

Aflibercept versus dexametasona en edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina

Rodolfo Garretón^{a,b}, Raul Gonzalez^{b,c,*}

^a Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

^c Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

*Autor corresponsal raulgonzalezc@gmail.com

Citación Garretón R, Gonzalez R. Aflibercept versus dexamethasone for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Medwave* 2019;19(11):e7738

Doi 10.5867/medwave.2019.11.7738

Fecha de envío 24/9/2019

Fecha de aceptación 19/12/2019

Fecha de publicación 26/12/2019

Origen Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

Tipo de revisión Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

Declaración de conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Palabras clave Macular edema, aflibercept, dexamethasone, Epistemonikos, GRADE

Resumen

Introducción

El edema macular es una complicación frecuente de la oclusión de la vena central de la retina que clínicamente provoca deterioro de la agudeza visual. Los tratamientos más utilizados son el implante de dexametasona y los fármacos anti factor del crecimiento endotelial vascular, destacando aflibercept dentro de estos. Sin embargo, no existe consenso acerca de qué tratamiento constituye la mejor alternativa.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un meta análisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos dos revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron cuatro estudios primarios, todos ensayos aleatorizados. Concluimos que no es posible establecer si aflibercept es superior a dexametasona en términos de mejora de agudeza visual y seguridad, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.

Problema

El edema macular es una complicación frecuente de la oclusión de la vena central de la retina. Se caracteriza por la acumulación de líquido en la mácula, lo cual se traduce clínicamente en un deterioro de la agudeza visual. Fisiopatológicamente, el evento primario más habitual es la obstrucción de la vena central de la retina por un trombo, situación que lleva a la formación de nuevos vasos sanguíneos y a la extravasación sanguínea por la inflamación local producida, lo que a su vez provoca edema macular. Debido a la existencia de inflamación local, antiguamente se utilizaba mayoritariamente implantes de corticoides para tratar esta patología, lo que generaba una leve mejoría en la sintomatología. Con el tiempo, se ha observado que los factores de crecimiento vascular endotelial tienen un rol importante en la formación del edema, ya que son potentes inductores de la formación de vasos, además de favorecer la permeabilidad de los mismos. Es por lo anterior, que en la actualidad el tratamiento más habitual de esta condición es la inyección de fármacos anti factor del crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF). A pesar de lo anterior, no existe evidencia clara

sobre la superioridad y seguridad al comparar los medicamentos anti factor del crecimiento endotelial vascular con el implante de dexametasona, que es el corticoide más utilizado.

Mensajes clave

- No es posible establecer con claridad si aflibercept comparado con dexametasona se asocia a mayor nivel de mejora de la agudeza visual, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- No es posible establecer con claridad si aflibercept comparado con dexametasona es más seguro, ya sea por eventos adversos o pérdida de agudeza visual, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos dos revisiones sistemáticas^{1,2} que incluyeron cuatro estudios primarios^{3,4,7,9}, reportados en ocho referencias³⁻¹⁰. Todos corresponden a ensayos aleatorizados.</p> <p>No se encontraron estudios que comparen las intervenciones directamente, por lo que todos los análisis provienen de comparaciones indirectas obtenidas mediante la técnica de metanálisis en red.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos seleccionados incluyeron pacientes con diagnóstico de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina. Un ensayo⁴ también consideró a pacientes con oclusión de ramas de la vena central de la retina, pero éstos fueron analizados por separado, por lo que no son parte de los resultados de este resumen. Dos ensayos^{7,9} especificaron que los pacientes no debían tener más de 9 meses desde el diagnóstico de la patología mencionada.</p> <p>No se especificó criterios de exclusión.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Dos ensayos^{7,9} evaluaron inyecciones de aflibercept comparado con placebo. Otro ensayo⁴ considero un implante de dexametasona contra placebo. El cuarto ensayo comparó dexametasona frente a ranibizumab³.</p> <p>Como se mencionó con anterioridad, las revisiones sistemáticas seleccionadas realizaron un metanálisis en red (<i>network meta-analysis</i>) para comparar indirectamente estos dos tratamientos.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los ensayos reportaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agudeza visual medida como proporción de pacientes que ganaron 3 líneas o más en escala <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> a los 6 y 12 meses, y como cambio promedio de la mejor agudeza visual corregida en 6 meses usando la misma escala. • Proporción de pacientes que perdieron 3 líneas o más en escala <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> a los 6 meses. • Eventos adversos en cada tratamiento. <p>El seguimiento promedio de los ensayos fue de nueve meses, con un rango que fluctuó entre seis y doce meses.</p>

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de aflibercept versus dexametasona en pacientes con oclusión de la vena central de la retina está basada en cuatro ensayos aleatorizados^{3,4,7,9}, a partir de los cuales, dos revisiones sistemáticas realizaron una comparación indirecta mediante la técnica de metanálisis en red^{1,2}. Dos ensayos (361 pacientes)^{7,9}, compararon aflibercept versus placebo, un ensayo (287

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y analizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), 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 cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

pacientes) [4] comparó dexametasona contra placebo y un ensayo (243 pacientes)³ comparó dexametasona frente a ranibizumab. No fue posible reanalizar la información presentada por las revisiones sistemáticas, por lo que se presentan los resultados obtenidos directamente desde estas, en vez de un reanálisis de los datos.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- No es posible establecer con claridad si aflibercept comparado con dexametasona se asocia a mayor nivel de mejora de la agudeza visual, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- No es posible establecer con claridad si dexametasona comparado con aflibercept provoca una mayor pérdida de agudeza, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- No es posible establecer con claridad si aflibercept comparado con dexametasona se asocia a menos efectos adversos, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.

Aflibercept vs dexametasona en edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina		
Pacientes	Pacientes con diagnóstico de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina	
Intervención	Aflibercept	
Comparación	Dexametasona	
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)
Mejoría de agudeza visual	Una revisión [1] mostró que aflibercept está asociado a una mejoría en la agudeza visual* a los 6 meses (RR de 2,65; IC 95% 1,48 - 4,95), concordante con la segunda revisión [2] (RR de 5,67; IC 95% 0,73 a 13,87). El seguimiento de este desenlace a los 12 meses fue reportado por una revisión [2], favoreciendo también a aflibercept (RR 2,22; IC 95% 0,34 a 13,46). Esta última revisión [2] también informa el cambio promedio de la mejor agudeza visual corregida a los 6 meses**, informando que aflibercept sería superior a dexametasona (DM 21,6 IC 95% -0,36 - 44,17).	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy Baja
Pérdida de agudeza visual***	Una revisión [2] informa que los pacientes tratados con dexametasona presentan más veces pérdida de agudeza visual* (RR 8,34; IC 95% 0,14 - 746,86). La otra revisión [1] no lo reporta.	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy Baja
Efectos adversos en 12 meses	Los principales efectos adversos reportados por una revisión sistemática [2] que se asociaron a dexametasona fueron: el aumento de la presión intraocular (78 de 252 pacientes), dolor ocular (15 de 119), catarata (13 de 263), hemorragia conjuntival (13 de 119), neovascularización en el iris (9 de 119) e isquemia retinal (6 de 119). En aflibercept fueron: dolor ocular (12 de 114), aumento de la presión intraocular (10 de 104), hemorragia conjuntival (9 de 104), irritación ocular (3 de 104), endoftalmitis (1 de 114) e isquemia retinal (1 de 104) [2].	⊕○○○ ^{1,3} Muy Baja
GRADE: Grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).		
*Mejoría y pérdida de agudeza visual fueron evaluados a través de la escala ETDRS, como la proporción de pacientes que ganaron o perdieron 3 líneas o más, respectivamente.		
**Evaluado con escala ETDRS.		
***Se presenta como desenlace distinto a mejoría de agudeza visual, ya que generalmente es por complicaciones, por lo que estaría más relacionado con la seguridad del tratamiento.		
¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por serio riesgo de sesgo, debido a que los estudios no son ciegos.		
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión de los resultados, ya que presentan un intervalo de confianza muy amplio.		
³ Se disminuyeron dos niveles de certeza de evidencia por evidencia indirecta, ya que los resultados provienen de un análisis indirecto mediante metanálisis en red (<i>network meta-analysis</i>).		

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

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 estimación 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

Otras consideraciones para la toma de decisión

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

Esta evidencia se aplica a pacientes con diagnóstico de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces seleccionados son los más relevantes en la toma de decisiones según la opinión de especialistas en el tema, puesto que son los que afectan directamente en la calidad de vida del paciente, ya sea por la mejora en su agudeza visual o por evitar complicaciones durante el tratamiento.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

Ambos tratamientos, aflibercept y dexametasona, poseen efectividad comprobada respecto a la ganancia de agudeza visual en pacientes con edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina, sin embargo no existen estudios directos que los comparen.

Respecto a la seguridad, tampoco hay evidencia directa que compare ambos tratamientos.

Por lo anterior, la certeza de la evidencia es muy baja para realizar un adecuado balance entre riesgos y beneficios de un tratamiento por sobre otro.

Consideraciones de recursos

Las revisiones sistemáticas no evaluaron el impacto económico que tiene cada tratamiento, sin embargo, cada inyección de aflibercept tiene un precio menor que el implante de dexametasona, pero dado que la inyección debe repetirse varias veces a diferencia del implante de corticoides que dura aproximadamente seis meses, el costo directo de los fármacos anti-VEGF podría terminar siendo mayor que el de los corticoides.

Considerando la muy baja certeza de la evidencia no es posible realizar un adecuado balance entre beneficios y costos.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

El tratamiento más utilizado a nivel mundial para esta patología por los oftalmólogos expertos en el tema, es la inyección de fármacos anti-VEGF, y dentro de estos, últimamente hay una tendencia a utilizar aflibercept por su mayor vida media, a pesar que no ha demostrado evidencia de superioridad respecto a dexametasona, la cual es otra terapia ampliamente difundida y con eficacia comprobada.

Los pacientes por su parte, también podrían estar a favor de los medicamentos anti-VEGF, ya que están asociados clínicamente a menor incidencia de desenlaces negativos como catarata o aumento de la presión intraocular, lo que se traduce para ellos muchas veces en deterioro de la agudeza visual.

Con la evidencia presentada, lo más probable es que no se modifiquen las conductas actuales, ya que, según opinión de expertos, clínicamente parecen tener mejores desenlaces los anti-VEGF.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones del presente resumen coinciden con las de una de las revisiones sistemáticas identificadas¹, ya que establece que no existe claridad sobre la superioridad de un tratamiento sobre el otro, considerando la muy baja certeza de la evidencia. Sin embargo, la segunda revisión² concluyó que aflibercept sería superior y más seguro que dexametasona como tratamiento de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina. Estas conclusiones podrían deberse a que, esta última revisión no realizó un análisis de la certeza de la evidencia, sino que simplemente limitó sus conclusiones a los resultados del análisis estadístico.

La guía clínica de The Royal College of Ophthalmologists del Reino Unido¹¹ concluye, al igual que el presente resumen, que aflibercept u otro anti-VEGF no serían superiores a dexametasona. En contraste, la guía de la Academia Americana de Oftalmología de Los Estados Unidos¹² recomienda los fármacos anti-VEGF por sobre los corticoides, sin superioridad clara de aflibercept u otro en específico.

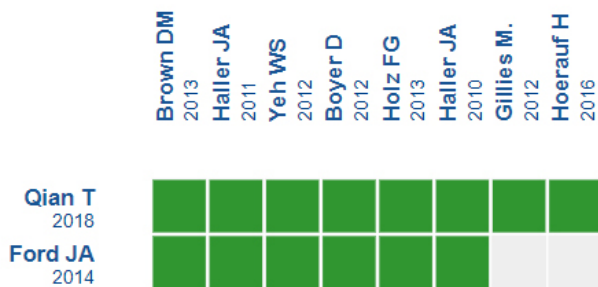
¿Puede que cambie esta información en el futuro?

Es muy probable que la información entregada en éste resumen de la evidencia cambie en el futuro, debido a que la certeza de la evidencia disponible es muy baja.

Se realizó una búsqueda en PROSPERO y en la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud, sin encontrarse revisiones ni ensayos en curso que respondan la pregunta investigada.

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.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta. Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones. El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva: [Aflibercept versus dexametasona en edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina.](#)**

Referencias

1. Ford J, Shyngdan D, Uthman O, Lois N, Waugh N. Drug treatment of macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005292-e005292.
2. Qian T, Zhao M, Wan Y, Li M, Xu X. Comparison of the efficacy and safety of drug therapies for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *BMJ Open*. 2018;8(12):e022700.
3. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, Paulus E, Schmitz-Valckenberg S, Pielan A et al. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;169:258-267.
4. Yeh W, Haller J, Lanzetta P, Kuppermann B, Wong T, Mitchell P et al. Effect of the Duration of Macular Edema on Clinical Outcomes in Retinal Vein Occlusion Treated with Dexamethasone Intravitreal Implant. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1190-1198.
5. Haller J, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz M, Gillies M, Heier J et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2453-2460.
6. Haller J, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz M, Gillies M, Heier J et al. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-1146.e3.

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 la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

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.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE 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

7. Brown D, Heier J, Clark W, Boyer D, Vitti R, Berliner A et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2013;155(3):429-437.e7.

8. Boyer D, Heier J, Brown D, Clark W, Vitti R, Berliner A et al. Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2012;119(5):1024-1032.
9. Holz F, Roider J, Ogura Y, Korobelnik J, Simader C, Groetzbach G et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;97(3):278-284.
10. Gillies M.. Intravitreal Vegf Trap-eye In Central Retinal Vein Occlusion: Results Of The Phase 3 Copernicus And Galileo Studies. *Clinical Experimental Ophthalmology*.40(44).
11. Sivaprasad S, Amoaku W, Hykin P. The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on retinal vein occlusions: executive summary. *Eye*. 2015;29(12):1633-1638.
12. Pulido J, Flaxel C, Adelman R, Hyman L, Folk J, Olsen T. Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern® Guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):P182-P208.

Correspondencia a

Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago
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.