

Efecto del uso preoperatorio de bevacizumab intravítreo en pacientes con retinopatía diabética proliferativa sometidos a vitrectomía - Primera actualización

Efraín Pérez-Argandoña^{a,b}, Juan Verdaguer^a, Sergio Zacharías^a, Raúl González^{b,c*}

^a Fundación Oftalmológica Los Andes, Santiago, Chile

^b Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

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

*Autor correspondiente raulgonzalez@gmail.com

Citación Pérez-Argandoña E, Verdaguer J, Zacharías S, González R. Preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy patients undergoing vitrectomy. *Medwave* 2019;19(1):e7511

Doi 10.5867/medwave.2019.01.7511

Fecha de envío 24/5/2018

Fecha de aceptación 11/12/2018

Fecha de publicación 25/1/2019

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 proliferative diabetic retinopathy, bevacizumab, vitrectomy, Epistemonikos, GRADE.

Resumen

Actualización

Este resumen Epistemonikos (Living FRISBEE: Living FRIendly Summary of the Body of Evidence using Epistemonikos) es una actualización del resumen publicado en diciembre de 2014.

Introducción

La retinopatía diabética proliferativa conlleva un alto riesgo de ceguera si no es tratada de manera oportuna. El tratamiento muchas veces incluye la vitrectomía. El uso preoperatorio de bevacizumab, un anti-factor de crecimiento endotelial vascular, podría mejorar variables intraoperatorias que facilitan la cirugía y mejorarían el curso postoperatorio.

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 metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos cinco revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron 16 estudios primarios, de los cuales 14 corresponden a ensayos aleatorizados.

Concluimos que el uso preoperatorio de bevacizumab disminuye la incidencia de hemorragia vítrea en el postoperatorio temprano y probablemente también en el postoperatorio tardío, pero no está claro su efecto sobre la agudeza visual. Además, probablemente disminuye el tiempo quirúrgico, podría disminuir la incidencia de roturas retinianas iatrogénicas, y si bien no está claro que disminuya la ocurrencia de sangrado intraoperatorio, podría disminuir la necesidad de uso de endodiatermia.

Sobre la actualización

Este resumen Epistemonikos (Living FRISBEE: Living FRIendly Summary of the Body of Evidence using Epistemonikos) es una actualización del resumen publicado en Diciembre de 2014 (doi: 10.5867/medwave.2015.6160)¹, debido a la aparición de una nueva revisión sistemática² que responde a nuestra pregunta, y a la actualización³ de una de las revisiones ya incluidas en la versión anterior⁴. Estas revisiones incluyen cuatro ensayos aleatorizados^{5,6,7,8} nuevos con respecto a la versión anterior de este resumen.

Considerando la nueva evidencia disponible hemos reconsiderado los desenlaces de interés, actualizando y realizando nuevos análisis con los datos disponibles. La nueva evidencia incorporada en este resumen lleva a cambios respecto a la certeza de la evidencia de los desenlaces relacionados a variables intraoperatorias, se agrega análisis de desenlaces postoperatorios y se replantea el análisis de efectos adversos realizado previamente.

Problema

La retinopatía diabética proliferativa, neovascularización y proliferación fibrosa llevan a la ceguera si no son tratadas apropiadamente. Los pacientes con esta condición pueden presentar hemorragia vítrea, desprendimiento de retina traccional o proliferación fibrovascular extensa, condiciones que requieren vitrectomía como parte de su tratamiento. Este procedimiento conlleva riesgo de sangrado intraoperatorio, el cual disminuye la visibilidad durante el procedimiento, con posibles consecuencias sobre la evolución postoperatoria del paciente.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular. Sus propiedades antiangiogénicas podrían ser útiles en pacientes con neovascularización activa que se someten a vitrectomía, facilitando la cirugía al disminuir el sangrado y complicaciones intraoperatorias, y disminuyendo la ocurrencia de sangrado en el postoperatorio.

Mensajes clave

- La inyección intravítrea de bevacizumab disminuye la incidencia de hemorragia vítrea en el postoperatorio temprano y probablemente también en el postoperatorio tardío.
- Debido a que la certeza de la evidencia ha sido evaluada como muy baja, no es posible establecer con claridad si el uso de bevacizumab previo a la vitrectomía lleva a un cambio en agudeza visual en el seguimiento postoperatorio mayor o igual a 3 meses.
- El uso preoperatorio de bevacizumab probablemente disminuye el tiempo quirúrgico total.

Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos 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 reanalizamos 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.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos cinco revisiones sistemáticas ^{2,3,9-11} que incluyeron 16 estudios primarios ^{5-8,12-23} , de los cuales 14 son ensayos aleatorizados ^{5-8,12,13,15-17,19-23} . Esta tabla, y el resumen en general, se basan en estos últimos, dado que los estudios observacionales no aumentaban la certeza de la evidencia existente, ni entregaban información adicional relevante.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	La mayoría de los ensayos incluyó pacientes sin distinción por sexo ni grupo etario. Sólo un ensayo excluyó pacientes menores a 18 años ⁵ . Los promedios de edad reportados por los ensayos variaron aproximadamente entre 44 ¹² y 62 años ⁶ . Todos los ensayos incluyeron pacientes con indicación de vitrectomía pars plana por complicaciones de retinopatía diabética proliferativa, principalmente hemorragia vítrea ^{5,7,8,12,13,15,19,21-23} y desprendimiento de retina traccional ^{5,7,8,12,13,15-17,19-23} . Sólo un ensayo excluyó pacientes con hemorragia vítrea de cualquier grado ¹⁶ , mientras que otro

	ensayo excluyó casos de hemorragia vítrea densa que impidieron graduar membranas fibrovasculares⁵. Un ensayo no consideró casos de desprendimiento de retina traccional-regmatógeno¹⁹ y un ensayo excluyó desprendimiento de retina con compromiso macular²⁰. Existe gran variabilidad en los criterios de exclusión reportados. Destaca que la mayoría de los ensayos excluyó pacientes con cirugía intraocular previa, especialmente cirugía vitreoretinal^{5,6,8,13,16,17,21,22}; cinco ensayos excluyeron pacientes con antecedente de infartos al miocardio, accidentes cerebrovasculares o eventos trombóticos^{5,8,13,16,22}; cuatro ensayos excluyeron pacientes con algún tipo de coagulopatía, alteraciones en las pruebas de coagulación o uso de anti-trombóticos distintos de aspirina^{13,16,21,22}. Sólo dos ensayos excluyeron pacientes embarazadas^{5,15} y dos excluyeron inyección intravítrea de bevacizumab previa^{15,17}. En los ensayos considerados se incluyeron 674 ojos de 649 pacientes, todos ellos adultos. Cuatro ensayos incluyeron más de un ojo por paciente^{5,8,19,21}.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Todos los ensayos compararon inyección intravítrea de bevacizumab previo a vitrectomía contra vitrectomía sola. Sólo tres ensayos utilizaron inyección simulada en el grupo control^{4,15,19}. En el grupo de intervención se utilizó bevacizumab intravítreo en distintos protocolos de administración. La dosis en su mayoría fue de 1,25 mg en 0,05 ml^{5-7,12,13,15,19-23}. Dos ensayos utilizaron mayor dosis de bevacizumab en la misma concentración: uno de ellos utilizó 2,5 mg¹⁷ y otro 1,5 mg¹⁶. La concentración utilizada fue la misma en todos los ensayos salvo en el más reciente que utilizó una concentración y dosis significativamente menor de 0,16 mg de bevacizumab en 0,05 ml⁸. La temporalidad de la intervención varió entre 1 a 20 días previo a la cirugía. La mayoría de los ensayos administró bevacizumab 7 días o antes de la vitrectomía^{5-8,12,13,15,17,20,22}. Un ensayo administró bevacizumab 14 días antes¹⁶. Dos ensayos aleatorizaron a los pacientes a uno de tres grupos: uno de control y dos de intervención con administración de bevacizumab en distinta temporalidad^{19,21}: un ensayo lo administró 7 o 20 días previo a vitrectomía respectivamente¹⁹ y; el otro ensayo administró bevacizumab intraoperatorio a un grupo y al otro bevacizumab preoperatorio en tiempo variable entre 1 a 14 días previos, con un promedio de 4,9 días²¹. Al realizar los metanálisis se excluyeron los datos obtenidos de los 37 ojos de este estudio que recibieron bevacizumab intraoperatorio.
Qué tipo de desenlaces midieron	Existe gran variabilidad en los desenlaces medidos por los ensayos. Estos se pueden clasificar en variables intraoperatorias, curso postoperatorio y efectos adversos: • Variables intraoperatorias: Principalmente tiempo quirúrgico total, sangrado intraoperatorio, uso de endodiatermia (cauter-

ización de vasos sanguíneos retinales), desgarros de retina iatrogénicos y uso de tampones como silicona, aceite, gas, perfluorocarbono, entre otros.

- Desenlaces postoperatorios: Mejor agudeza visual corregida, hemorragia vítrea postoperatoria temprana (< 4 semanas) o tardía (>4 semanas), tiempo de reabsorción de hemorragia vítrea, adherencia anatómica de la retina.
- Efectos adversos tanto relacionados a la inyección como postquirúrgicos: eventos adversos sistémicos y trombosis sistémica, principalmente infarto al miocardio o accidente vascular encefálico, efectos adversos locales como endoftalmitis, desprendimiento de retina, aumento de presión intraocular, casos nuevos de rubeosis, glaucoma neovascular, progresión de catarata, erosiones corneales, reacción de cámara anterior, uveítis, entre otros.

* 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 bevacizumab está basada en 13 ensayos aleatorizados que incluyen 674 ojos de 649 pacientes^{5-8,12,13,15-17,19-22}. Uno de los ensayos aleatorizados²³ no aporta información sobre los desenlaces de interés.

Nueve ensayos reportaron hemorragia vítrea postoperatoria temprana (475 ojos)^{6-8,12,15,17,20-22} y seis reportaron hemorragia vítrea postoperatoria tardía (269 ojos)^{7,12,17,20-22}. Seis ensayos reportaron agudeza visual en el seguimiento postoperatorio (270 ojos)^{5,12,17,19-21}, seis evaluaron el tiempo quirúrgico total (246 ojos)^{8,12,13,17,19,20}, seis la ocurrencia de sangrado intraoperatorio (218 ojos)^{5,12,13,15,19,20}, seis el uso de endodiatermia durante la vitrectomía (276 ojos)^{6,8,12,17,20,22} y siete reportaron rotura de retina iatrogénica (333 ojos)^{8,12,13,15,19,20,22}.

Ocho ensayos evaluaron la ocurrencia de eventos adversos sistémicos incluyendo infarto al miocardio, accidente vascular encefálico o trombosis sistémica (366 ojos)^{5,8,12,13,15,16,19,21} y seis ensayos evaluaron endoftalmitis (318 ojos)^{8,13,15,16,19,21}.

El resumen de los resultados es el siguiente:

Curso postoperatorio:

- El uso preoperatorio de bevacizumab disminuye la incidencia de hemorragia vítrea en el período postoperatorio temprano (< 4 semanas) (certeza de la evidencia alta).
- El uso preoperatorio de bevacizumab probablemente disminuye la incidencia de hemorragia vítrea en el período postoperatorio tardío (> 4 semanas) (certeza de la evidencia moderada).
- Debido a que la certeza de la evidencia ha sido evaluada como muy baja, no es posible establecer con claridad si el uso de bevacizumab previo a la vitrectomía lleva a un cambio en agudeza visual en el seguimiento postoperatorio mayor o igual a 3 meses.

Variables intraoperatorias:

El uso preoperatorio de bevacizumab intravítreo probablemente disminuye el tiempo operatorio (certeza de la evidencia moderada).

- Debido a que la certeza de la evidencia ha sido evaluada como muy baja, no es posible establecer con claridad si el uso preoperatorio de bevacizumab disminuye la frecuencia de sangrado intraoperatorio.
- El uso preoperatorio de bevacizumab podría disminuir la necesidad de uso de endodiatermia y la ocurrencia de roturas retinianas iatrogénicas (certeza de la evidencia baja).

Efectos adversos

- Debido a que la certeza de la evidencia ha sido evaluada como muy baja, no es posible establecer con claridad si el uso de bevacizumab aumenta el riesgo de eventos adversos sistémicos tales como infarto al miocardio, accidente vascular cerebral o trombosis sistémicas.
- Debido a que la certeza de la evidencia ha sido evaluada como muy baja, no es posible establecer con claridad si el uso de bevacizumab intravítreo aumenta la tasa de los efectos adversos locales.

Inyección intravítrea de bevacizumab previo a la vitrectomía por retinopatía diabética				
Pacientes	Retinopatía diabética con requerimiento de vitrectomía			
Intervención	Bevacizumab intravítreo previo a vitrectomía			
Comparación	Vitrectomía sin bevacizumab preoperatorio, con o sin inyección simulada.			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN bevacizumab	CON bevacizumab		
	Diferencia: ojos por 1000			
Hemorragia vítrea postoperatoria temprana (< 4 semanas)	311 por 1000	88 por 1000	RR 0,35 (0,24 a 0,57)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 223 ojos menos (Margen de error: 133 a 242 menos)			
Hemorragia vítrea postoperatoria tardía (> 4 semanas)	209 por 1000	104 por 1000	RR 0,56 (0,31 a 1,0)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
	Diferencia: 105 ojos menos (Margen de error: 0 a 144 menos)			
Agudeza visual corregida	1,2 LogMAR**	0,82 LogMAR	--	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
	DM: 0,38 LogMar menos (Margen de error: 0 a 0,77 LogMAR menos)			
Tiempo quirúrgico total	81 minutos	57 minutos	--	⊕⊕⊕○ ² Moderada
	DM: 24 minutos menos (Margen de error: 15 a 32 menos)			
Sangrado Intraoperatorio	918 por 1000	541 por 1000	RR 0,59 (0,34 a 1,04)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
	Diferencia: 377 ojos menos (Margen de error: 606 menos a 37 más)			
Uso de endodiatermia durante vitrectomía	4 aplicaciones	1,5 aplicaciones	--	⊕⊕○○ ^{2,3} Baja
	DM: 2,5 aplicaciones menos (Margen de error: 1 a 4 menos)			
Rotura retiniana iatrogénica	208 por 1000	114 por 1000	RR 0,55 (0,31 a 0,99)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	Diferencia: 94 ojos menos (Margen de error: 0 a 146 menos)			
Efectos adversos sistémicos	No ocurrieron casos de eventos adversos sistémicos, tales como infarto al miocardio, accidente vascular cerebral o trombosis sistémica en ninguno de los grupos de tratamiento.			⊕○○○ ^{2,4,5} Muy baja
Efectos adversos locales	Los efectos adversos locales ocurrieron con baja frecuencia y no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento. En particular, no se reportó ningún caso de endoftalmitis en ninguno de los grupos de tratamiento.			⊕○○○ ^{2,4,5} Muy baja
Margen de error: Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. DM: Diferencia de medias GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página). *Los riesgos SIN bevacizumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON bevacizumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ** Logaritmo del ángulo mínimo de resolución. ¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que existe la posibilidad de no efecto. ² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia ya que los estudios tienen limitaciones (riesgo de sesgo) importantes. Sólo cuatro estudios reportan un diseño de estudio con doble ciego [4], [7], [15], [19], y dos reportan que solo el cirujano estuvo ciego a la intervención [17], [22]. ³ Se disminuyó la certeza de la evidencia por inconsistencia importante detectada en test I² (I² de 82% en el desenlace agudeza visual corregida, I² de 97% en sangrado intraoperatorio e I² de 96% en uso de endodiatermia durante vitrectomía). ⁴ Se disminuyó un nivel de evidencia adicional por riesgo de sesgo, debido a que no es posible descartar reporte selectivo de efectos adversos. ⁵ Se disminuyeron dos niveles de certeza debido a evidencia indirecta: los estudios incluidos no fueron diseñados para pesquisar eventos adversos de baja frecuencia, las intervenciones fueron variables (dos de los seis estudios que reportan endoftalmitis utilizaron inyecciones simuladas; dosis y temporalidad variable de bevacizumab), y tiempo de seguimiento variable.				

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

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

Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con indicación de vitrectomía por complicaciones de retinopatía diabética proliferativa, particularmente hemorragia vítrea y desprendimiento de retina traccional.

Se excluyeron pacientes con cirugías intraoculares previas distintas de cirugía de cataratas, especialmente cirugías vitreoretinales.

Se excluyeron pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares mayores como infarto al miocardio, accidente vascular cerebral o trombosis sistémica y pacientes con coagulopatía, alteraciones en las pruebas de coagulación y/o uso de anticoagulantes. Se excluyen pacientes embarazadas.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces incluidos en este resumen son concordantes con los considerados por los distintos ensayos, revisiones sistemáticas y las principales guías clínicas como desenlaces críticos para la toma de decisión.

La evidencia sobre cómo valoran los pacientes los distintos desenlaces en la retinopatía diabética muestra que sin lugar a dudas la agudeza visual es el de mayor importancia^{24,25}. Lamentablemente, aún no está claro el efecto del uso de bevacizumab previo a vitrectomía sobre este desenlace.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

Una limitación para realizar un balance riesgo/beneficio es la incertidumbre con respecto a la agudeza visual. Sin embargo, hay evidencia con mejor certeza que demuestra beneficios en la incidencia de hemorragia vítrea postoperatoria y las variables quirúrgicas más importantes.

Ninguno de los estudios reporta casos de eventos adversos sistémicos para ninguna de las dos ramas de tratamiento. Sin embargo, el seguimiento realizado por los estudios fue limitado, la mayoría de aproximadamente 6 meses, y en algunos casos tan corto como un mes^{8,15}.

La aplicación sistémica de bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal se ha asociado a mayor mortalidad relacionada al tratamiento, efectos adversos cardiovasculares serios, hipertensión y eventos trombóticos arteriales [26]. Dado que se ha descrito presencia plasmática del fármaco tras administración intravítrea²⁷, resulta razonable tener precaución al considerar la evidencia presentada.

Sin embargo, este riesgo no ha sido demostrado en la aplicación intravítrea de bevacizumab. Revisiones sistemáticas que han evaluado la seguridad de esta intervención en distintas condiciones oftalmológicas no han mostrado un riesgo aumentado de efectos adversos serios, como eventos cardiovasculares mayores, pero es necesario tener mayor evidencia para realizar una adecuada evaluación de éste²⁸⁻³¹. Una publicación reciente de la Agencia Canadiense para las Drogas y Tecnologías en Salud, concluye que aún no está claro que el riesgo de eventos tromboembólicos sea considerablemente mayor en una población usuaria de anti-VEGF intravítrea en comparación con una población similar (que tiene de por sí un riesgo basal aumentado) que no use este tratamiento, y que el riesgo no sería mayor en un tipo de anti-VEGF sobre otro³².

Por tanto, con la aplicación intravítrea de bevacizumab no se han reportado hasta el momento los riesgos cardiovasculares y sistémicos evidenciados con su aplicación sistémica. Sin embargo, la evidencia actual es insuficiente para obtener conclusiones definitivas.

Respecto a los efectos adversos locales, estos ocurrieron con baja frecuencia en los ensayos incluidos (principalmente casos de elevación transitoria precoz de la presión intraocular) y no hubo diferencia entre los grupos de intervención. No se reportó ningún caso de endoftalmitis en los 6 ensayos que reportaron este efecto adverso, sin embargo, esto se debe probablemente al número insuficiente de pacientes para pesquisar esta complicación. Se sabe que el riesgo de endoftalmitis es muy bajo pero existe³². Un meta-análisis reciente, que analizó 503.890 inyecciones intravítreas de distintos anti-VEGF, reporta una incidencia promedio de 0,039% en inyecciones de bevacizumab, sin diferencias significativas al comparar con ranibizumab o aflibercept³³. Este es un punto a tener en cuenta en el proceso de decisión clínica, sin embargo, cabe recordar que la población estudiada incluye pacientes con patologías oftalmológicas severas que requieren vitrectomía que en sí misma tiene riesgo de complicaciones como endoftalmitis, que se da en promedio en 0,05% de los casos³⁴.

Consideraciones de recursos

Debido a que el uso de bevacizumab previo a una vitrectomía es una propuesta reciente y sus efectos clínicos aún están en investigación, no se han realizado estudios que evalúen la costo-efectividad de esta intervención.

El efecto positivo de bevacizumab sobre variables intraoperatorias como el tiempo quirúrgico total, podría contribuir a disminuir los costos y hacer más eficiente la intervención. El efecto favorable sobre desenlaces clínicos podría contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, aún no está claro el efecto sobre la agudeza visual.

Dado que en la actualidad el bevacizumab es un medicamento de elevado costo, la utilización de este fármaco previo a una vitrectomía debe ser evaluada en detalle en contextos en que existan limitaciones de recursos importantes.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Debido a la gran importancia que atribuyen los pacientes a la agudeza visual, en escenarios sin limitaciones importantes de recursos, algunos pacientes podrían inclinarse por la utilización de una terapia con un potencial beneficio en este desenlace, aunque la certeza de la evidencia sea muy baja.

Los tratantes pueden verse inclinados a utilizar esta opción por sus efectos favorables en variables intraoperatorias como el tiempo quirúrgico total, además de la disminución en la incidencia de hemorragia vítrea en el curso postoperatorio.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Estas conclusiones concuerdan, en líneas generales, con las revisiones sistemáticas identificadas respecto a los desenlaces de incidencia de hemorragia vítrea en el postoperatorio temprano, agudeza visual postoperatoria, tiempo quirúrgico total, frecuencia de uso de endodiatermia, rotura retiniana iatrogénica y efectos adversos.

Respecto al desenlace de incidencia de hemorragia vítrea en el postoperatorio tardío, existe diferencia en los resultados obtenidos por nuestra revisión y tres de las revisiones sistemáticas^{2,3,10}. Estas se explican principalmente por diferencias en los estudios primarios incluidos. Nuestro meta-análisis es el único que considera todos los estudios clínicos aleatorizados con información disponible sobre este desenlace. Sin embargo, la certeza de la evidencia es moderada por lo que podría cambiar con resultados de nuevos estudios.

Es esperable que el efecto del uso preoperatorio de bevacizumab sobre la incidencia de hemorragia vítrea en el período postoperatorio tardío (> 4 semanas) sea menor que en el período postoperatorio temprano (< 4 semanas) o incluso nulo, ya que la vida media del fármaco es corta. Estudios farmacocinéticos, tanto en humanos como en modelos animales, han mostrado que la vida media de bevacizumab en el humor vítreo sería de aproximadamente 4 a 5 días^{35,37}, y estaría en cantidades mínimas detectables hasta 30 días. Sin embargo, podría detectarse en la retina por hasta 14 días¹⁸, y podrían existir efectos que persistan independiente de la presencia del fármaco. Nuevas formulaciones en estudio de bevacizumab, en modelos de liberación prolongada, eventualmente podrían aumentar el efecto del fármaco durante el período postoperatorio tardío³⁷. La vida media se modificaría con la dosis administrada³⁸, por lo que habría que evaluar la dosis más efectiva. Además, la vida media del fármaco en ojos vitrectomizados sería considerablemente menor³⁶, por lo que el efecto clínico también podría ser menor en ojos previamente vitrectomizados, casos que fueron excluidos explícitamente por la mayoría de los ensayos analizados. Todos estos aspectos farmacocinéticos deben ser investigados previamente con estudios clínicos adecuados que aporten evidencia suficiente para evaluar formalmente si podrían tener alguna implicancia clínica real o no.

Respecto a la ocurrencia de sangrado intraoperatorio, hay diferencias sutiles en relación con los resultados e interpretación de la evidencia, que se deben principalmente a los estudios primarios incluidos y al modelo de análisis estadístico utilizado para la comparación (en nuestro caso utilizamos riesgo relativo). Al igual que las otras tres revisiones sistemáticas^{2,9,10} que analizan este desenlace, nuestros resultados evidencian que el uso de bevacizumab preoperatorio disminuiría la ocurrencia de sangrado intraoperatorio, sin embargo la certeza de la evidencia es muy baja. Es más, en tres^{5,12,20} de los seis estudios que reportan datos para este desenlace, ocurrió sangrado intraoperatorio en prácticamente todos los pacientes en ambos grupos de tratamiento. Una probable interpretación es que el efecto de bevacizumab disminuya la severidad del sangrado intraoperatorio más que la ocurrencia del mismo, que sería difícil de evitar dado el contexto de neovascularización que presentan estos pacientes. En ese sentido, la frecuencia del uso de endodiatermia fue considerada por varios estudios como un indicador de la severidad del sangrado, y la evidencia muestra con mayor certeza que el uso de bevacizumab preoperatorio disminuiría el número de aplicaciones intraoperatorias de endodiatermia.

Los mensajes clave de nuestro resumen son concordantes con las principales guías de práctica clínica identificadas, que sugieren que debería considerarse el uso de bevacizumab preoperatorio en ojos con retinopatía diabética proliferativa que serán sometidos a vitrectomía^{39,40}. Así mismo, no se contraponen con otras guías que señalan que esta aplicación terapéutica aún está en investigación⁴¹, ya que la certeza de la evidencia disponible actualmente no es la óptima respecto a varios desenlaces.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

Es probable que lo que sabemos sobre el efecto del uso de bevacizumab previo a una vitrectomía por retinopatía diabética cambie en el futuro, particularmente en relación a su efecto sobre la agudeza visual.

Se identificaron tres ensayos aleatorizados registrados en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud que responden a la pregunta, pero tenían planeado completar el reclutamiento de pacientes hace más de cinco años y aún no presentan publicaciones⁴²⁻⁴⁴.

No se identificó ninguna revisión sistemática en curso en PROSPERO *International prospective register of systematic reviews* que respondiera a la pregunta de interés.

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.

	Rizzo S 2008	Ahmadieh H 2009	di Lauro R 2010	Modarres M 2009	El-Batarny AM 2008	Ahn J 2011	Farahvash MS 2011
Jonathan M Smi.. 2015							
Simunovic MP 2015							
Martinez-Zapat.. 2014							
Zhang ZH 2013							

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**: [Bevacizumab preoperatorio para la retinopatía diabética proliferativa](#).

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

Referencias

1. Véliz D, Rada G. [Does preoperative intravitreal bevacizumab reduce complications of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy?]. *Medwave*. 2014;14(11):e6052. | PubMed |
2. Simunovic MP, Maberley DA. ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY FOR PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina*. 2015;35(10):1931-42. | CrossRef | PubMed |
3. Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD008214. | CrossRef | PubMed |
4. Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(5):CD008214. | CrossRef | PubMed |
5. Sohn EH, He S, Kim LA, Salehi-Had H, Javaheri M, Spee C, et al. Angiofibrotic response to vascular endothelial growth factor inhibition in diabetic retinal detachment: report no. 1. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1127-34. | CrossRef | PubMed | PMC |
6. Elwan MM, Ghanem AA, Abousamra WA. Outcome of a Single Intravitreal Bevacizumab Injection on the Visual Acuity and Course of Pars Plana Vitrectomy in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Curr Eye Res*. 2013. | CrossRef | PubMed |
7. Zaman Y, Rehman AU, Memon AF. Intravitreal Avastin as an adjunct in patients with proliferative diabetic retinopathy undergoing pars plana vitrectomy. *Pak J Med Sci*. 2013;29(2):590-2. | PubMed | PMC |
8. Manabe A, Shimada H, Hattori T, Nakashizuka H, Yuzawa M. RANDOMIZED CONTROLLED STUDY OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB 0.16 MG INJECTED ONE DAY BEFORE SURGERY FOR PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY. *Retina*. 2015;35(9):1800-7. | CrossRef | PubMed |

9. Zhao LQ, Zhu H, Zhao PQ, Hu YQ. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(9):1216-22. | CrossRef | PubMed | PMC |
10. Zhang ZH, Liu HY, Hernandez-Da Mota SE, Romano MR, Falavarjani KG, Ahmadi H, et al. Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):106-15.e2. | CrossRef | PubMed |
11. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Pijoán JI, Buil-Calvo JA, Cordero JA, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD008721. | CrossRef | PubMed |
12. El-Batarny AM. Intravitreal bevacizumab as an adjunctive therapy before diabetic vitrectomy. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):709-16. | PubMed | PMC |
13. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E, Vento A, Miniaci S, Williams G. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(6):837-42. | CrossRef | PubMed |
14. Yang CM, Yeh PT, Yang CH, Chen MS. Bevacizumab pretreatment and long-acting gas infusion on vitreous clear-up after diabetic vitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(2):211-7 | CrossRef | PubMed |
15. Ahmadi H, Shoeibi N, Entezari M, Monshizadeh R. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2009;116(10):1943-8. | CrossRef | PubMed |
16. da R Lucena D, Ribeiro JA, Costa RA, Barbosa JC, Scott IU, de Figueiredo-Pontes LL, et al. Intraoperative bleeding during vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment with versus without preoperative intravitreal bevacizumab (IBeTra study). *Br J Ophthalmol*. 2009;93(5):688-91. | CrossRef | PubMed |
17. Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG, Naseripour M, Hashemi M, Parvaresh MM. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(5):848-52. | PubMed |
18. Yeh PT, Yang CM, Lin YC, Chen MS, Yang CH. Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy. *Retina*. 2009;29(6):768-74. | CrossRef | PubMed |
19. di Lauro R, De Ruggiero P, di Lauro MT, Romano MR. Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(6):785-91. | CrossRef | PubMed |
20. Hernández-Da Mota SE, Nuñez-Solorio SM. Experience with intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct in 23-G vitrectomy for advanced proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(6):1047-52. | PubMed |
21. Ahn J, Woo SJ, Chung H, Park KH. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2218-26. | CrossRef | PubMed |
22. Farahvash MS, Majidi AR, Roohipour R, Ghassemi F. Preoperative injection of intravitreal bevacizumab in dense diabetic vitreous hemorrhage. *Retina*. 2011;31(7):1254-60. | CrossRef | PubMed |
23. Han XX, Guo CM, Li Y, Hui YN. Effects of bevacizumab on the neovascular membrane of proliferative diabetic retinopathy: reduction of endothelial cells and expressions of VEGF and HIF-1 α . *Mol Vis*. 2012;18:1-9. | PubMed | PMC |
24. Szabo SM, Beusterien KM, Pleil AM, Wirostko B, Potter MJ, Tildesley H, et al. Patient preferences for diabetic retinopathy health States. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3387-94. | CrossRef | PubMed |
25. Wirostko B, Beusterien K, Grinspan J, Ciulla T, Gonder J, Barsdorf A, et al. Patient preferences in the treatment of diabetic retinopathy. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:229-37. | CrossRef | PubMed | PMC |
26. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(5):487-94. | CrossRef | PubMed |
27. Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, Kralinger MT, Kieselbach GF. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(4):454-9. | CrossRef | PubMed |
28. Poku E, Rathbone J, Wong R, Everson-Hock E, Essat M, Pandor A, et al. The safety of intravitreal bevacizumab monotherapy in adult ophthalmic conditions: systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005244. | CrossRef | PubMed | PMC |
29. Thulliez M, Angoulvant D, Le Lez ML, Jonville-Bera AP, Pisella PJ, Gueyffier F, et al. Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1317-26. | CrossRef | PubMed |
30. Dedania VS, Bakri SJ. Systemic safety of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(3):224-43. | CrossRef | PubMed |
31. Mikačić I, Bosnar D. Intravitreal Bevacizumab and Cardiovascular Risk in Patients with Age-Related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Drug Saf*. 2016;39(6):517-41. | CrossRef | PubMed |
32. R Deonandan SJ. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs for the Treatment of Retinal Conditions: A Review of the Safety. *CADTH Rapid Response Reports*. 2017. | PubMed |
33. Rayess N, Rahimy E, Storey P, Shah CP, Wolfe JD, Chen E, DeCroos FC, Garg SJ, Hsu J, post-injection endophthalmitis rates and characteristics following intravitreal bevacizumab, ranibizumab and aflibercept, *American Journal of Ophthalmology* (2016). | CrossRef | PubMed |
34. CHEN, Guohai, et al. INCIDENCE OF ENDOPHTHALMITIS AFTER VITRECTOMY: A Systematic Review and Meta-analysis. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 2018. [23 Jan 2018]. | CrossRef | PubMed |
35. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*. 2007;114(12):2179-82. | CrossRef | PubMed |
36. Moisseiev E, Waisbourd M, Ben-Artzi E, Levinger E, Barak A, Daniels T, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical and intravitreal administration in human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(2):331-7. | CrossRef | PubMed | PMC |
37. Ye Z, Ji YL, Ma X, Wen JG, Wei W, Huang SM. Pharmacokinetics and distributions of bevacizumab by intravitreal injection of bevacizumab-PLGA microspheres in rabbits. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(4):653-8. | CrossRef | PubMed | PMC |
38. Meyer CH, Krohne TU, Holz FG. Intracocular pharmacokinetics after a single intravitreal injection of 1.5 mg versus 3.0 mg of bevacizumab in humans. *Retina*. 2011;31(9):1877-84. | CrossRef | PubMed |
39. Canadian Ophthalmological Society Diabetic Retinopathy Clinical Practice Guideline Expert Committee, Hooper P, Boucher MC, Cruess A, Dawson KG, Delpero W, et al. Canadian Ophthalmological

Society Evidence-based Clinical Practice Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy - executive summary. Can J Ophthalmol. 2012 Apr;47(2):91-6. | CrossRef | PubMed |

40. Pareja-Ríos A, Serrano-García MA, Marrero-Saavedra MD, Abalde-López VM, Reyes-Rodríguez MA, Cabrera-López F, et al. [Guidelines of clinical practice of the SERV (Spanish Retina and Vitreous Society): management of ocular complications of diabetes. Diabetic retinopathy and macular oedema]. Arch Soc Esp Oftalmol. 2009;84(9):429-50. | PubMed |
41. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2017.
42. NCT01151722. Adjuvant intravitreal bevacizumab in pars plana vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage. | Link |
43. NCT01091896. Adjuvant intravitreal bevacizumab in pars plana vitrectomy for vitreous hemorrhage secondary to diabetic retinopathy. | Link |
44. ISRCTN79120387. A randomised, single-masked, phase IV pilot study of the efficacy and safety of adjunctive intravitreal Avastin® (bevacizumab) in the prevention of early postoperative vitreous haemorrhage following diabetic vitrectomy. | Link |

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.