

Aflibercept comparado con dexametasona en edema macular diabético

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 raulgonzalez@gmail.com

Citación Garretón R, González R. *Aflibercept comparado con dexametasona en edema macular diabético*. *Medwave* 2021;21(04):e8166

Doi 10.5867/medwave.2021.04.8166

Fecha de envío 13/11/2019

Fecha de aceptación 26/12/2019

Fecha de publicación 04/05/2021

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 Diabetic macular edema, aflibercept, dexamethasone, Epistemonikos, GRADE.

Resumen

Introducción

El edema macular diabético es una patología frecuente, causante de deterioro gradual de la agudeza visual, que no tiene un tratamiento estandarizado. Los fármacos anti factor del crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) y los corticoides se encuentran entre los tratamientos más ampliamente utilizados, destacando aflibercept y dexametasona, respectivamente, sin haber una clara superioridad entre ambas terapias.

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

No se encontró evidencia que compare las intervenciones directamente en la población de interés, por lo que se seleccionaron revisiones sistemáticas que entregan una estimación del efecto de manera indirecta, mediante la técnica de metanálisis de comparaciones múltiples (metanálisis en red). Identificamos dos revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron cuatro estudios primarios, todos ensayos aleatorizados.

Concluimos que no es posible establecer con claridad si usar aflibercept comparado con dexametasona aumenta la agudeza visual o es más seguro, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.

Problema

El edema macular diabético es una manifestación de la retinopatía diabética, una de las patologías oculares más frecuentes a nivel mundial. La presentación habitual de esta condición es el deterioro gradual de la agudeza visual, que, sin tratamiento, generalmente se asocia a un mal pronóstico. Durante años el tratamiento utilizado para disminuir los síntomas era la terapia láser, pero sus resultados y múltiples complicaciones llevaron a buscar distintas terapias. Actualmente, los tratamientos más utilizados por los especialistas son la inyección intravítrea periódica de fármacos anti factor del crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF), dentro del que destaca aflibercept, principalmente por su mayor vida media, y los corticoides, más específicamente la dexametasona. A pesar de lo anterior, no existe una clara superioridad de algún tratamiento sobre otro en esta condición, por lo que se hace importante un resumen de la evidencia que permita comparar ambos tratamientos.

Mensajes clave

- No se encontró evidencia directa que compare aflibercept contra dexametasona en edema macular diabético.
- No es posible establecer con claridad si aflibercept comparado con dexametasona aumenta la agudeza visual o disminuye los eventos adversos, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	<p>No se encontró evidencia que compare las intervenciones directamente en la población de interés, por lo que se seleccionaron revisiones sistemáticas que entregan una estimación del efecto de manera indirecta, mediante la técnica de metanálisis de comparaciones múltiples (metanálisis en red).</p> <p>Encontramos dos revisiones sistemáticas [1], [2], que incluyeron cuatro estudios primarios [3], [4], [5], [6], todos aleatorizados.</p> <p>Este resumen se basa en éstos últimos, dado que evalúan la intervención en la población de interés, pero contra una comparación distinta a la definida.</p>
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	<p>Todos los ensayos incluyeron pacientes con diagnóstico de edema macular diabético.</p> <p>Ninguna de las revisiones reportó si todos los pacientes incluidos en los ensayos presentaban afectación central.</p>
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	<p>Dos ensayos evaluaron aflibercept [5], [6]: uno lo comparó contra otros medicamentos [4] y el otro ensayo lo comparó contra placebo [6].</p> <p>Dos ensayos evaluaron dexametasona [3], [5]: uno evaluó la adición de dexametasona al tratamiento láser [3] y el otro lo comparó contra otro medicamento [5].</p>
Qué tipo de desenlaces midieron	<p>Los ensayos reportaron múltiples desenlaces, los que fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cambio en la agudeza visual en términos de cambio promedio en la mejor agudeza visual corregida y en ganancia de diez o más letras, ambos desenlaces utilizando la escala <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> a los 12 meses de seguimiento.• Eventos adversos ocurridos en los 12 meses de seguimiento. <p>El seguimiento promedio de los ensayos fue de nueve meses, con un intervalo que fluctuó entre seis y 12 meses.</p>

* La información sobre los estudios primarios fue extraída principalmente desde las revisiones sistemáticas identificadas y fue complementada directamente desde los estudios primarios.

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

No se encontró evidencia directa que compare aflibercept contra dexametasona en edema macular diabético. La información sobre los efectos de aflibercept comparado con dexametasona en edema macular diabético está basada en dos revisiones sistemáticas que realizaron una comparación indirecta mediante la técnica de metanálisis de comparaciones múltiples [1], [2].

Dado que no se identificaron estudios evaluando la pregunta de manera directa, los resultados de la tabla de resumen de hallazgos se basan en los estimadores puntuales de cada una de las revisiones sistemáticas. Todas las revisiones [1], [2] evaluaron los desenlaces agudeza visual y eventos adversos.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- No es posible establecer con claridad si aflibercept comparado con dexametasona mejora 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 disminuye los eventos adversos, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja

Aflibercept comparado con dexametasona en edema macular diabético		
Pacientes	Pacientes con edema macular diabético	
Intervención	Aflibercept	
Comparación	Dexametasona	
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)
Mejoría de la agudeza visual (a 12 meses)	<p>No se encontraron estudios que evaluaran directamente la comparación de interés, pero se identificó evidencia indirecta:</p> <p>Dos revisiones sistemáticas que realizaron un metanálisis de comparaciones múltiples reportaron que el uso de aflibercept mejora la agudeza visual comparado con dexametasona [1], [2]. Una revisión lo evaluó a través de la ganancia de 10 o más letras (RR 2,1; IC 95% 1,29 a 3,4) [1] y la otra a través de la escala ETDRS* (DM -7,07; IC 95% -13,77 a -0,27) [2].</p>	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
Eventos adversos (a 12 meses)	<p>No se encontraron estudios que evaluaran directamente la comparación de interés, pero se identificó evidencia indirecta:</p> <p>Dos revisiones sistemáticas que realizaron un metanálisis de comparaciones múltiples reportaron que el uso de aflibercept disminuye la incidencia de eventos adversos [1], [2].</p> <p>Una revisión sistemática [1] informó que el uso de aflibercept comparado con dexametasona se asocia a un menor riesgo de aumento de la presión intraocular (RR 0,08; IC 95% 0,02 - 0,42), de hemorragia vítrea (RR 0,3; IC 95% 0,07 - 1,39), de dolor ocular (RR 0,8; IC 95% 0,29 - 2,21), de disminución de agudeza visual en el tratamiento (RR 0,64; IC 95% 0,24 - 1,67) y de cataratas (RR 0,42; IC 95% 0,13 - 1,39).</p> <p>La segunda revisión sistemática [2] informó que en el grupo de aflibercept hay un menor riesgo de aumento de presión intraocular y de progreso a cataratas, sin reportar resultados estadísticos</p>	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
<p>Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%). RR: Riesgo relativo. DM: Diferencia de medias. GRADE: Grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> (ver más adelante).</p> <p>*Mejoría de agudeza visual fue evaluada a través de la escala <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> (ETDRS).</p> <p>¹ Se disminuyó dos niveles de certeza de la evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que los resultados provienen de estudios que evaluaron una comparación diferente. ² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que los ensayos no son ciegos. ³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión de los resultados, ya que cada límite del intervalo de confianza lleva a decisiones diferentes.</p>		

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 la evidencia

La evidencia presentada aplica a pacientes que tengan diagnóstico de edema macular diabético, independiente de la etapa, afectación central y tratamientos previamente utilizados.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces incluidos en este resumen de la evidencia son aquellos considerados críticos para la toma de decisión según la opinión de los autores y coinciden en general con los reportados por las revisiones sistemáticas identificadas, dado que son los que tienen repercusión clínica en el paciente, tanto favorable, como lo es la ganancia de agudeza visual, y desfavorable, refiriéndonos a las complicaciones durante la terapia.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

Ambos tratamientos son ampliamente utilizados, sin embargo, no existen estudios que comparen directamente ambos fármacos.

La evidencia indirecta que enfrenta ambos tratamientos muestra un posible beneficio del uso de aflibercept tanto en la mejoría de agudeza visual como en la disminución de complicaciones, pero la incertidumbre asociada a estos resultados es muy alta.

Por lo tanto, no es posible realizar un adecuado balance entre riesgos y beneficios entre las intervenciones evaluadas.

Consideraciones de recursos

Las revisiones sistemáticas identificadas no realizaron un análisis de costo-efectividad de los tratamientos evaluados.

Si bien se considera que una inyección de aflibercept sería menos costosa que el implante de dexametasona, el precio de ambos tratamientos sería similar considerando el total de inyecciones utilizadas.

En ausencia de un beneficio probado, no es posible establecer si el uso de aflibercept comparado con dexametasona corresponde a una intervención costoefectiva.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

En la práctica clínica, el tratamiento más utilizado a nivel mundial por los especialistas son los fármacos anti-VEGF, entre los que destaca aflibercept por su larga vida media. Por su parte, los pacientes en general no tienen preferencias de algún tratamiento respecto a otro.

Enfrentados a la evidencia disponible, es probable que se mantenga esta misma tendencia, aunque la toma de decisión finalmente dependerá de los antecedentes clínicos, características y preferencias individualizadas de los pacientes.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este resumen concuerdan con las de una revisión sistemática [1], que plantea que, si bien aflibercept sería superior a dexametasona en términos de ganancia de agudeza visual y seguridad, no existe evidencia suficiente para concluirlo de manera certera, requiriendo nuevos y mejores estudios.

Por otra parte, la segunda revisión sistemática [2], concluye que aflibercept es superior a la dexametasona en la ganancia de agudeza visual. Sin embargo, estas diferencias pueden deberse a que la revisión no interpreta este resultado considerando la certeza de la evidencia.

La *American Academy of Ophthalmology* [7] y la Sociedad Española de Retina y Vítreo [8] recomiendan como primera línea para esta condición los fármacos anti-VEGF, sin una clara preferencia de algún medicamento sobre otro

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

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

No se identificaron ensayos en curso en la Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud.

Se identificó una revisión sistemática en curso [9] registrada en PROSPERO que compara fármacos anti-VEGF comparado con dexametasona, por lo que eventualmente podría incluir algún análisis directo entre aflibercept y dexametasona.

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.



Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Aflibercept versus dexametasona en edema macular diabético.](#)

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. Korobelnik J, Kleijnen J, Lang S, Birnie R, Leadley R, Misso K Et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmology*. 2015;15(1).
2. Zhang L, Wang W, Gao Y, Lan J, Xie L. The Efficacy and Safety of Current Treatments in Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(7):e0159553.
3. Callanan D, Gupta S, Boyer D, Ciulla T, Singer M, Kuppermann B et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Combination with Laser Photocoagulation for the Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1843-1851.
4. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1193-1203.
5. Gillies M, Lim L, Campain A, Quin G, Salem W, Li J et al. A Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab versus Intravitreal Dexamethasone for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2473-2481.
6. Korobelnik J, Do D, Schmidt-Erfurth U, Boyer D, Holz F, Heier J et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-2254.
7. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2017. Available at: www.aao.org/ppp.

8. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. "Guías de Práctica Clínica de la SERV". Disponible en www.serv.es.
9. Haoyu Li, Wenhua Xu, Hao Chen, Zhongxu Tian. Comparison between ozurdex and intravitreal anti vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment for diabetic macular edema: a meta-analysis.

PROSPERO 2018 CRD42018109883 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018109883.

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.