

Treat and extend comparado con *pro re nata* en degeneración macular asociada a la edad neovascular

Rodolfo Garretón^{1,2}, Raúl González^{1,2}

¹ Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

² Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile.

* Autor corresponsal raulgonzalezc@gmail.com

Citación Garretón R, González R. *Treat and extend* comparado con *pro re nata* en degeneración macular asociada a la edad. *Medwave* 2020;20(08):e8023

Doi 10.5867/medwave.2020.08.8023

Fecha de envío 13/11/2019

Fecha de aceptación 26/12/2019

Fecha de publicación 11/09/2020

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 Centro Evidencia UC Synthesis Project

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

Palabras clave Age-related macular degeneration, *treat and extend*, *pro re nata*, neovascular, Epistemonikos, GRADE.

Resumen

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad es la principal causa de ceguera en personas mayores en el mundo. Uno de los tratamientos más eficaces consiste en inyecciones intravítreas de fármacos anti factor del crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF). Sin embargo, no existe consenso sobre su frecuencia de administración, siendo *pro re nata* y *treat and extend* los protocolos más utilizados, pero existe controversia sobre su efectividad.

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 dos estudios primarios, ambos observacionales.

Concluimos que no es posible establecer con claridad si el protocolo *treat and extend* en comparación a *pro re nata* es superior en términos de ganancia visual, disminución del grosor de la retina, número de inyecciones ni en el desarrollo de efectos adversos serios a los 12 meses, debido a que la certeza de la evidencia existente es muy baja.

Problema

La degeneración macular asociada a la edad es la causa más común de ceguera en el mundo en personas mayores de 50 años¹, la que se estima podría llegar a los 288 millones de casos para el año 2040². Esta enfermedad se produce con la acumulación excesiva de drusa, un material residual que puede ser encontrado en la mácula o periferia de la retina y que genera los cambios histológicos que desarrollan la degeneración macular¹.

Actualmente, uno de los tratamientos más eficaces para la degeneración macular asociada a la edad neovascular consiste en la inyección intravítrea de fármacos anti factor del crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF)³, pero no hay un consenso en la literatura sobre la frecuencia de las administraciones, ni bajo qué criterios específicos suministrar los medicamentos.

Dentro de los protocolos utilizados destacan los regímenes fijos que generalmente consisten en inyecciones mensuales, el *pro re nata*

que consiste en visitas mensuales en las cuales se administra el medicamento según los hallazgos del examen oftalmológico, y en tercer lugar el *treat and extend*, en el que se suministra el fármaco independiente de lo observado por el especialista, pero se definen los intervalos de visita según el examen, pudiendo ir desde cuatro a doce semanas⁴.

En el presente resumen se evaluará la efectividad y seguridad del protocolo *treat and extend* en comparación con el protocolo *pro re nata*, cuyo uso aún es controvertido.

Mensajes clave

- No es posible establecer con claridad si el protocolo *treat and extend* comparado con *pro re nata* es superior en términos de ganancia visual, disminución del grosor de la retina, número de inyecciones a los 12 meses ni en el desarrollo de efectos adversos serios, 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^{5,6} que incluyeron dos estudios observacionales^{7,8}.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Los dos estudios incluyeron pacientes con el diagnóstico de degeneración macular asociada a la edad neovascular, independiente del estado. Un estudio incluyó pacientes tratados entre 2007 y 2008⁷, y uno entre 2010 y 2014⁸.</p> <p>Un estudio incluyó sólo caucásicos con agudeza visual sobre 0,5 (Snellen)⁸.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Los dos estudios evaluaron el tratamiento con fármacos anti-VEGF, comparando los protocolos <i>treat and extend</i> con <i>pro re nata</i>^{7,8}.</p> <p>En ambos estudios se utilizó <i>ranibizumab</i> como fármaco anti VEGF en dosis de 0.5 miligramos por cada inyección^{7,8}.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los estudios reportaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por la revisión sistemática de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ganancia en agudeza visual a los 12 meses usando la escala <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> (ETDRS). • Grosor central de la retina a los 12 meses. • Número de inyecciones en 12 meses. • Efectos adversos en 12 meses. <p>El seguimiento de los ensayos fue de mínimo 12 meses, sin especificar el tiempo máximo en cada trabajo.</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.

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.

Resumen de los resultados

La información presentada sobre los efectos del uso de *treat and extend* comparado con *pro re nata* está basada en dos estudios observacionales que incluyeron 230 pacientes^{5,6}.

Los dos estudios observacionales midieron la ganancia en la agudeza visual a los 12 meses, los efectos adversos serios ocurridos en 12 meses y el número de inyecciones utilizadas en 12 meses en cada protocolo^{7,8} (230 pacientes). Un estudio midió además el grosor central de la retina a los 12 meses (140 pacientes)⁸.

Sin embargo, ninguna revisión permitió la extracción de datos de los desenlaces grosor central de la retina, número de inyecciones y efectos adversos serios de manera que pudieran ser incorporados a un metanálisis, por lo que la información de dichos desenlaces se presenta como síntesis narrativa de la única revisión que identificó ambos estudios⁵.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- No es posible establecer con claridad si el protocolo *treat and extend* comparado con *pro re nata* genera una mayor ganancia en la agudeza visual a los 12 meses, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- No es posible establecer con claridad si el protocolo *treat and extend* comparado con *pro re nata* lleva a una mayor disminución del grosor central de la retina a los 12 meses, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- No es posible establecer con claridad si el protocolo *treat and extend* comparado con *pro re nata* se relaciona con un mayor número de inyecciones a los 12 meses, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- No es posible establecer con claridad si el protocolo *treat and extend* comparado con *pro re nata* se asocia a menos efectos adversos serios a los 12 meses, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.

<i>Treat and extend</i> comparado con <i>pro re nata</i> en degeneración macular asociada a la edad neovascular			
Pacientes	Diagnosticados con degeneración macular asociada a la edad neovascular		
Intervención	Protocolo <i>treat and extend</i>		
Comparación	Protocolo <i>pro re nata</i>		
Desenlaces	Efecto absoluto*		Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON <i>pro re nata</i>	CON <i>treat and extend</i>	
Ganancia en agudeza visual a los 12 meses ^{*,**}	9,3 letras	15,58 letras	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy Baja
	DM: 6,28 letras más (Margen de error: 3,48 a 9,08 más)		
Grosor central de la retina a los 12 meses	Una revisión [5] reportó que a los 12 meses de seguimiento hubo una mayor reducción del grosor central de la retina en el grupo que recibió el protocolo <i>treat and extend</i> comparado con <i>pro re nata</i> (DM -58 um; IC 95% -9,5 a -106,5).		⊕○○○ ^{1,2,3,4} Muy Baja
Número de inyecciones en 12 meses	Una revisión [5] reportó que el grupo <i>treat and extend</i> utilizó un mayor número de inyecciones comparado con el grupo <i>pro re nata</i> (DM 1,44; IC 95% 1,15 a 1,73).		⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja
Efectos adversos serios en 12 meses	Una revisión [5] reportó que los estudios sólo registraron efectos adversos serios en el grupo <i>pro re nata</i> . Un estudio [8] reportó un caso de un paciente que tuvo recurrencia que amenazó su visión, y de 23 pacientes que desarrollaron hemorragia severa. El otro estudio [7] reportó los casos de dos personas que tuvieron hemorragia severa subretinal. No hubo efectos adversos serios en pacientes con <i>treat and extend</i> en los estudios evaluados.		⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja
<p>Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).</p> <p>DM: Diferencia de medias.</p> <p>GRADE: Grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> (ver más adelante).</p> <p>*El promedio CON <i>pro re nata</i> está basado en el estudio PrONTO [9] por ser un estudio ampliamente citado por los especialistas. El promedio CON <i>treat and extend</i> (y su margen de error) está calculado a partir de la diferencia de medias (y su margen de error).</p> <p>**Medida en número de letras ganadas usando la escala <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>.</p> <p>‡ Estudio observacional</p> <p>‡ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por serio riesgo de sesgo, ya que los estudios no eran ciegos y además no ajustaron por factores confundentes como el estado de la enfermedad, otras patologías oftalmológicas, entre otros.</p> <p>‡ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que a cada extremo del intervalo de confianza se tomarían decisiones diferentes.</p> <p>‡ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que el grosor central de la retina corresponde a un desenlace sustituto.</p>			

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 el diagnóstico de degeneración macular asociada a la edad neovascular que no hayan recibido tratamiento.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces ganancia de agudeza visual, número de inyecciones y complicaciones ocurridas a los 12 meses fueron seleccionados dado que son aquellos considerados críticos para la toma de decisión según los autores de este resumen.

Se evaluó el grosor central de la retina a los 12 meses a pesar de ser un desenlace sustituto, ya que se correlaciona con buena respuesta a tratamiento.

Estos desenlaces coinciden en general con aquellos reportados por las revisiones sistemáticas identificadas.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

La evidencia actual muestra un posible beneficio del uso del protocolo *treat and extend* en comparación a *pro re nata* respecto a la ganancia de agudeza visual, reducción del grosor central de la retina y complicaciones asociadas al tratamiento. Sin embargo, se asociaría a un mayor número de inyecciones requeridas anualmente.

A pesar de lo anterior, no es posible hacer un correcto balance entre beneficios y riesgos comparando ambos protocolos, debido a que la certeza de la evidencia disponible es muy baja.

Consideraciones de recursos

Las revisiones sistemáticas evaluaron el número de inyecciones requeridas en un año por el impacto económico que tendría, necesitando más dosis al utilizar el protocolo *treat and extend* que con el protocolo *pro re nata*. Sin embargo, esto fue logrado con un menor número de visitas. Lo anterior no fue analizado en mayor detalle por ninguna revisión sistemática.

Adicionalmente, dado que existe incertidumbre sobre los beneficios de la intervención, no es posible realizar un análisis entre costos y beneficios.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

El protocolo más utilizado por los expertos a nivel mundial es el *treat and extend*, ya que permite que el paciente tenga intervalos de control más amplios, lo que aumentaría la adherencia y disminuiría las molestias en los pacientes, sin observarse grandes variaciones entre los protocolos.

Enfrentados a la evidencia disponible, es probable que la mayoría de los pacientes y tratantes mantengan esta tendencia, prefiriendo en general el protocolo *treat and extend* por sobre el protocolo *pro re nata*.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones del presente resumen coinciden con las de las dos revisiones sistemáticas encontradas, ya que se establece que la evidencia no es suficiente para preferir un protocolo sobre otro, aun cuando los resultados parecen favorecer al protocolo *treat and extend*.

La guía clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo¹⁰ y la de la *American Academy of Ophthalmology* de Estados Unidos de América¹¹, también afirman que falta más evidencia para poder llegar a un consenso del protocolo de elección.

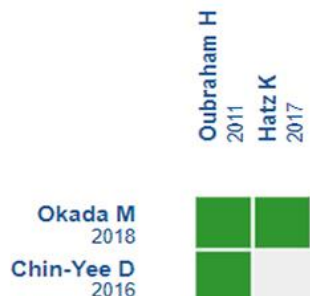
¿Puede que cambie esta información en el futuro?

La probabilidad de que las conclusiones de este resumen cambien frente a nueva evidencia es alta debido a la incertidumbre de la evidencia existente.

Se realizó una búsqueda en PROSPERO y en la plataforma de registros internacionales de los 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**: [Treat and extend comparado con pro re nata en degeneración macular asociada a la edad.](#)

Referencias

1. Jager R, Mieler W, Miller J. Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(24):2606-2617.
2. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):e106-16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1. Epub 2014 Jan 3. PMID: 25104651.
3. Lim L, Mitchell P, Seddon J, Holz F, Wong T. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2012;379(9827):1728-1738.
4. Kim L, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies M. METAANALYSIS OF REAL-WORLD OUTCOMES OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR THE TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2016;36(8):1418-1431.
5. Okada M, Kandasamy R, Chong E, McGuinness M, Guymer R. The Treat-and-Extend Injection Regimen Versus Alternate Dosing Strategies in Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Ophthalmology*. 2018;192:184-197.
6. Chin-Yee D, Eck T, Fowler S, Hardi A, Apte R. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;100(7):914-917.
7. Oubraham H, Cohen S, Samimi S, Marotte D, Bouzaher I, Bonicel P et al. INJECT AND EXTEND DOSING VERSUS DOSING AS NEEDED. *Retina*. 2011;31(1):26-30.
8. Hatz K, Prünke C. Treat and Extend versus Pro Re Nata regimens of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: a comparative 12 Month study. *Acta Ophthalmologica*. 2016;95(1):e67-e72.
9. Fung A, Lalwani G, Rosenfeld P, Dubovy S, Michels S, Feuer W et al. An Optical Coherence Tomography-Guided, Variable Dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2007;143(4):566-583.e2.
10. "Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Exudativa y Atrófica. Guías de Práctica Clínica de la SERV". Disponible en www.serv.es.
11. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Age-Related Macular Degeneration. San Francisco, Ca: American Academy of Ophthalmology; 2015. Available at: www.aao.org/ppp.

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 FRIS-BEE (*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

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.

