

Pregunta 3: En personas con edema macular diabético, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la enfermedad?

Conceptos previos:

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de ceguera en personas con diabetes mellitus y principal causa de ceguera prevenible en personas económicamente activas. (54) (3) El EMD se caracteriza por el incremento de la permeabilidad vascular y la consecuente acumulación de líquido exudativo en la mácula, un área de la retina responsable de la visión central, dando como resultado el edema o engrosamiento del tejido macular normalmente compacto. (55)

La patogenia del EMD es multifactorial. Se reconoce a la ruptura de la barrera hematorretiniana como el principal cambio estructural, teniendo como mediadores moleculares claves al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y las citocinas proinflamatorias. (56) (57)

Estudios recientes muestran que las inyecciones intravítreas de medicamentos inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) obtienen mejores resultados visuales que el tratamiento tradicional con fotocoagulación con láser, representando un avance importante en el tratamiento del edema macular diabético. (58)

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
3.1	Pacientes con EMD	Antiangiogénico intravítreo / fotocoagulación con láser	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de 3 o más líneas de MAVC • Cambio promedio de la MAVC • Cambio promedio del volumen macular • Eventos adversos
3.2	Pacientes con EMD	Antiangiogénico intravítreo / antiangiogénico intravítreo	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de 3 o más líneas de MAVC • Cambio promedio de la MAVC • Cambio promedio del volumen macular • Eventos adversos
3.3	Pacientes con EMD	Antiangiogénico intravítreo + corticoide intravítreo / antiangiogénico intravítreo	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de 3 o más líneas de MAVC • Cambio promedio de la MAVC • Cambio promedio del volumen macular • Eventos adversos

EMD: Edema macular diabético; MAVC: Mejor agudeza visual corregida

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

PICO 3.1: Antiangiogénico intravítreo vs fotocoagulación con láser:

Se encontró la RS de Virgili (2018) (58), que respondía la pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Virgili (2018) (58)	15/16	Abril 2017	24	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de 3 o más líneas de MAVC • Cambio promedio de la MAVC • Cambio promedio del volumen macular • Eventos adversos

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Virgili (2018) (58), debido a que fue la única encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió no actualizar la RS de Virgili (2018) (58), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más ECA recientes.

• **Ganancia mayor o igual a 3 líneas de agudeza visual a 1 año (evaluado con LogMAR):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser:
 - En la comparación mixta se encontró que la ganancia mayor o igual a 3 líneas líneas en agudeza visual a 1 año **fue mayor** en el grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (5 ECA, n=539) en comparación con el grupo tratado con fotocoagulación láser (12 ECA, n=1074). (RR: 2.47, IC 95%: 1.81 a 3.37).
 - En la comparación directa se encontró que la ganancia mayor o igual a 3 líneas en agudeza visual a 1 año **fue mayor** en el grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con el grupo tratado con fotocoagulación láser (no se especifica cuantos estudios usaron) (RR: 2.74, IC 95%: 1.34 a 5.61).

• **Cambio promedio de la agudeza visual a 1 año (evaluado con LogMAR):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser:
 - En la comparación mixta se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio de la agudeza visual a 1 año entre ambos grupos fue de -0.12 (IC

95%: -0.15 a -0.09) **a favor** del grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (7 ECA, n=476) en comparación con fotocoagulación láser (13 ECA, n=1131).

- En la comparación directa se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio de la agudeza visual a 1 año entre ambos grupos fue de -0.20 (IC 95%: -0.28 a -0.12) **a favor** del grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con fotocoagulación láser (no se especifica cuantos estudios usaron).

- **Cambio promedio del volumen macular a 1 año (en μm):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser:
 - En la comparación mixta se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio del volumen macular a 1 año entre ambos grupos fue de -46 (IC 95%: -78 a -14) **a favor** del grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (7 ECA, n=476) en comparación con fotocoagulación láser (11 ECA, n=986).
 - En la comparación directa se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio del volumen macular a 1 año entre ambos grupos fue de -44 (IC 95%: -82 a -5) **a favor** del grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con fotocoagulación láser (no se especifica cuantos estudios usaron).

- **Eventos Adversos (mortalidad por todas las causas, eventos arteriotrombóticos):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser:
 - En la comparación mixta se encontró que la incidencia de eventos adversos **fue similar** en el grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (4 ECA, n=330) en comparación con el grupo tratado con fotocoagulación láser (10 ECA, n=824). (RR: 0.93, IC 95%: 0.73 a 1.19).
 - En la comparación directa se encontró que la incidencia de eventos adversos **fue similar** en el grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con el grupo tratado con fotocoagulación láser (no se especifica cuantos estudios usaron) (RR: 1.29, IC 95%: 0.43 a 3.84).

PICO 3.2: Antiangiogénico intravítreo vs antiangiogénico intravítreo:

Se encontró la RS de Virgili (2018) (58), que respondía la pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Virgili (2018) (58)	15/16	Abril 2017	24	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de 3 o más líneas de MAVC • Cambio promedio de la MAVC • Cambio promedio del volumen macular • Eventos adversos

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Virgili (2018) (58), debido a que fue la única encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió no actualizar la RS de Virgili (2018) (58), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más ECA recientes.

- **Ganancia mayor o igual a 3 líneas de agudeza visual a 1 año (evaluado con LogMAR):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó ranibizumab intravítreo con bevacizumab intravítreo:
 - En la comparación mixta se encontró que la ganancia mayor o igual a 3 líneas en agudeza visual a 1 año **fue similar** en el grupo tratado con ranibizumab intravítreo (8 ECA, n=713) en comparación con el grupo tratado con bevacizumab intravítreo (5 ECA, n=539). (RR: 1.11, IC 95%: 0.87 a 1.43).
 - En la comparación directa se encontró que la ganancia mayor o igual a 3 líneas en agudeza visual a 1 año **fue similar** en el grupo tratado con ranibizumab intravítreo (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con el grupo tratado con bevacizumab intravítreo (no se especifica cuantos estudios usaron) (RR: 1.14, IC 95%: 0.88 a 1.48).

- **Cambio promedio de la agudeza visual a 1 año (evaluado con LogMAR):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó ranibizumab intravítreo con bevacizumab intravítreo:
 - En la comparación mixta se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio de la agudeza visual a 1 año entre ambos grupos fue de 0.00 (IC 95%: -0.02 a 0.03) **no habiendo diferencias** entre el grupo tratado con

ranibizumab intravítreo (11 ECA, n=861) en comparación con bevacizumab intravítreo (7 ECA, n=476).

- En la comparación directa se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio de la agudeza visual a 1 año entre ambos grupos fue de -0.02 (IC 95%: -0.05 a 0.01) **no habiendo diferencias** entre el grupo tratado con ranibizumab intravítreo (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con bevacizumab intravítreo (no se especifica cuantos estudios usaron).

- **Cambio promedio del volumen macular a 1 año (en μm):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó ranibizumab intravítreo con bevacizumab intravítreo:
 - En la comparación mixta se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio del volumen macular a 1 año entre ambos grupos fue de -29 (IC 95%: -58 a -1) **a favor** del grupo tratado con **ranibizumab intravítreo** (11 ECA, n=986) en comparación con bevacizumab intravítreo (7 ECA, n=476).
 - En la comparación directa se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio del volumen macular a 1 año entre ambos grupos fue de -38 (IC 95%: -56 a -20) **a favor** del grupo tratado con **ranibizumab intravítreo** (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con bevacizumab intravítreo (no se especifica cuantos estudios usaron).

- **Eventos Adversos (mortalidad por todas las causas, eventos arteriotrombóticos):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó ranibizumab intravítreo con bevacizumab intravítreo:
 - En la comparación mixta se encontró que la incidencia de eventos adversos **fue similar** en el grupo tratado con ranibizumab intravítreo (10 ECA, n=824) en comparación con el grupo tratado con bevacizumab intravítreo (4 ECA, n=330). (RR: 1.04, IC 95%: 0.84 a 1.28).
 - En la comparación directa se encontró que la incidencia de eventos adversos **fue similar** en el grupo tratado con ranibizumab intravítreo (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con el grupo tratado **bevacizumab intravítreo** (no se especifica cuantos estudios usaron) (RR: 0.96, IC 95%: 0.77 a 1.20).

PICO 3.3: Antiangiogénico intravítreo + corticoide intravítreo vs antiangiogénico intravítreo:

Se encontró la RS de Mehta (2018) (59), que respondía la pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Mehta (2018) (59)	14/16	Febrero 2018	8	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio promedio de la MAVC • Cambio promedio del volumen macular • Eventos adversos

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Mehta (2018) (59), debido a que fue la única encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió no actualizar la RS de Mehta (2018) (59), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más ECA recientes.

La mayoría de ECA incluidos en la RS de Mehta (2018) (59) tuvieron como antiangiogénico intravítreo a bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml (7/8) y como inyección de corticoide intravítreo a triamcinolona 2 mg/0.05 ml (6/8), solo 2 ECA tuvieron administraron implantes de dexametasona 0.7 mg.

Resumen de la evidencia:

- **Cambio promedio de la agudeza visual a 1 año (evaluado con LogMAR):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Mehta (2018) (59) realizó un MA de 3 ECA (n=188). Se comparó el uso de anti-VEGF intravítreo + corticoide intravítreo (n=90) con anti-VEGF intravítreo (n=98). La diferencia de medias del cambio promedio de la agudeza visual a 1 año entre ambos grupos fue de -2.29 (IC 95%: -6.03 a 1.45) **no habiendo diferencias** entre el grupo tratado con anti-VEGF intravítreo + corticoide intravítreo en comparación con anti-VEGF intravítreo.

- **Cambio promedio del volumen macular a 1 año (en µm):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Mehta (2018) (59) realizó un MA de 3 ECA (n=188). Se comparó el uso de anti-VEGF intravítreo + corticoide intravítreo (n=90) con anti-VEGF intravítreo (n=98). La diferencia de medias del cambio promedio del volumen macular a 1 año entre ambos grupos fue de 0.20 (IC 95%: -37.14 a 37.53) **no habiendo diferencias** entre el grupo tratado con anti-VEGF intravítreo + corticoide intravítreo en comparación con anti-VEGF intravítreo.0

- **Eventos adversos sistémicos**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Mehta (2018) (59) realizó un MA de 8 ECA (n=635). que encontró que la incidencia de eventos adversos fue mayor en el grupo tratado con anti-VEGF

intravítreo + corticoide intravítreo (n=313) en comparación con el grupo tratado con anti-VEGF intravítreo (n=322) (OR: 5.66, IC 95%: 3.62 a 8.84).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el tratamiento con fotocoagulación láser, el tratamiento con bevacizumab intravítreo presentó:
 - Mayor ganancia mayor o igual a 3 líneas en AV a 1 año (calidad de la evidencia: **Alta**, ver tabla *Summary of findings for the main comparison: Antiangiogenic therapy versus control* de la RS de Virgili (2018) (58))
 - Mayor cambio promedio de la AV a 1 año (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver tabla *Summary of findings for the main comparison: Antiangiogenic therapy versus control* de la RS de Virgili (2018) (58))
 - Mayor cambio promedio del volumen macular a 1 año (calidad de la evidencia: **Alta**, ver tabla *Summary of findings for the main comparison: Antiangiogenic therapy versus control* de la RS de Virgili (2018) (58))
 - Menor incidencia de eventos adversos (calidad de la evidencia: **Alta**, ver tabla *Summary of findings for the main comparison: Antiangiogenic therapy versus control* de la RS de Virgili (2018) (58))

Conclusión: El tratamiento con bevacizumab intravítreo es más beneficioso que el tratamiento con fotocoagulación láser. (calidad de evidencia: **Moderada**)

- En comparación con el tratamiento con ranibizumab intravítreo, el tratamiento con bevacizumab intravítreo presentó:
 - Similar ganancia mayor o igual a 3 líneas en AV a 1 año (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver tabla *Additional Summary of findings: Ranibizumab versus bevacizumab for diabetic macular oedema* de la RS de Virgili (2018) (58))
 - Similar cambio promedio de la AV a 1 año (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver tabla *Additional Summary of findings: Ranibizumab versus bevacizumab for diabetic macular oedema* de la RS de Virgili (2018) (58))
 - Menor cambio promedio del volumen macular a 1 año (calidad de la evidencia: **Baja**, ver tabla *Additional Summary of findings: Ranibizumab versus bevacizumab for diabetic macular oedema* de la RS de Virgili (2018) (58))
 - Similar incidencia de eventos adversos (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver tabla *Additional Summary of findings: Ranibizumab versus bevacizumab for diabetic macular oedema* de la RS de Virgili (2018) (58))

Conclusión: El tratamiento con bevacizumab intravítreo tiene beneficios similares que el tratamiento con ranibizumab intravítreo. (calidad de evidencia: **Moderada**)

- En comparación con la inyección intravítrea de antiangiogénico + corticoide intravítreo, la inyección intravítrea de antiangiogénico presentó:
 - Similar cambio promedio de la MAVC a 1 año (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar cambio promedio del volumen macular a 1 año (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Menor incidencia de eventos adversos (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)

- **Conclusión:** El tratamiento con bevacizumab intravítreo es más beneficioso que el tratamiento con bevacizumab intravítreo + corticoide intravítreo. (calidad de evidencia: **Baja**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG que los desenlaces priorizados serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que un grupo importante de pacientes podría estar en desacuerdo con recibir el tratamiento con bevacizumab intravítreo en combinación con corticoide intravítreo debido a que esto implicaría una inyección intravítrea adicional.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que un grupo importante de especialistas estaría en desacuerdo en usar bevacizumab intravítreo en combinación con corticoides intravítreo, ya que no suelen usarlo como terapia habitual.

Factibilidad: El GEG consideró que el tratamiento con bevacizumab intravítreo es una opción disponible en la institución, pero exclusivamente en los hospitales de alta complejidad. En el caso de los corticoides intravítreos, su uso no sería factible debido a que no se encuentran incluidos dentro del petitorio farmacológico para su administración intravítrea.

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso de Bevacizumab en combinación con corticoide intravítreo generaría más costos para la institución. Además, el uso de bevacizumab es mucho menos costoso que Ranibizumab.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:**

Bevacizumab intravítreo vs fotocoagulación con láser:

Considerando que bevacizumab presenta mayores beneficios y menor incidencia de daños en comparación con la fotocoagulación con láser, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de bevacizumab intravítreo.

Bevacizumab intravítreo vs ranibizumab intravítreo:

Considerando que bevacizumab presenta similares beneficios y daños que ranibizumab intravítreo y su costo es menor, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de bevacizumab intravítreo como tratamiento de primera línea.

Bevacizumab intravítreo + corticoide intravítreo vs bevacizumab intravítreo:

Considerando que bevacizumab intravítreo en combinación con corticoide intravítreo no presenta diferencias en eficacia, pero si una mayor incidencia de eventos adversos; se decidió formular una recomendación **en contra** del uso de bevacizumab intravítrea en combinación con corticoide intravítreo como tratamiento de primera línea.

- **Fuerza de la recomendación:**

Bevacizumab intravítreo vs fotocoagulación con láser:

Considerando que la calidad fue moderada, es factible y aceptada por un grupo importante de especialistas y pacientes, se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Bevacizumab intravítreo vs ranibizumab intravítreo:

A pesar de que la calidad fue baja, se consideró que su indicación generaría un menor uso de recursos para la institución, es factible y aceptada por un grupo importante de especialistas y pacientes, por lo que se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Bevacizumab intravítreo + corticoide intravítreo vs bevacizumab intravítreo:

A pesar de que la calidad fue baja, se consideró que su indicación generaría un mayor uso de recursos a la institución y sería poco aceptada por un grupo importante de especialistas, por lo que se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

El GEG consideró importante mencionar que:

1. En pacientes con EDM sin compromiso central o AV mejor que 20/30, el tratamiento quedará a criterio del médico tratante, ya que este escenario aún se encuentra en investigación y dependerá del caso a tratar. De acuerdo a las recomendaciones de la International Council of Ophthalmology (ICO) (7), se tienen como opciones de tratamiento según la observación con seguimiento cercano que incluya anti-VEGF intravítreo en caso el EMD empeore, tratamiento con anti-VEGF intravítreo; o fotocoagulación láser focal o en rejilla en combinación con anti-VEGF intravítreo, si es necesario.
2. Se deben tomar medidas para el uso adecuado de bevacizumab intravítreo, iniciando por la realización del consentimiento informado donde se señale claramente su aplicación como medicamento fuera de etiqueta. Así mismo, se consideró la dosis y esquema recomendados por la International Council of Ophthalmology (ICO) (7).
3. En pacientes con EMD con evidencia de tracción vitreomacular y/o membrana epirretiniana mediante OCT, se debe considerar vitrectomía como tratamiento según las recomendaciones de la International Council of Ophthalmology (ICO) (7).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

1. En personas con EMD con compromiso central y AV de 20/30 o peor, recomendamos administrar bevacizumab intravítreo como tratamiento de primera línea.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)

2. En personas con EMD con compromiso central, recomendamos no administrar corticoides intravítreos como tratamiento de primera línea.

Recomendación fuerte en contra

Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

3. En personas con EMD sin compromiso central o AV mejor que 20/30, el tratamiento puede incluir seguimiento cercano, fotocoagulación con láser o bevacizumab intravítreo a criterio del médico tratante.
4. Con respecto al uso de bevacizumab fuera de la etiqueta:
 - Realizar el consentimiento informado antes de su aplicación.
 - Aplicar 1.25 mg en 0.05 ml por inyección intravítrea.
 - Seguir el protocolo de preparación y administración elaborado por IETSI EsSalud.
5. En personas con EMD con evidencia de tracción vitreomacular y/o membrana epirretiniana mediante OCT, considerar realizar tratamiento con vitrectomía.