiento.

A solicitud del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), el Centro de Evidencia UC (CEUC) llevó a cabo el análisis de la evidencia científica recopilada a través de la plataforma Living Overview of the Evidence de Epistemonikos (https://love.epistemonikos.org/#/diseases/diabetic_retinopathy/about), para proceder a su síntesis y luego a la elaboración de tablas Summary of Findings Tables con el método GRADE.

Se recibió un total de 5 preguntas, las cuales fueron entregadas por parte del MINSAL, provenientes del trabajo previo entre el equipo metodológico y de expertos temáticos convocados con dicho propósito.

MÉTODOS

La elaboración de las tablas de evidencia se genera de forma estandarizada y replicable siguiendo la siguiente secuencia.

- 1- **Análisis de preguntas y obtención de texto completo de artículos incluidos:** Se analizaron las preguntas y se realizaron sugerencias de mejoras que fuesen pertinentes en aras de resguardar la calidad del proceso. Se revisaron todos los estudios primarios identificados en la búsqueda (aleatorizados si es que estos son suficientes) y se obtuvieron los textos completos de los artículos relevantes para realizar la síntesis de evidencia.
- 2- **Extracción de datos.** Para este proceso se utilizó una planilla estándar adecuada para este proyecto específico. Los datos se extrajeron de dos fuentes diferentes (por duplicado), como resguardo para la minimización de errores y sesgo:
 - a. *Extracción desde revisiones sistemáticas:* Se extrajeron los datos directamente desde lo las revisiones sistemáticas que reporten haber encontrado y analizado en los estudios primarios. Por ejemplo, desenlaces, riesgo de sesgo de los estudios primarios y datos necesarios para reconstruir un metanálisis. Estos datos se procesaron a través del programa RevMan.
 - b. *Se extrajo la misma información directamente desde los estudios primarios.*En caso de encontrarse discrepancias de los datos, estas fueron resueltas a través de un análisis de la situación y acuerdo entre a lo menos dos miembros del equipo del proyecto.
- 3- **Evaluación del riesgo de sesgo de estudios incluidos.** La evaluación del riesgo de sesgo se realizó en duplicado:
 - a. Analizando las evaluaciones de riesgo de sesgo descritas por las revisiones sistemáticas.

- b. Evaluando directamente a través de una metodología estandarizada, validada y reproducible el riesgo de sesgo de cada estudio primario incluido.

Los detalles de estas evaluaciones se consignaron en plantilla específica para ese propósito.

- 4- **Metanálisis.** Cada vez que fuese factible se generó un metanálisis con la información extraída de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas. Éste se confeccionó a través de un procedimiento estándar y validado, utilizando el software RevMan.
- 5- **Tabla resumen de evidencia (Summary of findings - SoF).** Se construyó una tabla de resumen con los principales resultados de la revisión de la evidencia para cada pregunta definida. Esta tabla se elaboró de acuerdo a los requerimientos del MINSAL, es decir, utilizando como base la metodología GRADE.
Se adjuntó un formato sugerido, basado en los últimos artículos del método GRADE y evaluación de experiencia de usuarios. El MINSAL tomó la decisión final de qué formato seleccionar.
Las tablas SoF fueron desarrolladas por el equipo de CEUC y cada una de ellas fue verificada por un investigador senior con vasta experiencia en el desarrollo de estos instrumentos. Todos los cálculos matemático-estadísticos serán realizados a través de los programas RevMan y GRADE.
- 6- **Tabla GRADE a formato GDT GRADE pro.** Una vez terminadas las tablas de evidencia GRADE en el formato definido en el paso previo, se generará su equivalente en el software GDT GRADE pro, manteniendo todos los datos destacados por el solicitante.

FORMATO DE LA TABLA SoF

La tabla se desarrolló en español y con siguiente formato:

- Primera columna: Desenlaces.
- Segunda columna: Efecto relativo y su intervalo de confianza 95%, número de participantes y número de estudios.
- Tercera columna: Efecto absoluto esperado en el grupo SIN la intervención expresado como frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Cuarta columna: Efecto absoluto esperado en el grupo CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Quinta columna: Diferencia absoluta esperada entre el grupo SIN y CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos más su correspondiente intervalo de confianza 95%.
- Sexta columna: evaluación de la certeza de la evidencia siguiendo el método GRADE.
- Séptima columna: mensaje clave respecto del efecto de la intervención.

Si la certeza de la evidencia es distinta de ALTA, se incluyó una nota al pie de la tabla explicando claramente el criterio que se usó para disminuirla.

RESULTADOS

PREGUNTA 1 - PANFOTOCOAGULACIÓN MÁS ANTIANGIOGÉNICOS VERSUS PANFOTOCOAGULACIÓN EN RETINOPATÍA PROLIFERATIVA

Pregunta solicitada: En pacientes con retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo, ¿Se debe realizar panfotocoagulación retinal más antiangiogénicos, en lugar de realizar una panfotocoagulación retinal?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

INTERVENCIÓN

Anti-VEGF + Panfotocoagulación (PFC).

COMPARACIÓN

Panfotocoagulación (PFC).

DESENLACE (OUTCOME)

Agudeza visual, regresión de la retinopatía diabética proliferativa, presencia de hemorragia vítrea o preretinal, efectos adversos (desprendimiento retina, hipertensión arterial, glaucoma neovascular, accidente cerebrovascular y endoftalmitis).

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron 2 revisiones sistemáticas [1-2] que incluyen 6 estudios [3-8], realizados entre los años 2008 a 2013, todos los cuales corresponden a ensayos controlados aleatorizados.

Tabla resumen de la evidencia identificada

| | |
|----------------------|---------|
| Revisión Sistemática | 2 [1-2] |
| Estudios primarios | 6 [3-8] |

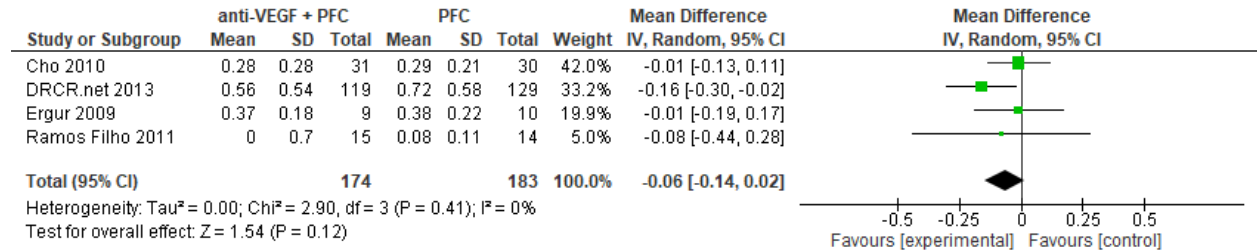
Ver resultados de "[Link a la pregunta en LOVE](#)" en plataforma L-OVE

Estimador del efecto

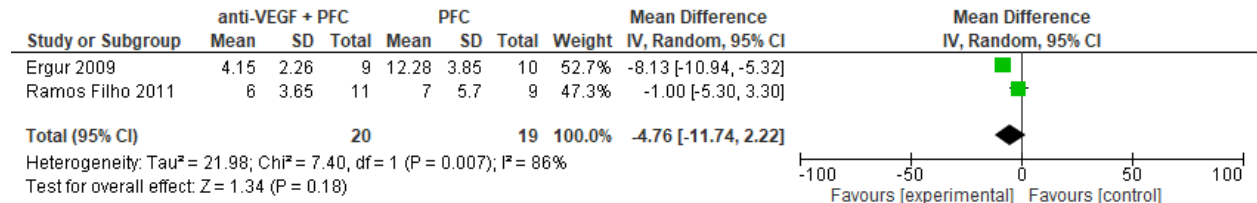
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle de las revisiones sistemáticas y estudios evaluados en: [Panfotocoagulación con o sin anti-VEGF para la retinopatía diabética proliferativa](#). Considerando que una revisión sistemática identificada incluye todos los estudios primarios relevantes [1], se seleccionaron los estimadores del efecto reportados en ella para la elaboración de la tabla.

Metanálisis

Agudeza visual



Regresión de retinopatía diabética proliferativa



Presencia de hemorragia vítrea o preretinal

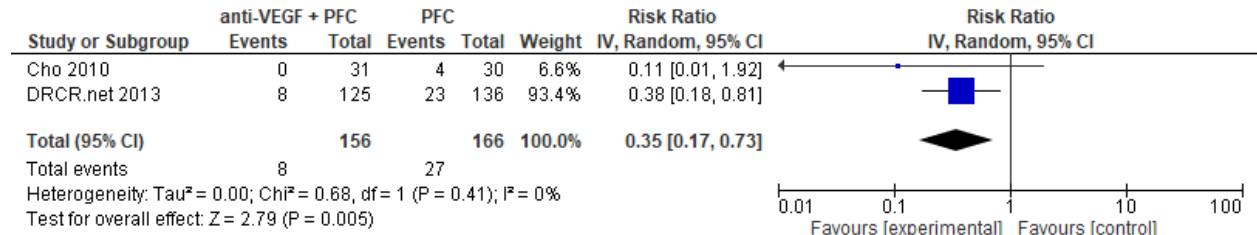


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

| PFC VERSUS PFC + ANTI VEGF PARA LA RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA | | | | | | |
|--|---|--|---------------------|---|---------------------------------|--|
| Pacientes | Retinopatía diabética proliferativa | | | | | |
| Intervención | Panfotocoagulación (PFC) + antiangiogénicos (anti-VEGF) | | | | | |
| Comparación | Panfotocoagulación (PFC) | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | CON PFC | CON anti-VEGF + PFC | Diferencia (IC 95%) | | |
| Agudeza visual | -- (4 estudios/ 357 ojos) [3-6] | 0,36 | 0,3 | DM: 0,06 menos (0,14 menos a 0,02 más) | ⊕⊕○○ ^{1,2} Baja | El uso de panfotocoagulación más antiangiogénicos comparado con panfotocoagulación podría resultar en poca o nula diferencia en términos de agudeza visual. |
| Regresión de la retinopatía diabética proliferativa (Medido en área media de fuga de fluoresceína) | -- (2 estudios / 39 ojos) [5,6] | 10 | 5,24 | DM: 4,76 menos (11,74 menos a 2,22 más) | ⊕⊕○○ ^{1,2} Baja | El uso de panfotocoagulación más antiangiogénicos comparado con panfotocoagulación podría resultar en poca o nula diferencia en términos de regresión de la retinopatía diabética proliferativa. |
| Presencia de hemorragia vítrea o preretinal | RR 0.35 (0.17 a 0.73) (2 estudios / 322 ojos) [3,4] | 163 por 1000 | 57 por 1000 | Diferencia: 106 pacientes menos por 1000 (44 a 135 menos) | ⊕⊕⊕○ ² Moderada | El uso de panfotocoagulación más antiangiogénicos comparado con panfotocoagulación probablemente resulta en menor presencia de hemorragia vítrea o pre-retinal. |
| Efectos adversos | -- (2 estudios / 322 ojos) [3,4] | Glaucoma neovascular RR: 1,09 (IC: 0,07-17,21) Desprendimiento de retina RR: 0,9 (IC: 0,44-2,25) Accidente cerebrovascular RR: 3,26 (IC: 0,13 -79,34) Endoftalmitis RR: 0,36 (IC: 0,01 - 8,82) Hipertensión arterial RR: 0,47 (IC: 0,12 - 1M76) | | | ⊕○○○ ^{2,3} Muy baja | No está claro si el uso de panfotocoagulación más antiangiogénicos comparado con panfotocoagulación aumenta los efectos adversos porque la certeza de la evidencia es muy baja |

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 SIN anti-VEGF están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON PFC (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo debido a la no aplicación de ciego en todos los estudios.

³ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por muy amplio intervalo de confianza que conlleva decisiones muy opuestas a cada extremo.

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

Referencias

1. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Pijoán JI, Buil-Calvo JA, Cordero JA, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;11(11):CD008721
2. Simunovic MP, Maberley DA. ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY FOR PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2015;35(10):1931-42.
3. Cho WB, Moon JW, Kim HC. Intravitreal triamcinolone and bevacizumab as adjunctive treatments to panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy. *The British journal of ophthalmology*. 2010;94(7):858-63.
4. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(3):283-93.
5. ERGÜR, Özkan, BAYHAN, Hasan Ali, KÜRKÇÜOĞLU, Piraye, TAKMAZ, Tamer, GÜRDAL, Canan, CAN, İzzet. Comparison of Panretinal Photocoagulation (PRP) with PRP Plus Intravitreal Bevacizumab in the Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Retina-Vitreus*. 2009;17(4):273-7.
6. Filho JA, Messias A, Almeida FP, Ribeiro JA, Costa RA, Scott IU, Jorge R. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta ophthalmologica*. 2011;89(7):e567-72.
7. Mirshahi A, Roohipoor R, Lashay A, Mohammadi SF, Abdoallahi A, Faghihi H. Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized double-masked clinical trial. *European journal of ophthalmology*. 2008;18(2):263-9.
8. Preti RC, Vasquez Ramirez LM, Ribeiro Monteiro ML, Pelayes DE, Takahashi WY. Structural and functional assessment of macula in patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy submitted to panretinal photocoagulation and associated intravitreal bevacizumab injections: a comparative, randomised, controlled trial. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift für Augenheilkunde*. 2013;230(1):1-8.

PREGUNTA 2 - FENOFIBRATO EN RETINOPATÍA DIABÉTICA

Pregunta solicitada: En pacientes con retinopatía diabética con dislipidemia, ¿Se debe usar fenofibrato en comparación a no usar (independiente del nivel de triglicéridos)?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes con retinopatía diabética

INTERVENCIÓN

Hipolipemiantes

Fibrato

Fenofibrato

COMPARACIÓN

Placebo o no uso

DESENLACE (OUTCOME)

Progresión de retinopatía o necesidad de fotocoagulación

Resumen de la evidencia identificada

Se encontrando cinco revisiones sistemáticas [1-5] que incluyen tres estudios primarios, de los cuales todos son ensayos aleatorizados, que responden la pregunta de interés [6-8].

Tabla resumen de la evidencia identificada

| | |
|----------------------|---------------------------------|
| Revisión Sistemática | 5 [1-5] |
| Estudios primarios | 3 (ensayos aleatorizados) [6-8] |

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: [Fenofibrato para retinopatía diabética](#). Considerando que una revisión sistemática identificada incluye todos los estudios primarios relevantes [4], se seleccionaron los estimadores del efecto reportados en ella para la elaboración de la tabla.

Metanálisis

Progresión de retinopatía diabética o necesidad de fotocoagulación

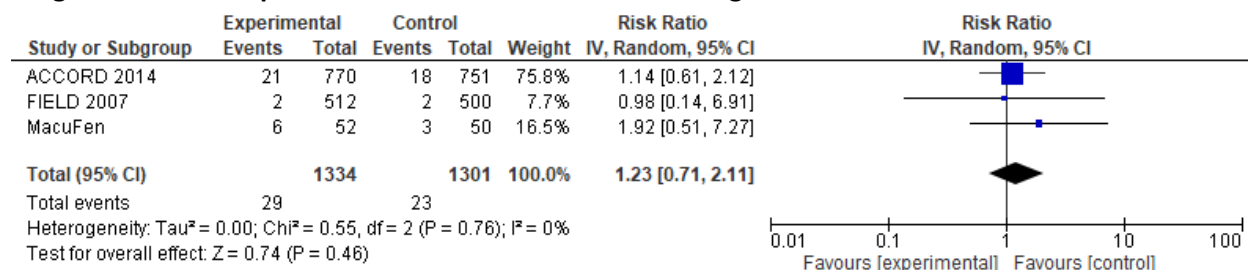


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

| FENOFIBRATO EN RETINOPATÍA DIABÉTICA | | | | | | |
|--|--|---------------------------|-----------------|---|---------------------------------|---|
| Pacientes | Retinopatía diabética | | | | | |
| Intervención | Fenofibrato | | | | | |
| Comparación | Placebo o no tratamiento | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | SIN fenofibrato | CON fenofibrato | Diferencia (IC 95%) | | |
| Progresión de retinopatía o necesidad de fotocoagulación | RR 1,23 (0,71 a 2,11) (3 estudios / 2635 pacientes) [6-8] | 18 por 1000 | 22 por 1000 | Diferencia: 4 pacientes más por 1000 (5 menos a 20 más) | ⊕⊕⊕○ ¹ Moderada | El uso de fenofibrato probablemente presenta poco o nulo impacto en progresión de retinopatía o necesidad de fotocoagulación. |

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

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

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

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza pudiese conllevar una decisión diferente.

Fecha de elaboración de la tabla: 05/12/2017

Referencias

- Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA. 2007;298(8):902-16.
- Sharma N, Ooi JL, Ong J, Newman D. The use of fenofibrate in the management of patients with diabetic retinopathy: an evidence-based review. Australian family physician. 2015;44(6):367-70.
- Simo R, Ballarini S, Cunha-Vaz J, Ji L, Haller H, Zimmet P, Wong TY. Non-traditional systemic treatments for diabetic retinopathy: an evidence-based review. Current medicinal chemistry. 2015;22(21):2580-9.
- Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ophthalmology. 2015;122(9):1820-7.

5. Czupryniak L, Joshi SR, Gogtay JA, Lopez M. Effect of Micronized Fenofibrate on Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2016;17(11):1-11.
6. ACCORD: Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, Genuth S, Goff DC, Leiter LA, Ismail-Beigi F, Ambrosius WT, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2443-51.
7. MacuFen Study: Massin P, Peto T, Ansquer JC, Aubonnet P, MacuFEN Study Investigators FT. Effects of fenofibric acid on diabetic macular edema: the MacuFen study. *Ophthalmic epidemiology*. 2014;21(5):307-17.
8. FIELD Study: Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimmet DC, O'Connell RL, Colman PG, FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9600):1687-97.

PREGUNTA 3.- PANFOTOCOAGULACIÓN PRECOZ VERSUS TARDÍO (CUANDO PROGRESE) PARA RETINOPATÍA DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA.

Pregunta solicitada: En pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía diabética no proliferativa severa con dificultad de seguimiento (ruralidad) con algún grado de insuficiencia renal, embarazo o retinopatía diabética proliferativa en el ojo contralateral, ¿Se debe realizar panfotocoagulación, en lugar de realizar seguimiento médico?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Retinopatía diabética

↳ Retinopatía diabética no proliferativa

INTERVENCIÓN

Panfotocoagulación

COMPARACIÓN

No realizar panfotocoagulación

DESENLACE (OUTCOME)

Progresión a retinopatía diabética, pérdida agudeza visual >0.2

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron tres revisiones sistemáticas [1-3] que incluyen dos estudios primarios, ambos correspondientes a ensayos aleatorizados, que responden la pregunta de interés [4-5].

Tabla resumen de la evidencia identificada

| | |
|----------------------|---------|
| Revisión Sistemática | 3 [1-3] |
| Estudios primarios | 2 [4-5] |

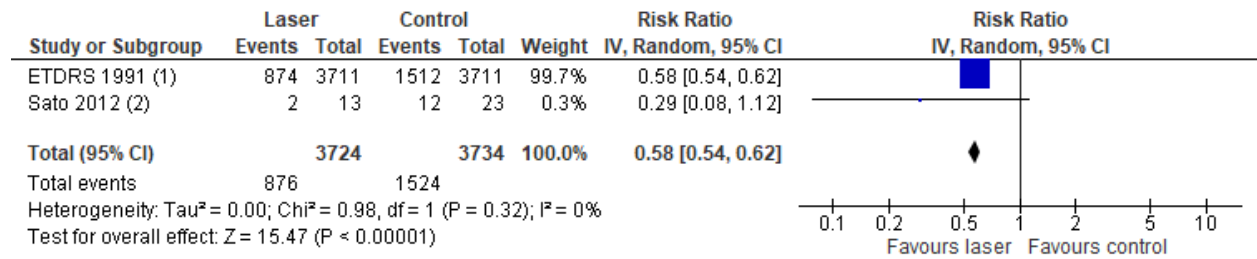
Ver resultados de "[Link a la pregunta en LOVE](#)" en plataforma L-OVE

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle de las revisiones sistemáticas y estudios evaluados en: [Fotocoagulación \(sola\) precoz versus tardío en retinopatía diabética no proliferativa](#). Luego se determinó considerar que una revisión que incluyó ambos ensayos [2], se decidió reutilizar sus metanálisis.

Metanálisis

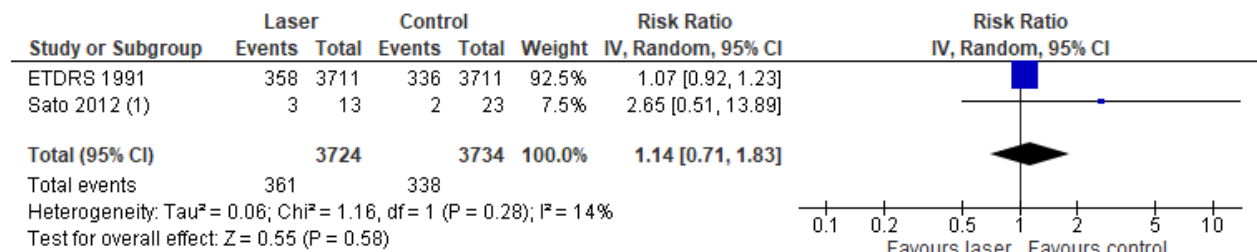
Progresión a retinopatía diabética proliferativa a los 3 años



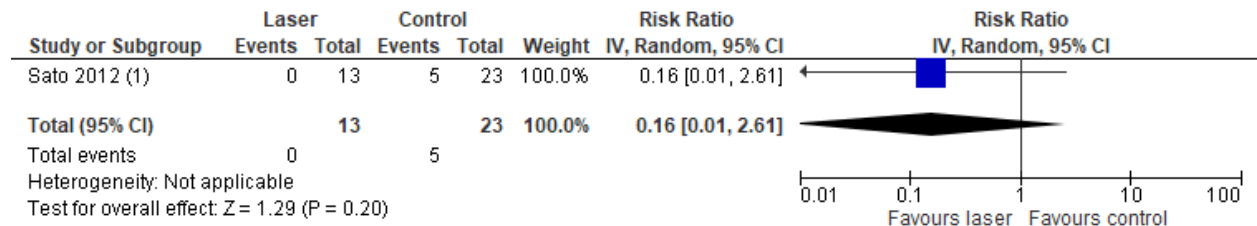
Footnotes

- (1) Development of high risk retinopathy, follow-up 5 years
 (2) Development of proliferative retinopathy, follow-up 3 years

Pérdida agudeza visual >0.2 a los 3 años



Hemorragia vítrea a los 3 años



Footnotes

- (1) Follow-up: 3 years

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

| PANFOTOCOAGULACIÓN PRECOZ VERSUS TARDÍO (CUANDO PROGRESE) PARA RETINOPATÍA DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA | | | | | | |
|---|---|---------------------------|--------------|--|---------------------------------|--|
| Pacientes | Retinopatía diabética no proliferativa | | | | | |
| Intervención | Panfotocoagulación precoz | | | | | |
| Comparación | Panfotocoagulación tardía (cuando progresa a retinopatía proliferativa) | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | CON tardía | CON precoz | Diferencia (IC 95%) | | |
| Pérdida agudeza visual >0.2 a los 36 meses | RR 1,14 (0,71 a 1,83) (2 estudios / 7458 ojos) [4-5] | 91 por 1000 | 103 por 1000 | Diferencia: 13 pacientes más por 1000 (26 menos a 75 más) | ⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja | No está claro si panfotocoagulación precoz comparado con tardía impacta en la pérdida de agudeza visual en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa. |
| Progresión de retinopatía diabética a 36 meses | RR 0,58 (0,54 a 0,62) (2 estudios / 7458 ojos) [4-5] | 408 por 1000 | 237 por 1000 | Diferencia: 171 pacientes menos por 1000 (183 menos a 155 menos) | ⊕⊕⊕○ ¹ Moderada | Panfotocoagulación precoz comparado con tardía probablemente disminuye la progresión de la retinopatía diabética no proliferativa. |
| Hemorragia vítrea a 36 meses | RR 0,16 (0,01 a 2,61) (1 estudio / 36 ojos) [5] | 217 por 1000 | 34 por 1000 | Diferencia: 183 menos por 1000 (215 menos a 350 más) | ⊕○○○ ^{1,3} Muy Baja | No está claro si panfotocoagulación precoz comparado con tardía disminuye hemorragia vítrea porque la certeza de la evidencia es muy baja. |

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

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

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

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya ninguno de los dos ensayos fue ciego y ETDRS presenta secuencia de aleatorización no clara.

² Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión muy opuesta.

³ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente y el evento fue muy poco frecuente en ambos grupos.

Fecha de elaboración de la tabla: 06/12/2017

Referencias

1. Royle P, Mistry H, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, Waugh N. Pan-retinal photocoagulation and other forms of laser treatment and drug therapies for non-proliferative diabetic retinopathy: systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2015;19(51):v-xxviii, 1-247.
2. Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;11(11):CD011234.
3. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA. 2007;298(8):902-16.
4. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):766-85.
5. Japanese Society of Ophthalmic Diabetology, Subcommittee on the Study of Diabetic Retinopathy Treatment, Sato Y, Kojimahara N, Kitano S, Kato S, Ando N, Yamaguchi N, Hori S. Multicenter randomized clinical trial of retinal photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy. Japanese journal of ophthalmology. 2012;56(1):52-9.

PREGUNTA 4.- TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA PARA DETECTAR EDEMA MACULAR CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO EN PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA

Pregunta solicitada: En pacientes diabéticos con edema macular clínicamente significativo, ¿Se debe realizar angiografía con tomografía de coherencia óptica (OCT), en lugar de realizar sólo angiografía?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Retinopatía diabética
Edema macular diabético

INTERVENCIÓN

Tomografía de coherencia óptica

COMPARACIÓN

Gold standard

DESENLACE (OUTCOME)

Impacto diagnóstico, exactitud diagnóstica.

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas que evaluaran agregar tomografía de coherencia óptica a angiografía tradicional en edema macular diabético. Se expandió la búsqueda a tomografía de coherencia óptica para edema macular diabético, sin encontrar revisiones del impacto diagnóstico y dos revisiones sistemáticas [1-2] que incluyen 19 estudios primarios [3-21] que responden la pregunta de exactitud diagnóstica

Tabla resumen de la evidencia identificada

| | Impacto diagnóstico | Exactitud diagnóstica |
|----------------------|---------------------|-----------------------|
| Revisión Sistemática | 0 | 2 [1-2] |
| Estudios primarios | 0 | 19 [3-21] |

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: [Tomografía de coherencia óptica para detectar edema macular en retinopatía diabética](#). Pese a que una revisión sistemática no incluyó todos los estudios primarios de la matriz [2], ésta explicita razones correctas de exclusión del resto de los primarios no incluidos. Debido a esto, se utilizó el metanálisis de esta revisión. Si bien la revisión reportó la exactitud diagnóstica de detección de edema macular y edema macular clínicamente significativo, se decidió utilizar este último por su relevancia clínica.

Metanálisis

Detección de edema macular diabético clínicamente significativo

Review: Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy
Test: 1 OCT for detection of CSMO

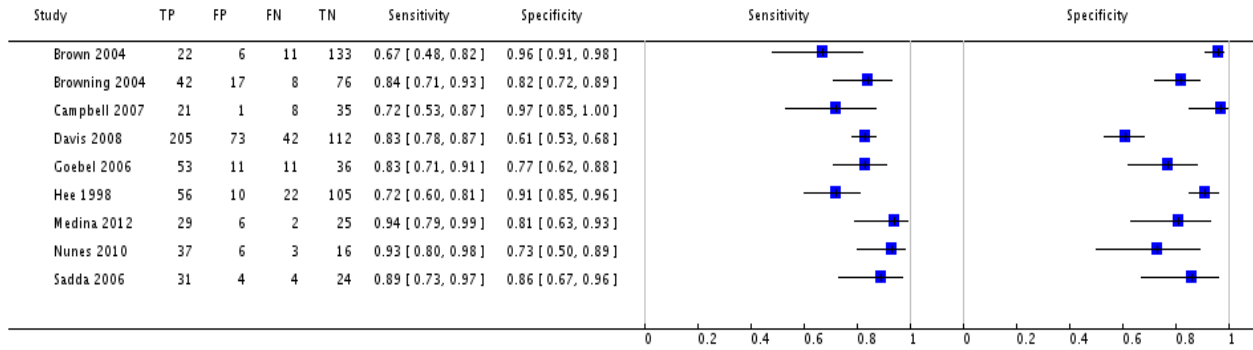


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

| TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN RETINOPATÍA DIABÉTICA | | | |
|---|--|---------------------------------|--|
| Pacientes | Pacientes con retinopatía diabética | | |
| Intervención | Tomografía de coherencia óptica | | |
| Comparación | Gold standard (fotografía estereoscópica del fondo de ojo o biomicroscopía) | | |
| Desenlaces | Efecto por 1000 pacientes testeados (IC 95%) Prevalencia* 50% | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| Sensibilidad de 81% (IC 95% de 74-86%) Especificidad de 85% (IC 95% de 75-91%) LR (+) de 5,3 (IC 95% 3,2 a 8,7) LR (-) de 0,23 (IC 95% 0,18 a 0,3) -- 9 estudios (1303 ojos) [3,4,9,10,11,14,16,17,20] | | | |
| Edema macular diabético correctamente diagnosticado (verdaderos positivos) | 405 por 1000 (IC: 370 a 430) | ⊕⊕○○ ^{1,2} Baja | La tomografía de coherencia óptica podría diagnosticar correctamente el edema macular diabético clínicamente significativo, lo cual permitiría que estos pacientes reciban intervenciones precoces. |
| Edema macular correctamente descartado (verdaderos negativos) | 425 por 1000 (IC: 375 a 455) | ⊕⊕○○ ^{1,2} Baja | La tomografía de coherencia óptica podría descartar correctamente el edema macular diabético clínicamente significativo en estos paciente, evitando el tratamiento innecesario y ahorrando recursos. |
| Edema macular incorrectamente diagnosticado (falsos positivos) | 75 por 1000 (IC: 45 a 125) | ⊕⊕○○ ^{1,2} Baja | La tomografía de coherencia óptica podría diagnosticar incorrectamente el edema macular diabético clínicamente significativo en estos pacientes, quienes podrían recibir tratamiento sin necesitarlo, con los consiguientes efectos adversos y gasto innecesario de recursos |
| Edema macular incorrectamente descartado (falsos negativos) | 95 por 1000 (IC: 70 a 130) | ⊕⊕○○ ^{1,2} Baja | La tomografía de coherencia óptica podría descartar incorrectamente el edema macular diabético clínicamente significativo en estos paciente, quienes podrían no recibir tratamiento precoz, con la consiguientes consecuencias clínicas. |
| Efectos adversos de la tomografía de coherencia óptica | Los efectos adversos no fueron reportados. No obstante, uno de ellos podría ser la exposición a radiación. | | No están claros los efectos adversos de la tomografía de coherencia óptica. |
| Disminución de la agudeza visual | No se identificaron estudios | | No se encontraron estudios evaluando desenlaces clínicos como disminución de la agudeza visual. |

IC: Intervalo de confianza del 95%.

LR = *Likelihood ratio* o Cociente de probabilidad

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

* La prevalencia de edema macular diabético clínicamente significativo se estimó a partir de la mediana de los estudios incluidos.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, especialmente por la selección de pacientes y pérdida de información.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, porque cada extremo del intervalo de confianza puede conllevar decisiones diferentes.

Fecha de elaboración de la tabla: 13/12/2017

Referencias

1. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, Rapizzi E, Menchini U, Bandello F, Chiodini RG. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(11):4963-73.
2. Gianni Virgili, Francesca Menchini, Giovanni Casazza, Ruth Hogg, Radha R Das, Xue Wang, Manuele Michelessi. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;1(1):CD008081.
3. Campbell RJ, Coupland SG, Buhrmann RR, Kertes PJ. Optimal optical coherence tomography-based measures in the diagnosis of clinically significant macular edema: retinal volume vs foveal thickness. *Archives of ophthalmology*. 2007;125(5):619-23.
4. Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM, O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111(4):712-5.
5. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*. 1999;127(6):688-93.
6. Sánchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montañés J, García-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2002;43(5):1588-94.
7. Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, Bandello F, Iaccher B, Fiore T, Maestranzi G. Macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. *European journal of ophthalmology*. 2002;12(6):482-7.
8. Strøm C, Sander B, Larsen N, Larsen M, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2002;43(1):241-5.
9. Medina FJ, Callén CI, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ, Callén MJ, del Valle FG. Use of nonmydriatic spectral-domain optical coherence tomography for diagnosing diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology*. 2012;153(3):536-543.e1.
10. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998;105(2):360-70.
11. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology*. 2004;122(3):330-5.
12. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology*. 2005;139(5):807-13.
13. Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi M, Takeuchi S. Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2001;239(2):96-101.

14. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2002;22(6):759-67.
15. Hussain A, Hussain N, Nutheti R. Comparison of mean macular thickness using optical coherence tomography and visual acuity in diabetic retinopathy. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2005;33(3):240-5.
16. Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, Bressler NM, Browning DJ, Flaxel CJ, Fong DS, Foster WJ, Glassman AR, Hartnett ME, Kollman C, Li HK, Qin H, Scott IU. Comparison of time-domain OCT and fundus photographic assessments of retinal thickening in eyes with diabetic macular edema. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(5):1745-52.
17. Nunes S, Pereira I, Santos A, Bernardes R, Cunha-Vaz J. Central retinal thickness measured with HD-OCT shows a weak correlation with visual acuity in eyes with CSME. *The British journal of ophthalmology*. 2010;94(9):1201-4.
18. Ozdek SC, Erdiñç MA, Gürelik G, Aydın B, Bahçeci U, Hasanreisöđlu B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2005;219(2):86-92.
19. Goebel W, Franke R. Retinal thickness in diabetic retinopathy: comparison of optical coherence tomography, the retinal thickness analyzer, and fundus photography. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2006;26(1):49-57.
20. Sadda SR, Tan O, Walsh AC, Schuman JS, Varma R, Huang D. Automated detection of clinically significant macular edema by grid scanning optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2006;113(7):1187.e1-12.
21. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, Liu JH. Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2001;79(3):266-70.

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?

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

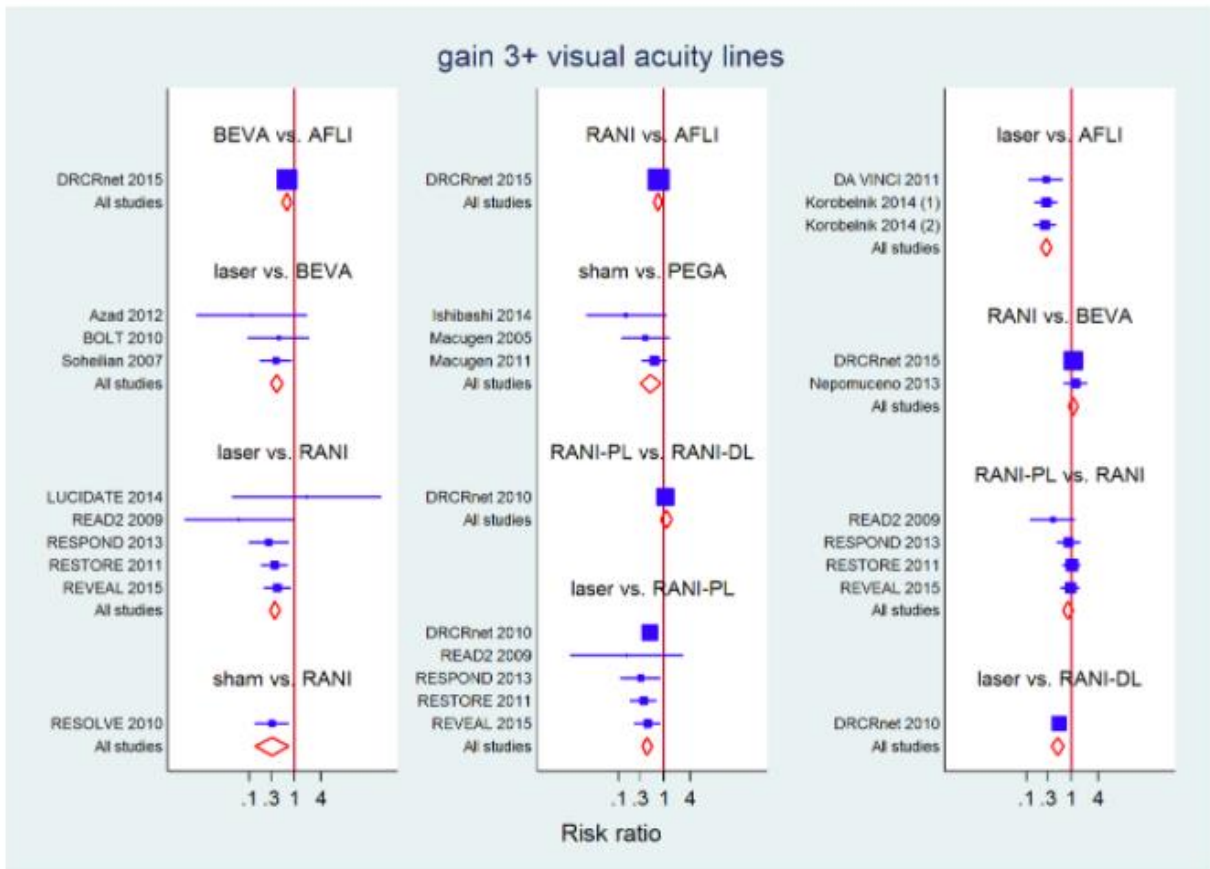
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle de las revisiones sistemáticas y estudios evaluados en: [Antiangiogénicos versus fotocoagulación con láser para el edema macular diabético](#). Si bien ninguna revisión incluyó todos los estudios primarios relevantes, una de ellas incluye 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

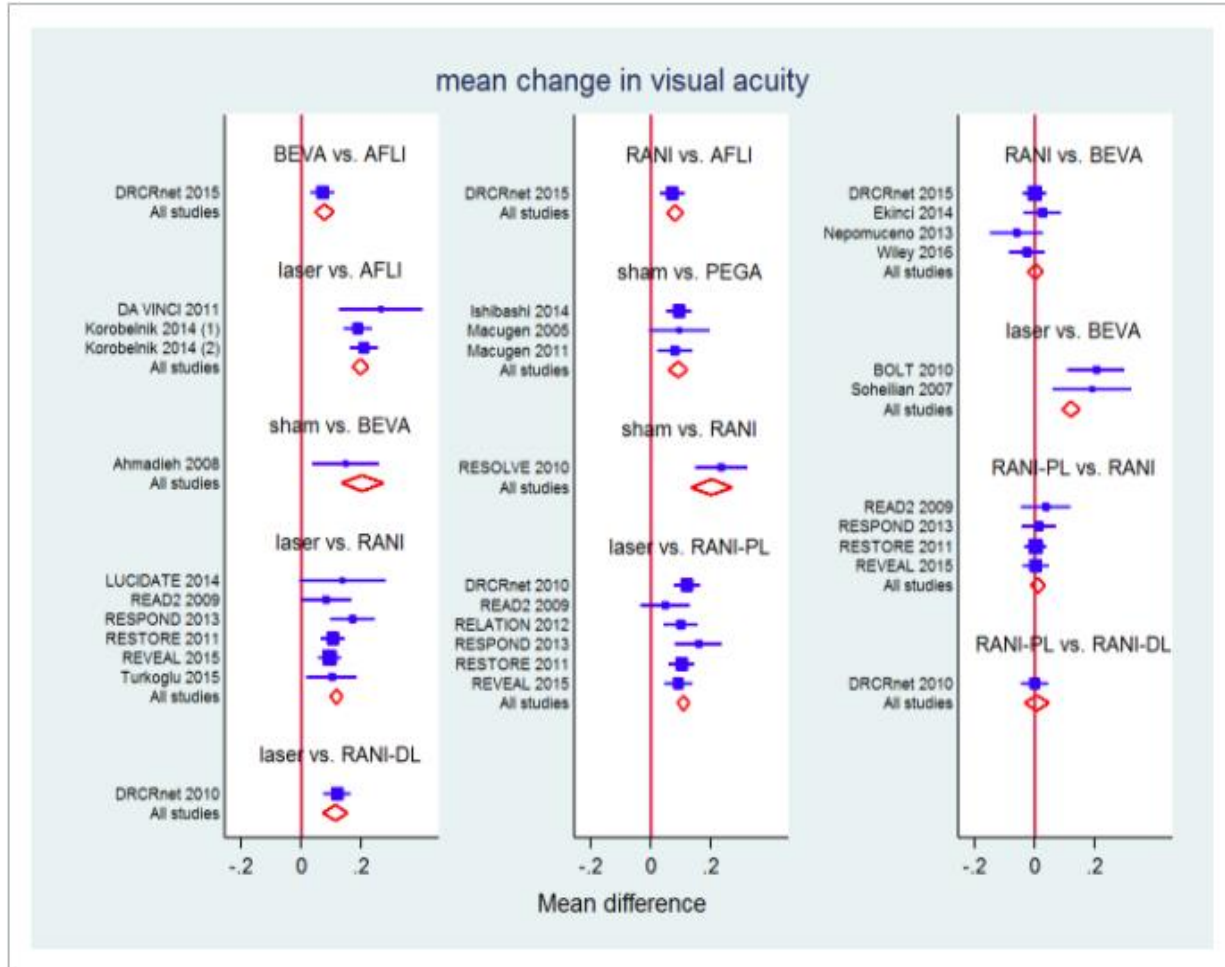


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

| 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. Ahmadiéh 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, Vittori 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.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp (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.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp (accessed 2 June 2014).
25. Berger A, Sheidow T, Li R, Rehel B, De Takacsy 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.