



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de ranibizumab,
comparado con implante intravítreo de
dexametasona, fotocoagulación,
triamcinolona, bevacizumab y aflibercept, en
pacientes con edema macular secundario a
oclusión de la vena central de la retina**

Reporte N° 104

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Lorena Andrea Cañón Betancourt (LC). Médica General, Esp. en Epidemiología General. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Francisco J Rodríguez. Médico oftalmólogo, Esp. Retina y Vítreo. Asociación Colombiana de Retina y Vítreo – ACOREV, Fundación Oftalmológica Nacional – FON

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Laura Prieto, por su apoyo en el control de calidad en la extracción de datos, y a Beatriz Rodríguez por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Ángela Viviana Pérez Gómez. (AP). Médica Cirujana. Especialista en Gestión de Salud Pública y Seguridad Social, Especialista en Epidemiología General, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Entidad que solicitó la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Cañón L, Vanegas E, Rodriguez F. Efectividad y seguridad de ranibizumab, comparado con implante intravítreo de dexametasona, fotocoagulación, triamcinolona, bevacizumab y aflibercept, en pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina. Reporte N° 104. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.



Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá D.C., Colombia
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Contenido

Introducción	10
1. Condición de salud y tecnologías de interés	10
1.1. Condición de salud de interés.....	10
1.2. Tecnologías en salud de interés	12
2. Preguntas de evaluación.....	15
2.1. Formulación de las preguntas de evaluación.....	15
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación	16
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	17
3. Métodos.....	18
3.1. Criterios de elegibilidad.....	18
3.2. Búsqueda de evidencia	19
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	21
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	21
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	22
4. Resultados	22
4.1. Búsqueda de evidencia	22
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	22
4.3. Calidad de la evidencia	23
4.4. Síntesis de la evidencia	23
4.5. Descripción de los estudios.....	23
4.6. Efectividad y seguridad.....	24
5. Discusión.....	25
6. Conclusiones.....	26
6.1. Efectividad.....	27
6.2. Seguridad	27
Referencias bibliográficas.....	28
Anexos.....	30
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para ranibizumab.....	30
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	32
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	33
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda <i>de novo</i>).....	37
Anexo 5. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática).	37
Anexo 6. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	39
Anexo 7. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.	40
Anexo 8. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	41
Anexo 9. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).	44

Anexo 10. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.	46
---	----

Lista de abreviaturas y siglas

AV	Agudeza visual
DEM	Diferencia estandarizada de medias
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EM	Edema macular
HR	Hazard ratio
ITC	Indirect Treatment Comparisons
MTC	Multiple Treatment Comparison
OR	Riesgo relativo indirecto
ORVR	Oclusión de rama venosa retiniana
OVCR	Oclusión de la vena central de la retina
OVR	Oclusión venosa de la retina
RR	Riesgo relativo
SISPRO	Sistema Integral de Información de la Protección Social
TCO	Tomografía de coherencia óptica
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

Resumen ejecutivo

Introducción: La oclusión de la vena central de la retina (OVCR) reduce las funciones individuales y la calidad de vida de aquellos individuos que la presentan; típicamente afecta a personas mayores y se considera que alrededor de un 90 % de los pacientes son mayores de 50 años al momento de inicio del cuadro. Es considerada la segunda causa más común de trastorno vascular de la retina después de la retinopatía diabética. Esta enfermedad puede conducir a pérdida visual severa a causa del edema o isquemia macular, hemorragia vítrea o glaucoma neovascular.

Objetivo: examinar los beneficios y riesgos del uso de ranibizumab como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

Metodología la evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, LILACS y Google, sin restricciones de idioma, fecha de publicación y tipo de estudio. Las búsquedas electrónicas fueron hechas en noviembre de 2014 y se complementaron mediante búsqueda manual en bola de nieve y consulta con expertos temáticos. La tamización de referencias se realizó por dos revisores de forma independiente y los desacuerdos fueron resueltos por consenso. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad predefinidos. Las características y hallazgos de los estudios fueron extraídos a partir de las publicaciones originales.

Resultados: efectividad triamcinolona, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, tienen alta probabilidad de presentar cambios en la mejor agudeza visual corregida comparado con placebo y con implante intravítreo de dexametasona. Los pacientes tratados con triamcinolona 4mg DEM 9,42 (IC 95 % 3,46-15,38), ranibizumab 0,5 mg DEM 14,06 (IC 95 % 10,46-17,65), bevacizumab 1,25 mg DEM 15,69 (IC 95 % 5,86-25,47), aflibercept 2 mg DEM 17,46 (IC 95% 14,37-20,57), tienen alta probabilidad de presentar cambio en la mejor agudeza visual corregida cuando se comparan con placebo. Cambios en la tomografía de coherencia óptica (grosor de la retina) Al mes de seguimiento : se presentó disminución significativa a favor de los inhibidores de VEGF cuando se comparan con placebo DEM -264,67 (IC 95 % -377,00 ; -152,35), con una heterogeneidad extremadamente alta I^2 94 %. A los seis meses se presentó disminución significativa a favor de los inhibidores de VEGF cuando se comparan con placebo DEM -224,52 (IC 95 % -377,77; -111,27), con una heterogeneidad extremadamente alta I^2 93 %. A los doce meses: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: efectividad triamcinolona, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, tienen alta probabilidad de presentar cambios en la mejor agudeza visual corregida comparado con placebo y con implante intravítreo de dexametasona. Además tienen alta probabilidad de ganar tres o más líneas comparado con placebo, así como, disminuir el grosor central de la retina.

En relación con la seguridad del tratamiento para el edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina, se evidenció que el uso de corticoides como: la triamcinolona y la dexametasona incrementa la presión intraocular y la presencia de cataratas cuando se comparan con placebo; mientras que para los inhibidores de VEGF como: aflibercept, ranibizumab y bevacizumab no se reportaron de manera significativa eventos adversos oculares o sistémicos cuando se comparan con placebo.

En esta revisión no se identificó evidencia que cumpliera con los criterios de inclusión para los desenlaces de grado de isquemia retiniana y mantenimiento de la ganancia en la agudeza visual, ni la comparación con láser.

Introducción

La oclusión de la vena central de la retina (OVCR) reduce las funciones individuales y la calidad de vida de aquellos individuos que la presentan; típicamente afecta a personas mayores y se considera que alrededor de un 90 % de los pacientes son mayores de 50 años al momento de inicio del cuadro, sin embargo, también puede presentarse en personas jóvenes. (1) Es considerada la segunda causa más común de trastorno vascular de la retina después de la retinopatía diabética. (2) Esta enfermedad puede conducir a pérdida visual severa a causa del edema o isquemia macular, hemorragia vítrea o glaucoma neovascular. (1)

Aspectos de la oclusión de la vena central de la retina tales como: edad de presentación, factores de riesgo, secuelas y carga de la enfermedad, hacen que esta patología cobre relevancia como un problema de salud pública, teniendo en cuenta características demográficas tales como el incremento de la expectativa de vida y la alta prevalencia de las enfermedades crónicas.

Se considera importante que los pacientes con edema macular secundario a OVCR tengan controles periódicos para descartar neovascularización iridiana o neovascularización del ángulo. Puede ser suficiente con realizar seguimiento cada 2-3 meses, a menos que existan factores de riesgo particulares.

Teniendo en cuenta el contexto anterior, en la actualidad se considera que existen varias opciones terapéuticas para aquellos pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina que pueden incluir: fotocoagulación, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (ranibizumab, bevacizumab, aflibercept), corticoides (implante intravítreo de dexametasona, triamcinolona). Dadas las opciones planteadas se hace necesario conocer la efectividad y la seguridad de estas intervenciones dirigidas a la población indicada.

Esta evaluación de tecnología tiene como alcance y objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso de ranibizumab para el tratamiento de pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

La oclusión venosa de la retina (OVR) es una obstrucción del sistema venoso de la retina, que puede involucrar la vena central de la retina (OVCR) o una rama venosa retiniana (ORVR). (3) Esta enfermedad puede conducir a pérdida visual severa a causa del edema o isquemia macular, hemorragia vítrea o glaucoma neovascular. (1)

El estudio de Rogers y colab (4), estimó una prevalencia por edad y sexo estandarizada de 4,42 por cada 1.000 personas para ORVR y 0,80 por cada 1.000 personas para OVCR. La prevalencia de la ORVR fue similar entre hombres y mujeres, y aumenta con la edad. La prevalencia de ORVR fue más alta en los asiáticos y los hispanos y la más baja en los blancos. (4) Hayreh y colab, en un estudio de cohorte de 27 años, encontró que sólo el 13 % de las personas con OVCR fueron menores de 45 años de edad. En el 95 % de los casos, OVCR afecta sólo un ojo.

Los datos reportados en SISPRO para esta patología son los siguientes:

Código CIE-10	2009	2010	2011	2012	2013	Total General
H358 - Otros trastornos especificados de la retina	3.502	3.982	3.718	4.942	2.843	18.987

A continuación se describe la clasificación anatómica de la OVR: (5)

- Oclusión de vena central de la retina (OVCR): oclusión de la vena central de la retina localizada en el nervio óptico.
- Oclusión de rama venosa retiniana (ORVR):
 - ORVR mayor o principal: Oclusión de rama de primer orden fuera de la papila pero con afectación de ramas maculares.
 - ORVR macular o menor: afectación solo de una rama macular.
 - ORVR periférica o secundaria: oclusión de rama venosa que no afecta a la circulación macular, frecuentemente asintomática.
- Oclusión hemicentral de vena retiniana (HemiC-OVR): oclusión de la rama principal superior o inferior de vena central de retina a nivel papilar.

Aunque OVCR se clasifica generalmente como isquémica o no isquémica, la isquémica debe considerarse como un espectro diferente.

OVCR es más común en las personas mayores con factores de riesgo como: diabetes, hipertensión o hiperlipidemia, pero puede ocurrir en los jóvenes con trastornos inflamatorios. (6)

La pérdida visual es causada por un trombo que obstruye la vena central de la retina y conduce a un aumento de la presión venosa y a un incremento en el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), provocando en consecuencia un aumento de la permeabilidad vascular. El edema macular se produce posteriormente secundario a los diversos grados de isquemia y al aumento de la permeabilidad vascular. (6)

OVCR se caracteriza clínicamente por una marcada dilatación y tortuosidad de todas las venas retinianas, edema del disco óptico, hemorragias superficiales, manchas algodinosas

y edema retiniano. Normalmente, un paciente con OVCR se queja de una disminución progresiva, sin dolor, y severa de la agudeza visual (AV), sin otros síntomas. (7)

El diagnóstico de OVCR, se realiza mediante el examen oftalmológico completo, asociado a estudios de imágenes diagnósticas como la angiografía con fluoresceína que es un paso esencial para detectar zonas de no perfusión capilar, la extensión de la lesión, y la presencia de isquemia macular. (7) También es necesario realizar para el diagnóstico y seguimiento la tomografía de coherencia óptica (TCO). (7)

Se considera que existen varias opciones terapéuticas para aquellos pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina que pueden incluir medicamentos como: fotocoagulación, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (ranibizumab, bevacizumab, aflibercept), corticoides (implante intravítreo de dexametasona, triamcinolona).

Los casos con isquemia tienen un pronóstico mucho peor, ya que alrededor de un tercio de ellos pueden desarrollar glaucoma neovascular, que es considerada la complicación más devastadora de OVCR. (6)

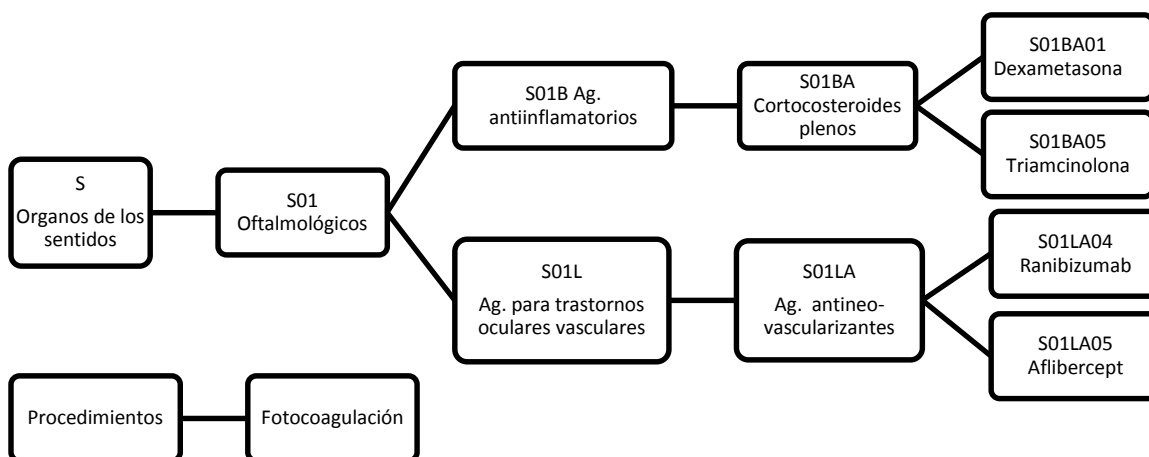
1.2. Tecnologías en salud de interés

El tratamiento del edema macular puede emplear procedimientos y uso de diferentes fármacos, como corticosteroides locales, entre los que se incluyen la triamcinolona y dexametasona en implantes vítreos y agentes anti-neovascularizantes como ranibizumab y aflibercept (8). Anexo No 1

1.2.1. Clasificación ATC

Ranibizumab pertenece al grupo de órganos de los sentidos, a los medicamentos oftalmológicos, específicamente a los agentes antineovascularizantes. En la ilustración No. 1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETE. (9)

Figura 1. Estructura del grupo ATC y sus comparadores



Fuente: construcción propia (9)

1.2.2. Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular humano tipo A (VEGF-A), este factor, contribuye al edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina, produciendo neovascularización. (10,11)

Se adhiere al sitio de unión del receptor de las formas activas de VEGF-A, impidiendo la interacción con los receptores de la superficie de las células endoteliales, bloqueando la proliferación de células endoteliales, la pérdida vascular, y la formación de nuevos vasos sanguíneos.

Dosificación y forma de administración: 0,5 mg (0,05 mL) de solución estéril por vía intravítrea, cada cuatro semanas, hasta obtener la agudeza visual máxima, o hasta no presentar síntomas de la enfermedad. (10,11)

Precauciones: endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina o agujeros maculares, catarata traumática iatrogénica, desgarro del epitelio pigmentario de la retina. Estos efectos pueden ser causados por la vía de administración. Entre los efectos causados por el fármaco se reportaron: hemorragias no oculares, aumento de la presión intraocular, inmunogenicidad. (10,11)

Contraindicaciones: hipersensibilidad a ranibizumab o cualquier componente del producto; infecciones intraoculares o perioculares; inflamación intraocular grave. (10,11)

Reacciones adversas: nasofaringitis, cefalea, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, dolor ocular, hemorragia conjuntival, sensación de cuerpo extraño en el ojo, prurito ocular, ojo seco, aumento de la presión intraocular, artralgia. A nivel cardíaco puede ocasionar: tromboembolismo arterial, fibrilación atrial; así mismo accidente cerebrovascular. (10,11)

Consideraciones de manejo y ámbito de uso: estos medicamentos deben ser administrados por médicos oftalmólogo con experiencia en administración de inyecciones intravítrea, cirujanos de vítreo y retina o especialistas en retina y bajo condiciones asépticas, puede administrarse de forma ambulatoria o intrahospitalaria. Debe instruirse a los pacientes en el manejo de síntomas de infarto del miocardio, ataque cardíaco, posibles hemorragias y aumento en la inflamación ocular. (11)

1.2.3. Información de la agencia sanitaria – INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA (14 de noviembre de 2014), se evidenció un registro sanitario vigente, para solución inyectable de 10mg/ml, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETE. (12)

Indicación aprobada de acuerdo a la ETE: *"manejo de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina de tipo no isquémico; disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP)".* (12)

1.2.4. Fuentes de financiación:

El ranibizumab no está incluido en el POS, es financiado por recobros y gastos de bolsillo.

1.2.5. Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia postcomercialización, que se presenta en el cuadro 1.

Cuadro 1. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para ranibizumab

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Enero 2007	Reporte de alta incidencia de infarto en ensayo clínico controlado para degeneración macular generada por la edad, en el grupo que recibió dosis de 0,5mg la incidencia fue mayor que en el grupo que recibió 0,3mg, (1.2% versus 0.3%, respectivamente; $P=0.02$) . La frecuencia de las dosis no es la misma que las aprobadas por la agencia.	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152684.htm
	Agosto de 2012	Ranibizumab puede ocasionar aumento de la presión intraocular después su administración. Además lo que puede generar eventos tromboembólicos como ataque cardíaco no fatal, infarto del miocardio no fatal o muerte vascular. En el caso de los estudios clínicos de edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina, la tasa de ocurrencia de este tipo de eventos fue 0,2% para el brazo con ranibizumab y 0,4% en el brazo control.; mientras que para degeneración macular ocasionada por la edad, la tasa durante el primer año correspondió a 1.9% en el grupo tratado con ranibizumab frente a 1.1% del brazo control; en	

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
		el segundo año la tasa correspondió a 2,6% en el grupo tratado frente a 2,9% del grupo control.	
INVIMA		No se evidenció información	https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
EMA		No se evidenció información	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000715/human_med_000890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
MHRA		Ninguna información relacionada con el principio activo. (En marzo de 2011 se presentó alerta relacionada con la calidad de las agujas de algunos lotes de medicamento.	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines

Fuente: Construcción propia con base en (13,14)

2. Preguntas de evaluación

2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

Los aspectos tratados por la presente evaluación y la orientación de todos los pasos de su desarrollo están en el marco de la siguiente pregunta, la cual fue validada mediante consulta con actores clave incluyendo médico oftalmólogo, especialista en retina y vítreo.

En pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina, ¿cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con ranibizumab comparado con implante intravítreo de dexametasona, fotocoagulación, triamcinolona, bevacizumab y aflibercept para los desenlaces de cambio en la mejor agudeza visual corregida, cambios en tomografía de coherencia óptica (Grado de isquemia retiniana y grosor de la retina), mantenimiento en la ganancia en visión y eventos adversos?

Cuadro 2. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P	Pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina.
I	Ranibizumab
C	Implante intravítreo de dexametasona, fotocoagulación, triamcinolona, bevacizumab y aflibercept
O	Cambio en la mejor agudeza visual corregida Cambios en tomografía de coherencia óptica (Grado de isquemia retiniana y grosor de la retina) Mantenimiento en la ganancia en visión Eventos adversos
T	No aplica

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

La pregunta de investigación fue refinada y validada con base en los siguientes pasos:

- Consulta de los registros sanitarios vigentes de la página web del INVIMA, para las tecnologías e indicación de interés, listado de medicamentos vitales no disponibles, además de consultó cobertura de las tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS) (Resolución 5521 de 2013).
- Revisión de grupos terapéuticos (código ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), con base en la información del Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
- Para delimitar la población y los comparadores se realizó la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica, identificadas en las siguientes fuentes:
 - National Guideline Clearinghouse (NGC) <http://www.guideline.gov/index.aspx>
 - Guidelines International Network (GIN) <http://www.g-i-n.net/gin>
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG) <http://www.health.govt.nz/>
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/index.html>
 - Ministerio de Salud y Protección Social – IETS <http://www.iets.org.co/>
 - Guía Salud <http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>
 - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

Esta consulta se complementó con una búsqueda no sistemática de las revisiones Cochrane, revisiones narrativas, estudios primarios y documentos sobre políticas vigentes de cobertura.

Teniendo en cuenta los hallazgos de evidencia preliminar y bajo la consideración del experto clínico se consideró: limitar la población a OVCR, dado que la historia natural, el tratamiento y pronóstico de la ORVR tienen un enfoque diferente, por lo cual, no se consideran objeto de esta revisión.

En relación con los comparadores se considera importante la inclusión de bevacizumab y triamcinolona como comparadores off-label relevantes; aunque bevacizumab fue originalmente desarrollado como un fármaco contra el cáncer, ha demostrado a nivel mundial ser eficaz en el tratamiento de edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina OVCR. Al igual que la triamcinolona, bevacizumab es uso off label en la actualidad; dicha situación se soporta en el hecho de que ranibizumab se deriva del mismo grupo de moléculas del anticuerpo monoclonal bevacizumab, pero esta fue desarrollada y comercializada específicamente para uso ocular (6). Cabe anotar que esta evaluación de efectividad y seguridad se basa metodológicamente en el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (15), la cual indica que los comparadores son las intervenciones que tienen la misma indicación de las tecnologías de interés frente a las cuales se desea conocer, de modo comparativo, los beneficios, daños o utilidad diagnóstica. Idealmente, los comparadores deben ser las tecnologías de referencia en la práctica clínica (estándares de atención).

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Para esta evaluación se realizó la consulta presencial para definir la importancia relativa de los desenlaces, con la participación expertos clínicos. Empleando la escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
No se consideró ningún desenlace			Se consideró por parte de los participantes como desenlaces importantes pero no críticos: Mantenimiento en la ganancia en visión y los eventos adversos			Se consideró por parte de los participantes como desenlaces críticos: Cambio en la mejor agudeza visual corregida, cambios en TCO (Grado de isquemia retiniana y grosor de la retina)		

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. (Anexo No 2)

3. Métodos

3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los siguientes criterios de elegibilidad de la evidencia:

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina.

Subgrupos

No aplica.

Tecnología de interés

Ranibizumab.

Comparadores

- Implante intravítreo de dexametasona
- Fotocoagulación
- Triamcinolona
- Bevacizumab
- Aflibercept

Desenlaces

- Cambio en la mejor agudeza visual corregida
- Cambios en tomografía de coherencia óptica (Grado de isquemia retiniana y grosor de la retina)
- Mantenimiento en la ganancia en visión a largo plazo
- Eventos adversos

Tiempo

No aplica dado que los desenlaces pueden presentarse en etapas tanto tempranas como tardías de la enfermedad, por lo cual restringirlo a específico no es pertinente.

Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación:
 - Revisiones panorámicas (*overview of reviews*) y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
 - Estudios primarios: sin restricción. En el caso de las revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización (ver sección “Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos”), la inclusión de nuevos estudios primarios fue restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.
- Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.
- Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se trate de una revisión sistemática.

En la actualización de las revisiones sistemáticas (ver sección “Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos”), la elegibilidad de los nuevos estudios primarios se determinó con base en el listado de estudios incluidos/excluidos y los criterios de inclusión y exclusión de la revisión que fue objeto de la actualización.

3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane. (Anexo No.3)

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)

- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Para la búsqueda de ensayos clínicos, para actualización de las revisiones sistemáticas de comparaciones indirectas se consultaron además de las anteriores, las siguientes bases de datos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave "Oclusión de la vena central de la retina" y "ranibizumab". La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda de revisiones no se limitó por tiempo. Para la búsqueda de estudios primarios para actualización se aplicó restricción en la fecha de publicación, y fue restringida a la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se preguntó al grupo de expertos temáticos, a los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, acerca de la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieron los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.

Se realizó una búsqueda manual "en bola de nieve" mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

3.2.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática

Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos fueron objeto de una actualización en la búsqueda de nuevos estudios, de la siguiente forma:

Revisiones sistemáticas con comparaciones directas, indirectas o meta-análisis en red (múltiples comparaciones): se realizó una búsqueda en CENTRAL y WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal, limitada entre la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual, enfocada en identificar ensayos clínicos con comparaciones directas (cabeza a cabeza) entre las tecnologías de interés. (Anexo No.3)

3.2.4. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados fueron almacenados en formato electrónico. Los resultados de las búsquedas se descargaron en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de este paso se resumieron mediante el diagrama de flujo PRISMA. (Anexo No.4 y 5)

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso. A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que el estudio cumpla los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Los resultados de este paso se resumirán mediante el diagrama de flujo PRISMA. (Anexo No.4 y 5)

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: AMSTAR

- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red: herramienta ISPOR.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los estimadores del efecto fueron extraídos y resumidos a partir de las revisiones sistemáticas de comparaciones directas e indirectas con el mejor puntaje en su evaluación con la herramienta AMSTAR o ISPOR respectivamente. Para el caso de más de una revisión sistemática con igual puntaje de calidad, se tomó como fuente de evidencia la revisión con la más reciente fecha de búsqueda de literatura o mayor precisión en la estimación del efecto.

Se consideró pertinente incluir más de una revisión cuando la evidencia provista por cada publicación es complementaria en términos de comparaciones y desenlaces.

No se consideraron válidas las probabilidades de *rankings* de tratamientos, si el efecto ajustado de la tecnología de interés contra placebo no es significativo.

Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando formatos estandarizados. Los hallazgos para cada comparación y desenlace de interés, se presentaron en formato narrativo o en tablas de resumen de evidencia.

Todo el proceso estuvo a cargo de un revisor y se complementó con un control de calidad por un segundo revisor, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Se identificaron un total de 117 referencias. Los resultados de la búsqueda de revisiones sistemáticas en cada base de datos consultada se presentan en el anexo No. 3.

Para la actualización de las mismas se identificaron tres referencias. Los resultados de la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados en cada base de datos consultada se presentan en el anexo No. 3.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Para las revisiones sistemáticas, se tamizaron 108 referencias, de las cuales se evaluaron cinco en texto completo, para una selección final de cuatro estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad.

Para la actualización de las revisiones sistemáticas, se tamizaron tres referencias, de las cuales no se evaluó ninguna en texto completo, para una selección final no se incluyeron ensayos clínicos puesto que los estudios no cumplían con los criterios de elegibilidad.

Los resultados de cada etapa de la revisión de evidencia se presentan en el diagrama de flujo PRISMA (Anexo No. 4 y 5). El listado de los estudios incluidos y excluidos se muestra en los Anexos 6 y 7, respectivamente.

4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de las revisiones sistemáticas fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR para revisiones sistemáticas.

La revisión sistemática de Ford 2014 (17) fue evaluada como alta calidad (10/11), Pielen 2013 (18) fue evaluada como alta calidad (9/11), y la revisión de Glanville 2014 (19) fue evaluada como alta calidad (10/11). Sin embargo, teniendo en cuenta los criterios de inclusión previamente definidos, para el caso de más de una revisión sistemática con igual puntaje de calidad, se tomó como fuente de evidencia la revisión con la más reciente fecha de búsqueda de literatura o mayor precisión en la estimación del efecto. Por lo anterior, se decide excluir de esta revisión los estudios de Pielen 2013 (18) y Glanville 2014 (19). Los resultados específicos de cada evaluación se presentan en el anexo No. 8.

La calidad del metanálisis de comparaciones indirectas incluido fue evaluada mediante la herramienta ISPOR para revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red.

El metanálisis de comparaciones indirectas de Ford 2014 (6) fue evaluado como alta calidad (8/10). Los resultados específicos de cada evaluación se presentan en el anexo No. 9

4.4. Síntesis de la evidencia

Para la evaluación de efectividad se incluyó metanálisis de comparaciones indirectas de Ford 2014 (6), pues contiene los desenlaces de efectividad relevantes para esta revisión, cabe anotar que este metanálisis no reporta medidas de efecto para los desenlaces de seguridad. Dado que el metanálisis de Ford 2014 (6), no reporta el desenlace de grosor central de la retina, se decidió incluir el metanálisis de Huang 2013 (16)

Para la evaluación de seguridad se incluyó la RSL de Ford 2014 (17).

4.5. Descripción de los estudios

El metanálisis de comparaciones indirectas de Ford 2014 (6) incluyó siete ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgo, que reportaron 1,526 ojos, con un año o menos de seguimiento. Las intervenciones evaluadas fueron: Implante intravítreo Dexametasona 0,7mg, triamcinolona 4mg, ranibizumab 0,5 mg, bevacizumab 1,25 mg, aflibercept 2 mg, comparados con placebo y mediante comparación indirecta entre ellos. Los desenlaces evaluados fueron: efecto de la intervención en la proporción de pacientes que ganaron más de tres líneas (RR), cambio promedio en la mejor agudeza visual corregida; no se reportaron eventos adversos, ya que, los estudios no fueron comparables.

El metanálisis de Huang 2013 (16) incluyó cinco ensayos clínicos aleatorizados de adecuada calidad, que reportaron 321 individuos en el grupo de intervención y 281 en el grupo control. Las intervenciones evaluadas fueron: ranibizumab 0,5 mg, bevacizumab 1,25 mg, aflibercept 2 mg, comparados con placebo. El desenlace incluido en esta evaluación fue cambio en el grosor central de la retina.

La revisión sistemática de Ford 2014 (17) incluyó ocho ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgo, que reportaron 1,714 ojos. Las intervenciones evaluadas fueron: Implante intravítreo Dexametasona 0,7mg, triamcinolona 4mg, ranibizumab 0,5 mg, bevacizumab 1,25 mg, aflibercept 2 mg, comparados con placebo. El desenlace incluido en esta evaluación fue el de eventos adversos.

Las características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia se presentan de manera detallada en el anexo No. 10.

4.6. Efectividad y seguridad

4.6.1. Cambio en la mejor agudeza visual corregida

El metanálisis de comparaciones indirectas de Ford 2014 (6) reportó que: los pacientes tratados con triamcinolona 4mg DEM 9,42 (IC 95 % 3,46-15,38), ranibizumab 0,5 mg DEM 14,06 (IC 95 % 10,46-17,65), bevacizumab 1,25 mg DEM 15,69 (IC 95 % 5,86-25,47), aflibercept 2 mg DEM 17,46 (IC 95 % 14,37-20,57), tienen alta probabilidad de presentar cambio en la mejor agudeza visual corregida cuando se comparan con placebo. Cabe anotar que este desenlace no fue reportado en el estudio para el implante intravítreo de dexametasona puesto que no se encontró superioridad frente a placebo.

El metanálisis de comparaciones indirectas de Ford 2014 (6) reportó que: los pacientes tratados con triamcinolona 4mg RR 1,18 (IC 95% 2-8,03), ranibizumab 0,5 mg RR 3,15 (IC 95% 2,13-4,53), bevacizumab 1,25 mg RR 3,81 (IC 95% 1,80-6,84), aflibercept 2 mg RR 3,98 (IC 95% 2,98-5,55), tienen alta probabilidad de ganar tres o más líneas comparado con placebo.

Este reporte no identificó revisiones sistemáticas para el desenlace de mantenimiento en la ganancia de agudeza visual.

4.6.2. Cambios en la tomografía de coherencia óptica (grado de isquemia retiniana y grosor de la retina)

El metanálisis de Huang 2013 (16), reportó la comparación entre ranibizumab, bevacizumab, aflibercept y placebo en relación con regresión del edema macular medido por el grosor central de la retina, así:

- Al mes de seguimiento : se presentó disminución estadísticamente significativa a favor de los inhibidores de VEGF cuando se comparan con placebo DEM -264,67 (IC 95% -377,00 ; -152,35), con una heterogeneidad extremadamente alta I^2 94%.
- A los seis meses seguimiento: se presentó disminución estadísticamente significativa a favor de los inhibidores de VEGF cuando se comparan con placebo DEM -224,52 (IC 95% -377,77 ; -111,27), con una heterogeneidad extremadamente alta I^2 93%.
- A los doce meses: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Este reporte no identificó revisiones sistemáticas para el desenlace del grado isquemia retiniana.

4.6.3. Mantenimiento en la ganancia de visión a largo plazo

Este reporte no identificó revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios de elegibilidad para el desenlace de mantenimiento en la ganancia de visión a largo plazo.

4.6.4. Eventos adversos

La revisión sistemática de Ford 2014 (17), se reportó que basados en el estudio Geneva 2010, el implante intravítreo de dexametasona causa un incremento estadísticamente significativo en la presión intraocular cuando se compara con placebo (no se reportan medidas de efecto). Además la incidencia de catarata es ligeramente más alta en los pacientes tratados con este implante.

La revisión sistemática de Ford 2014 (17), reportó según el estudio SCORE 2009, en relación con la triamcinolona, que produce aumento de la presión intraocular y opacidad de lente (no se reportan medidas de efecto).

Esta revisión sistemática en relación con aflibercept, ranibizumab y bevacizumab reporta que no hay incremento en la aparición de eventos adversos oculares o sistémicos, estadísticamente significativos.

5. Discusión

En esta evaluación de efectividad y seguridad de ranibizumab para el tratamiento de pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina, se encontró que en relación a la efectividad, la triamcinolona, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, tienen alta probabilidad de presentar cambios en la mejor agudeza visual corregida comparado con placebo y con implante intravítreo de dexametasona. Además tienen alta probabilidad de ganar tres o más líneas comparado con placebo.

En relación con la seguridad del tratamiento para el edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina, se evidenció que el uso de corticoides como: la triamcinolona y la dexametasona incrementa la presión intraocular y la presencia de cataratas cuando se comparan con placebo; mientras que para los inhibidores de VEGF como: aflibercept, ranibizumab y bevacizumab no se reportaron de manera significativa eventos adversos oculares o sistémicos cuando se comparan con placebo.

En esta revisión no se identificó evidencia que cumpliera con los criterios de elegibilidad para los desenlaces de grado de isquemia retiniana y mantenimiento de la ganancia en la agudeza visual, ni la comparación del láser de fotocoagulación.

En la revisión sistemática y metanálisis realizada por Pielen 2013 (18) y en las guías actualmente publicadas, se reporta que los inhibidores de VEGF como ranibizumab, aflibercept y bevacizumab, son medicamentos efectivos para el tratamiento de edema macular secundario OVCR, a pesar de las limitaciones dadas por la falta de comparaciones cabeza a cabeza de estos medicamentos.

Se considera que la limitación más importante de esta revisión es la ausencia de evidencia que realice comparaciones directas entre la intervención y cada uno de sus comparadores, asociado al escaso reporte de los eventos adversos tanto oculares como sistémicos, que para el caso de este reporte fueron extraídos de comparaciones con placebo. Otro aspecto relevante es la falta de precisión de los estudios dada por intervalos de confianza amplios. Las conclusiones aquí emitidas se basan en la evidencia disponible identificada y pueden ser generalizables a la población con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina, teniendo en cuenta las limitaciones ya expuestas; también pueden ser empleadas como un insumo para los tomadores de decisiones. Teniendo en cuenta que los inhibidores del factor de crecimiento endotelial son igualmente efectivos según la evidencia disponible, es importante considerar la elaboración de un estudio de minimización de costos como insumo adicional para la toma de decisiones.

Es importante considerar para futuras investigaciones la comparación cabeza a cabeza de todos los medicamentos considerados en el tratamiento edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina, así como, el seguimiento a largo plazo, para determinar de manera confiable la seguridad de estos medicamentos, y determinar con certeza cuál es el medicamento de elección en este contexto.

6. Conclusiones

6.1. Efectividad

La efectividad de la triamcinolona, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, tienen alta probabilidad de presentar cambios en la mejor agudeza visual corregida comparado con placebo y con implante intravítreo de dexametasona. Además tienen alta probabilidad de ganar tres o más líneas de visión comparado con placebo, así como, para disminuir el grosor central de la retina.

En esta revisión no se identificó evidencia que cumpliera con los criterios de inclusión para los desenlaces de grado de isquemia retiniana y mantenimiento de la ganancia en la agudeza visual.

6.2. Seguridad

En relación con la seguridad del tratamiento para el edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina, se evidenció que el uso de corticoides como: la triamcinolona y la dexametasona incrementa la presión intraocular y la presencia de cataratas cuando se comparan con placebo; mientras que para los inhibidores de VEGF como: aflibercept, ranibizumab y bevacizumab no se reportaron de manera significativa eventos adversos oculares o sistémicos cuando se comparan con placebo.

Referencias bibliográficas

1. Deramo VA CT, Syed AB. Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:1297–302.
2. Centro Nacional de excelencia tecnológica en salud. Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento de la oclusión venosa de retina 2013.
3. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye*. 2011 Aug; 25(8):981-8. PubMed PMID: 21546916. Pubmed Central PMCID: 3178209.
4. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010 Feb; 117(2):313-9 e1. PubMed PMID: 20022117. Pubmed Central PMCID: 2945292.
5. Gomez-Ulla F, Abrales MJ, Basauri E, Fernandez M, Garcia-Layana A, Gili P, et al. SERV clinical practice guidelines: management of retinal vein occlusion. *Sociedad Española de Retina y Vitreo. Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010 Sep; 85(9):294-309. PubMed PMID: 21167436. Guías de práctica clínica de la SERV: manejo de las oclusiones venosas de la retina. Sociedad Española de Retina y Vítreo.
6. Ford JA, Shyangdan D, Uthman OA, 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. PubMed PMID: 25056974. Pubmed Central PMCID: PMC4120318.
7. La Spina, C., et al. (2012). "Practical management of retinal vein occlusions." *Ophthalmol Ther* 1(1): 3.
8. Pareja-ríos a, serrano-garcía m, marrero-saavedra m, abrales-lópez v, reyes-rodríguez m, cabrera-lópez f, et al. guías de práctica clínica de la serv: manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. retinopatía iabética y edema macular. *arch soc esp oftalmol*. 2009;84:429-50.
9. Methodology wccfds. whocc - atc/DDD index 2012 [cited 2013]. available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
10. EMA. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Ranibizumab - Lucentis. FInd a Medicine: European Medicines Agency, 2014.
11. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.

12. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
13. INVIMA. Busqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.
14. MHRA MaHPRA. Drug Alerts: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website www.mhra.gov.uk; 2014 [updated 2014-03-06; cited 2014 October 10th]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm>
15. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
16. Huang, P., et al. (2013). "A meta-analysis of anti-vascular endothelial growth factor remedy for macular edema secondary to central retinal vein occlusion." *PLoS ONE* 8(12).
17. Ford, J. A., et al. (2014). "Treatments for macular oedema following central retinal vein occlusion: systematic review." *BMJ Open* 4(2): e004120.
18. Pielen, A., et al. (2013). "Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review." *PLoS ONE [Electronic Resource]* 8(10): e78538.
19. Glanville, J., et al. (2014). "Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review." *BMC Ophthalmology* 14: 7.
20. Braithwaite, T., et al. (2014). "Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion.[Update of Cochrane Database Syst Rev. 2010;(10):CD007325; PMID: 20927757]." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 5: CD007325.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para ranibizumab.

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2007M-0007158	Lucentis 10 mg /ml solución inyectable	Forma farmacéutica: SH - soluciones. Concentración: 10mg/ml Vía de administración: Intraocular Presentación: Caja por vial unidosis de vidrio tipo I transparente de 0,3ml para extraer 0,05ml Caja por vial unidosis de vidrio tipo I transparente de 0,23ml para extraer 0,05ml con 0,5mg	Está indicado para el tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP); degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular; pérdida de la visión por edema macular diabético (EMD); .manejo de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina de tipo no isquémico; disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).	Novartis Pharma AG.

Fuente: Construcción propia con base en (12)

Ficha resumen

Aspecto	Información
Denominación común de la tecnología	Ranibizumab
Código ATC	S01LA04
Grupo farmacológico	Agentes antineovascularizantes
Mecanismo de acción	Es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular humano tipo A (VEGF-A), este factor, contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), produciendo neovascularización y fugas en los modelos de angiogénesis ocular. Ranibizumab se adhiere al sitio de unión del receptor de las formas activas de VEGF-A, impidiendo la interacción con los receptores de la superficie de las células endoteliales, bloqueando la proliferación de células endoteliales, la pérdida vascular, y la formación de nuevos vasos sanguíneos.
Indicación INVIMA	Está indicado para el tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP); degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular; pérdida de la visión por edema macular diabético (EMD); .manejo de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina de tipo no isquémico; disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).
Forma farmacéutica y concentración	10 mg /ml solución inyectable
Dosificación	0,5 mg administrado en forma de inyección intravítrea, cada cuatro semanas, hasta obtener la agudeza visual máxima, o hasta no presentar síntomas de la enfermedad.
Precauciones	Endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina o agujeros maculares, catarata traumática iatrogénica, efectos sistémicos como hemorragias no oculares, aumento de la presión intraocular, desgarro del epitelio pigmentario de la retina.

Contraindicaciones	Hipersensibilidad a Ranibizumab o cualquier componente del producto; infecciones intraoculares o perioculares; Inflamación intraocular grave.
Consideraciones especiales en el manejo	Debe ser manejado por un médico con especialización en oftalmología con experiencia en administración de inyecciones intravítreas. Puede ser empleado en hospitalización o de forma ambulatoria con especial seguimiento, su administración se debe realizar en condiciones asépticas.
¿Está autorizado para ser comercializado en el país?	Al revisar la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontró un registro sanitario, el cual incluye la indicación. La información completa del registro sanitario se muestra en el anexo No.1.

Fuente: Construcción propia con base en (10, 12)

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Mejor agudeza visual corregida	9
Cambios en tomografía de coherencia óptica (Grado de isquemia retiniana y grosor de la retina)	9
Mantenimiento en la ganancia en visión	6
Eventos adversos	5

Se consideró por parte de los participantes como desenlaces críticos: mejor agudeza visual corregida, cambios en tomografía de coherencia óptica (Grado de isquemia retiniana y grosor de la retina); y como desenlaces importantes pero no críticos: mantenimiento en la ganancia en visión y eventos adversos.

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. # 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	12/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Reviews (maximizes specificity)
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> exp Retinal Vein Occlusion/ 2941 Retinal Vein Occlusion.tw. 2943 (Occlusion\$ adj5 Retinal Vein).tw. 3173 (Retinal Vein adj5 Thrombos\$).tw. 297 1 or 2 or 3 or 4 4119 ranibizumab.tw.1694 Triamcinolone.tw. 6021 Dexamethasone.tw. 45899 exp Laser Coagulation/ 6360 Laser Coagulation.tw. 1128 (Thermocoagulation\$ adj5 Laser).tw. 30 (Coagulation\$ adj5 Laser).tw. 1632 9 or 10 or 11 or 12 7469 aflibercept.tw.327 bevacizumab.tw. 8973 7 or 8 or 13 or 14 or 15 67342 5 and 6 and 16 69
Referencias identificadas	69
Referencias sin duplicados	69

Reporte de búsqueda electrónica Núm. # 2	
Tipo de búsqueda	Actualización
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	12/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1'central retina vein occlusion'/exp 2,063 #2 'central retina vein occlusion':ab,ti 4 #3 'central retinal vein near/2 occlusion':ab,ti 0 #4'central retinal vein near/2 obstruction':ab,ti 0 #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 2,064 #6 'ranibizumab'/exp 4,004 #7 ranibizumab:ab,ti 1,905 #8 #6 OR #7 4,094 #9'triamcinolone'/exp 11,785 #10 triamcinolone:ab,ti 7,333 #11 triamcinolon:ab,ti 183 #12 triancinolon:ab,ti 0 #13 #9 OR #10 OR #11 OR #12 16,509 #14 'dexamethasone'/exp 111,912 #15 'dexamethasone':ab,ti 54,616 #16 #14 OR #15 120,517 #17 'laser coagulation'/exp 20,265 #18 'laser coagulation':ab,ti 1,371 #19 'coagulation light':ab,ti 2 #20 'laser photocoagulation':ab,ti 4,985 #21 photocoagulation:ab,ti 9,630 #22 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 22,535 #23 'aflibercept'/exp 1,791 #24 aflibercept:ab,ti 513 #25 #23 OR #24 1,830 #26 'bevacizumab'/exp 32,625 #27 bevacizumab:ab,ti 14,604 #28 #26 OR #27 33,259 #29 #13 OR #16 OR #22 OR #25 OR #28 186,936 #30 #5 AND #8 AND #29 130 #31 #5 AND #8 AND #29 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim 30
Referencias identificadas	30
Referencias sin duplicados	30

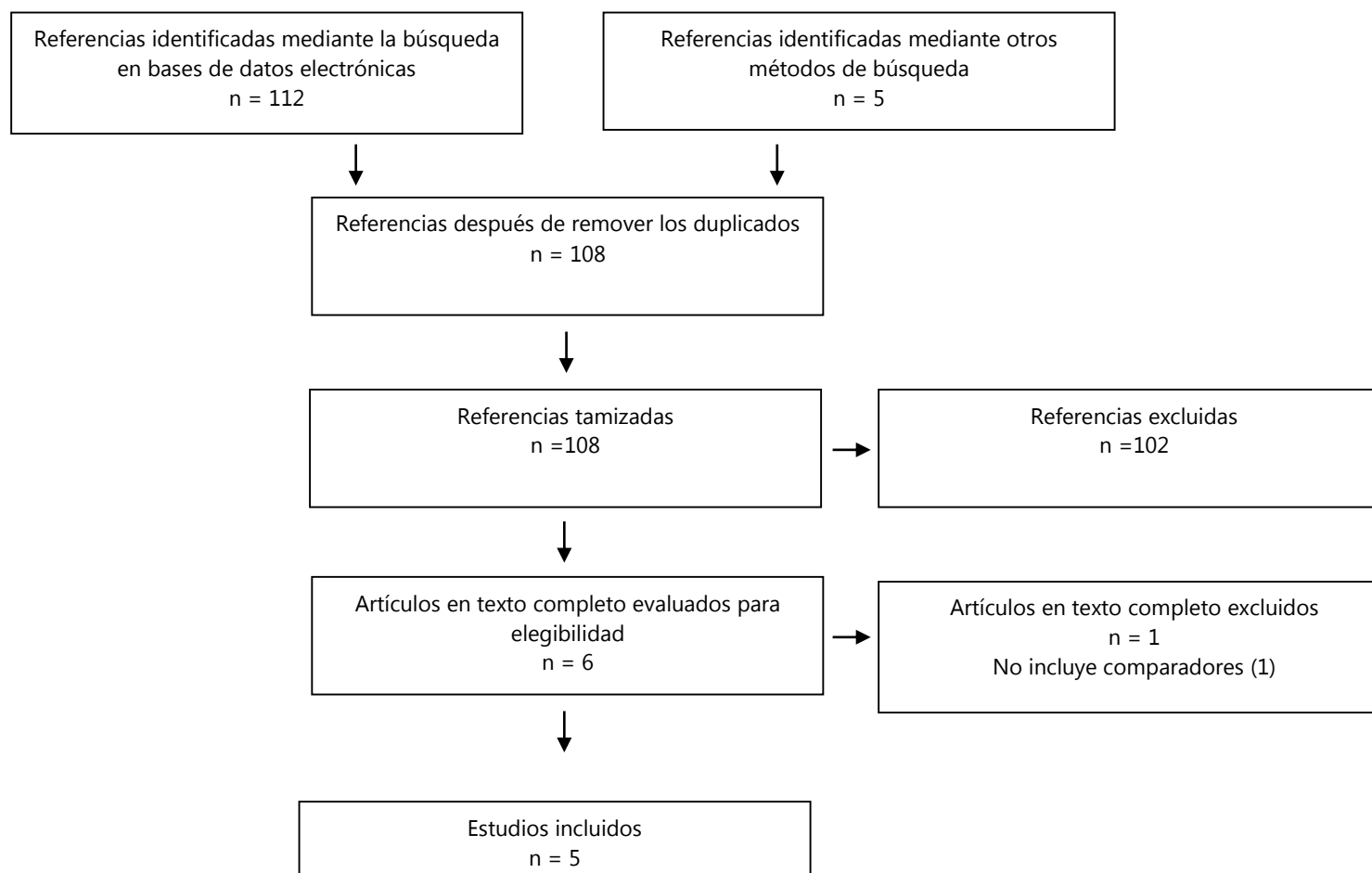
Reporte de búsqueda electrónica Núm. # 3			
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none">Cochrane Database of Systematic ReviewsDatabase of Abstracts of Reviews of Effects - DARE		
Plataforma	Wiley		
Fecha de búsqueda	13/11/2014		
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1	central retina vein occlusion	116
	#2	ranibizumab	392
	#3	triamcinolone	1720
	#4	dexamethasone	4972
	#5	laser coagulation	889
	#6	aflibercept	60
	#7	bevacizumab	1243
	#8	#3 or #4 or #5 or #6 or #7	8497
	#9	#1 and #2 and #8	12
Referencias identificadas	12		
Referencias sin duplicados	10		

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	07/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(central retina vein occlusion)) AND (tw:(ranibizumab)) AND (tw:(triamcinolone)) OR (tw:(dexamethasone)) OR (tw:(laser coagulation)) OR (tw:(aflibercept)) OR (tw:(bevacizumab)) 1
Referencias identificadas	1
Referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #5	
Tipo de búsqueda	Actualización
Base de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	13/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2013-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp Retinal Vein Occlusion/ 138 2. Retinal Vein Occlusion.tw. 230 3. (Occlusion\$ adj5 Retinal Vein).tw. 238 4. (Retinal Vein adj5 Thrombos\$).tw. 5 5. 1 or 2 or 3 or 4 261 6. ranibizumab.tw.294 7. Triamcinolone.tw. 1148 8. Dexamethasone.tw. 3710 9. exp Laser Coagulation/ 408 10. Laser Coagulation.tw. 56 11. (Thermocoagulation\$ adj5 Laser).tw. 0 12. (Coagulation\$ adj5 Laser).tw. 81 13. 9 or 10 or 11 or 12 461 14. aflibercept.tw.30 15. bevacizumab.tw. 857 16. 7 or 8 or 13 or 14 or 15 6035 17. 5 and 6 and 16 4 18. limit 17 to yr="2013 - 2014" 2
Referencias identificadas	2
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #6	
Tipo de búsqueda	Actualización
Base de datos	WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	14/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2013-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(central retina vein occlusion)) AND (tw:(ranibizumab))
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

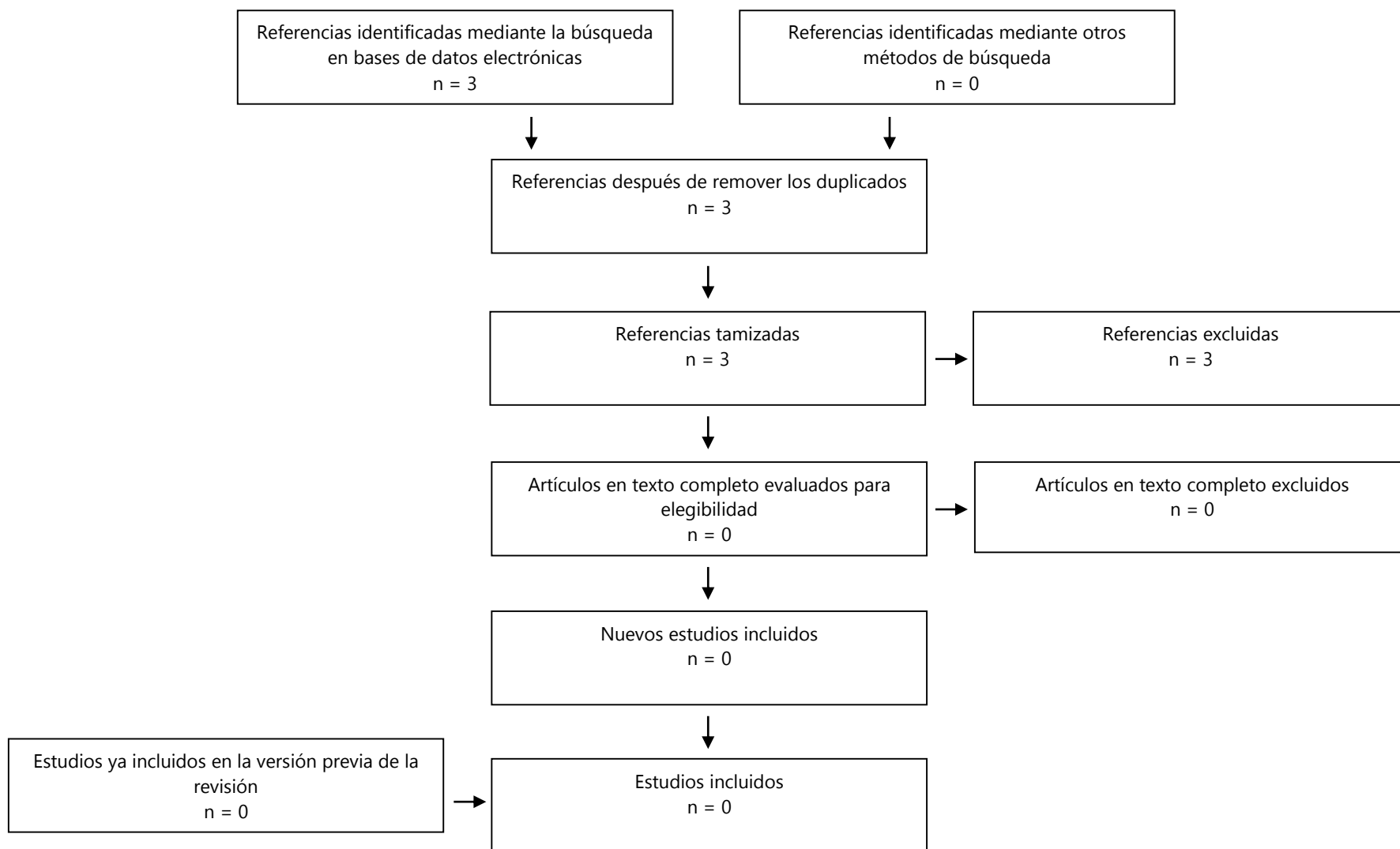
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 5. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática).



Anexo 6. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Ford JA, Shyangdan D, Uthman OA, 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. PubMed PMID: 25056974. Pubmed Central PMCID: PMC4120318

Ford, J. A., et al. (2014). "Treatments for macular oedema following central retinal vein occlusion: systematic review." *BMJ Open* 4(2): e004120.

Pielen, A., et al. (2013). "Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review." *PLoS ONE [Electronic Resource]* 8(10): e78538.

Glanville, J., et al. (2014). "Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review." *BMC Ophthalmology* 14: 7.

Huang, P., et al. (2013). "A meta-analysis of anti-vascular endothelial growth factor remedy for macular edema secondary to central retinal vein occlusion." *PLoS ONE* 8(12). No incluye los comparadores para esta evaluación.

Anexo 7. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Braithwaite, T., et al. (2014). "Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion.[Update of Cochrane Database Syst Rev. 2010;(10):CD007325; PMID: 20927757]." Cochrane Database of Systematic Reviews **5**: CD007325. No incluye los comparadores para esta evaluación.

Anexo 8. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Concepto	Ford 2014 (17)	Pielen 2013 (18)	Huang 2013 (16)	Glanville 2014 (19)
<p>1. ¿Fue provisto un diseño a priori?</p> <p>Se establecieron antes de conducir la revisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> La pregunta de investigación. Los criterios de inclusión. 	Si	Si	SI	Si
<p>2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos. 	Si	Si	si	Si
<p>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?:</p> <ul style="list-style-type: none"> La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	Si	Si	Si	Si

Concepto	Ford 2014 (17)	Pielen 2013 (18)	Huang 2013 (16)	Glanville 2014 (19)
<p>4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc. 	Si	Si	No	Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	Si	SI	Si	Si
<p>6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades. 	Si	SI	Si	si
<p>7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Si	Si	Si	Si

Concepto	Ford 2014 (17)	Pielen 2013 (18)	Huang 2013 (16)	Glanville 2014 (19)
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	Si	Si	Si	Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba χ^2 cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Si	Si	No	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	No	No	No	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	Si	No	No	Si
Calidad global †	10/11 Alta	9/11 Alta	8/11 Alta	10/11 Alta

Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 9. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).

Criterio		Ford 2014 (6)
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de los criterios de elegibilidad ▪ Fuentes de información ▪ Estrategias de búsqueda ▪ Proceso de selección de los estudios ▪ Extracción de datos ▪ Evaluación de la calidad de los estudios incluidos 	Si
	¿Las medidas de resultado son descritas?	Si
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de los métodos de análisis/modelos ▪ Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia ▪ Marco de análisis 	Si
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	No*

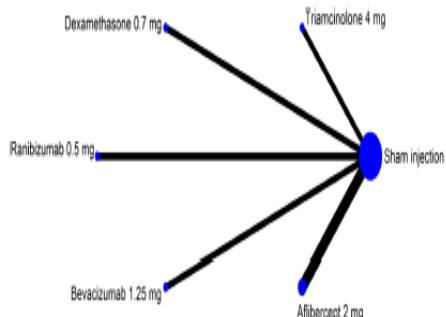
Criterio		Ford 2014 (6)
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia? ¿Se incluyen datos de estudios individuales? ¿Se incluye la red de estudios?	Si
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo? ¿Los modelos competidores son comparables?	Si
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Si
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	No*
Discusión	¿La discusión incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> Descripción/resumen de los hallazgos principales Validez interna del análisis Validez externa Implicaciones de los resultados para la población blanco 	Si
Calidad global		8/10 Alta

NA: no aplica; ITC: metanálisis de comparaciones indirectas; MTC: metanálisis de comparaciones múltiples.

Tomado de Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2011 Jun;14(4):417-28.
Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

* No se presenta los resultados del análisis de sensibilidad.

Anexo 10. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

	Ford 2014 (6)	Huang 2013(16)	Ford 2014 (17)
Tipo de revisión	Metanálisis de comparaciones indirectas	Revisión sistemática de literatura y Metanálisis	Revisión sistemática de literatura
Población	Pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina.	Pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina.	Pacientes con edema macular secundario a OVCR o ORVR.
Subgrupos	Comparaciones directas y Comparaciones indirectas	Por desenlaces mejor agudeza visual corregida, grosor central de la retina y eventos adversos.	Análisis independiente para pacientes con OVCR y ORVR
Comparaciones		Aflibercept, bevacizumab, ranibizumab, comparados contra placebo.	Aflibercept, triamcinolona, bevacizumab, ranibizumab, dexametasona comparados contra placebo.
Desenlaces	Cambio en la mejor agudeza visual y ganancia o pérdida de 3 líneas, a 6 meses.	Cambio en la mejor agudeza visual, cambio en el grosor central de la retina y eventos adversos	Cambio en la mejor agudeza visual, calidad de vida y eventos adversos
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	7 ensayos clínicos aleatorizados; pacientes incluidos en todos los estudios (1,526 ojos)	5 ensayos clínicos aleatorizados; pacientes incluidos en todos los estudios (323 pacientes en grupos de intervención y 281 pacientes en el grupo control)	8 ensayos clínicos aleatorizados. pacientes incluidos en todos los estudios (1,714 ojos)
Bases de datos consultadas	Medline, EMBASE, Cochrane Library, CDSR, DARE, HTA, NHSEED, CENTRAL, WHO International Clinical Trial Registry Platform.	Pubmed, EMBASE, CENTRAL y clinicaltrials	Medline, EMBASE, Cochrane Library, CDSR, DARE, HTA, NHSEED, CENTRAL, WHO International Clinical Trial Registry Platform.
Fuentes de literatura gris	Búsqueda manual de estudios recientes y no publicados, además de sitios web de conferencias oftalmológicas.	No se reporta	Búsqueda manual de estudios recientes y no publicados, además de sitios web de conferencias oftalmológicas.
Fecha de búsqueda	Marzo de 2014	Enero de 2013	Marzo de 2014
Rango de fecha de búsqueda	Enero de 2005 a marzo de 2013.	No se reporta	Enero de 2005 a marzo de 2013

	Ford 2014 (6)	Huang 2013(16)	Ford 2014 (17)
Restricciones de lenguaje	No se reporta	Restricción idioma ingles	ninguna
Otros límites empleados	No se reporta	No se reporta	No se reporta
Calidad de los estudios primarios	Evaluado con la herramienta de riesgo de sesgo; En general los estudios incluidos fueron de alta calidad por ser evaluación de bajo riesgo de sesgo.	Evaluado con la herramienta JADAD; los estudios incluidos se consideraron de adecuada calidad.	Evaluado con la herramienta de riesgo de sesgo; En general los estudios incluidos fueron de alta calidad por ser evaluación de bajo riesgo de sesgo.
Fuentes de financiación	Esta investigación no recibió subvenciones específicas de cualquier agencia de financiación de los sectores público, comercial o sectores sin fines de lucro.	No es claro	Ninguno
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> • En términos de la proporción de pacientes que ganaron más o tres líneas se encontró que los pacientes tratados con triamcinolona, ranibizumab, bevacizumab y aflibercept tienen alta probabilidad de ser más efectivos que el placebo y la dexametasona. • No hubo diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que ganaron más de tres líneas entre triamcinolona, ranibizumab, bevacizumab y aflibercept. • En relación con el desenlace del cambio en la mejor agudeza visual corregida se encontró que los pacientes tratados con Triamcinolona, ranibizumab, bevacizumab y aflibercept tienen alta probabilidad de mejorar comparados con placebo. • Los pacientes tratados con aflibercept tienen alta probabilidad de mejorar la agudeza visual que aquellos tratados con triamcinolona. • No hay diferencia estadísticamente significativa en la media de cambios de agudeza visual entre pacientes tratados con ranibizumab, bevacizumab y aflibercept. 	<ul style="list-style-type: none"> • En relación con el grosor central de la retina, todos los estudios demostraron al mes y a los 6 meses regresión de este en el grupo de tratamiento, la medida combinada del efecto fue estadísticamente significativa a favor de los inhibidores de VEGF con una heterogeneidad extrema. 	<ul style="list-style-type: none"> • El implante de dexametasona intravítrea causa incremento significativo de la presión intraocular cuando se compara con placebo. Así como la incidencia de catarata. • La triamcinolona reporta un incremento significativo de la presión intraocular y opacidad de lente. • Aflibercept no muestra aumento en la incidencia de eventos adversos oculares ni sistémicos. • Ranibizumab ni bevacizumab reportan incremento en los eventos adversos. • No se reportaron resultados de grosor central de la retina



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

 Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.

 contacto@iets.org.co

 www.iets.org.co

 [ietscolombia](#)

 [ietscolombia.blogspot.com](#)

 [@ietscolombia](#)
