

**RESOLUCION DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN N° 95 -IETSI-ESSALUD-2019**

Lima, 30 SEP 2019

VISTOS:

La Carta N° 304-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2019 y el Informe N° 019-DGPCFVTV/2019, mediante los cuales la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia propone la aprobación de la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía Diabética y el Edema Macular Diabético", en sus versiones corta y extensa, así como sus Anexos; y,

CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos;

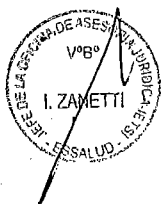
Que, el artículo 200 del Texto Actualizado y Concordado del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (EsSalud), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 767-PE-ESSALUD-2015, concordante con el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015, define al IETSI como el órgano desconcentrado responsable de la evaluación económica, social y sanitaria de las tecnologías sanitarias para su incorporación, supresión, utilización o cambio en la institución, así como de proponer las normas y estrategias para la innovación científica tecnológica, la promoción y regulación de la investigación científica en el campo de la salud, que contribuya al acceso y uso racional de tecnologías en salud basada en la evidencia, eficacia, seguridad y costo efectividad, a ser utilizadas por la Red Prestadora de servicios de salud en el ámbito nacional. Asimismo, es el responsable del petitorio de medicamentos y listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, el inciso j) del artículo 5 del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, establece como una de las funciones del IETSI el evaluar y aprobar Guías de Práctica Clínica, así como elaborar las mismas, en caso se traten de temas priorizados en EsSalud;

Que, asimismo, el inciso f) del artículo 16 del referido Reglamento establece como función de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia el elaborar o adaptar y proponer la aprobación de las Guías de Práctica Clínica priorizadas;

Que, con Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, se aprobó el Documento Técnico "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", cuyo objetivo es estandarizar la metodología para la generación de Guías de Práctica Clínica en los establecimientos de salud públicos del sector salud a través de un marco y herramientas metodológicas necesarios, que permitan la elaboración de una Guía de calidad, basada en la mejor evidencia disponible;

Que, con Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016, se aprobó la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016, "Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en EsSalud", que establece las normas, criterios y



procedimiento que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, de acuerdo a la normativa sectorial que regula la elaboración de las mismas;

Que, el numeral 7.2.4 de la mencionada Directiva refiere que la aprobación de las Guías de Práctica Clínica institucionales, de Red y de Órganos Prestadores Nacionales será aprobada con acto resolutivo del IETSI;

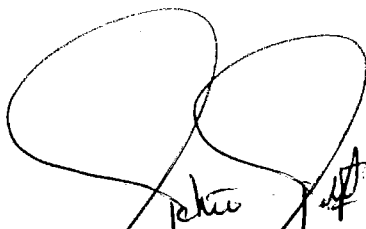
Que, mediante los documentos del visto, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia propone la aprobación de la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía Diabética y el Edema Macular Diabético", en sus versiones corta y extensa, así como sus anexos, indicando que se ha respetado los criterios referidos a la pertinencia de la guía, estructura de presentación, rigurosidad en su elaboración, calidad metodológica y utilización de tecnologías sanitarias autorizadas por EsSalud;

Estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015;

SE RESUELVE:

1. **APROBAR**, la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía Diabética y el Edema Macular Diabético", que, en sus versiones extensa, corta y anexos, forma parte integrante de la presente Resolución.
2. **DISPONER**, que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia realice las acciones correspondientes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE.


D^{ca}. PATRICIA PIMENTEL ALVAREZ
Directora del Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)(e)
EsSalud



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
RETINOPATÍA DIABÉTICA Y EL EDEMA
MACULAR DIABÉTICO**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 26

2019

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Víctor Javier Suárez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Alonso Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Cáceres del Carpio, Javier Héctor. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Quiroz Cerna, Doris Amparo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Luján Donayre, Vanesa Cinthia. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Reátegui Escalante, Guillermo. Instituto Nacional de Oftalmología, MINSA
- Escobedo Arriola, Robinson Richard. Instituto Nacional de Oftalmología, MINSA
- García Rodríguez, Pedro Manuel. Instituto Nacional de Oftalmología, MINSA
- Chacón Rosselló, Enrique Wenceslao. Hospital Nacional Hipólito Unanue, MINSA
- Chahua Torres, Justina Yolanda. Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA
- Honorio Morales, Harvy Alberto. Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Ocular y Prevención de la Ceguera, Ministerio de Salud, MINSA
- Touzett Valera, Antonio Martín. Instituto Nacional de Oftalmología, MINSA
- Shimabuku Ysa, Héctor Eduardo. Instituto Nacional de Oftalmología, MINSA
- Montes Alvis, José Manuel. IETSI, EsSalud
- Pacheco Barrios, Kevin Arturo. IETSI, EsSalud
- Timaná Ruiz, Raúl Alonso. IETSI, EsSalud

Revisor Metodológico

Dr. Taype Rondán, Álvaro Renzo. Médico Epidemiólogo.

Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

Revisor Clínico

Dr. Cañote Flores, Renzo Godofredo. Médico Oftalmólogo.

Especialista en Cirugía de Retina y Vítreo.

OftalmoSalud, Lima, Perú.

Dra. Salvador Salvador, Fiorella. Médica Oftalmóloga.

Alta Especialidad en Retina y Vítreo, Universidad Nacional Autónoma de México Instituto Mexicano de Oftalmología (IMO), México.

Revisor Externo

Dra. García Franco, Renata del Carmen. Médica Oftalmóloga. Alta Especialidad en Retina y Vítreo. Jefa del Servicio de Retina y Vítreo Instituto Mexicano de Oftalmología (IMO), México.

Instituto de Retina del Bajío (INDEREB), México.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía Diabética y el Edema Macular Diabético: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2019”

Agradecimientos

Failoc Rojas, Virgilio Efraín

Salvador Salvador, Stefany

Mansilla Cáceres, Karla Giannina

Datos de contacto

Timaná Ruiz, Raúl Alonso

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimanar@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953 - 1978

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica	7
II.	Flujogramas del manejo	10
III.	Generalidades	11
a.	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	11
b.	Siglas y acrónimos	11
c.	Objetivo y población de la GPC	12
d.	Usuarios y ámbito de la GPC	12
IV.	Métodos	13
a.	Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica	13
b.	Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	14
c.	Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO e identificación de desenlaces	14
d.	Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO	15
i.	Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC:	16
ii.	Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:	18
iii.	Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:	18
e.	Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.	19
i.	Evaluación de riesgo de sesgo	19
ii.	Evaluación de la calidad de la evidencia	19
f.	Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica	20
g.	Validación de la Guía de Práctica Clínica	21
h.	Revisión externa	22
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	23
a.	Diagnóstico	23
	Pregunta 1: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería usar la tomografía de coherencia óptica (OCT) para diagnosticar edema macular diabético (EMD)?	23
b.	Tratamiento	29
	Pregunta 2: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería utilizar panfotocoagulación con láser para el tratamiento de la enfermedad?	29
	Pregunta 3: En personas con edema macular diabético, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la enfermedad?	34
	Pregunta 4: En personas con retinopatía diabética proliferativa con indicación de vitrectomía, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos como tratamiento adyuvante a la vitrectomía?	44
VI.	Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica	49

VII.	Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica	49
VIII.	Referencias.....	50
IX.	Anexos.....	54
	Anexo A	54
	Anexo B	57
	Anexo C	60

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA Y EL EDEMA
MACULAR DIABÉTICO**

VERSIÓN EXTENSA

I. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Nº	Enunciado	Tipo *	Certeza **																		
Diagnóstico																					
Pregunta 1: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería usar la tomografía de coherencia óptica (OCT) para diagnosticar edema macular diabético (EMD)?																					
1.1	En personas con diabetes mellitus (DM), el diagnóstico de retinopatía diabética (RD) es clínico, mediante el examen de fondo de ojo dilatado por el médico oftalmólogo, sea en lámpara de hendidura con lupa 78D, 90D o por oftalmoscopia indirecta.	BPC																			
1.2	En personas con DM, la evaluación oftalmológica realizada por un médico oftalmólogo debe incluir la anamnesis, evaluación de la agudeza visual, presión intraocular y la evaluación del segmento anterior que incluya la búsqueda de neovascularización en iris y ángulo; y examen de fondo de ojo con dilatación pupilar.	BPC																			
1.3	En personas con DM, considerar realizar la evaluación oftalmológica inicial y de control según el siguiente esquema: <table><tr><th colspan="3">Evaluaciones oftalmológicas en personas con Diabetes Mellitus[†]</th></tr><tr><th>Indicación</th><th>Tipo de diabetes</th><th>Acción</th></tr><tr><td rowspan="3">Evaluación oftalmológica inicial</td><td>DM1</td><td>Al momento del diagnóstico</td></tr><tr><td>DM2</td><td>Al momento del diagnóstico</td></tr><tr><td>Gestación en paciente con DM1 o DM2</td><td>Antes y por lo menos durante el primer trimestre de gestación</td></tr><tr><td rowspan="2">Evaluación oftalmológica de control</td><td>DM1</td><td>Anual a partir del quinto año de la evaluación oftalmológica inicial</td></tr><tr><td>DM2</td><td>Anual</td></tr></table> [†] Modificado de: ADA Standards of Medical Care in Diabetes - 2018	Evaluaciones oftalmológicas en personas con Diabetes Mellitus [†]			Indicación	Tipo de diabetes	Acción	Evaluación oftalmológica inicial	DM1	Al momento del diagnóstico	DM2	Al momento del diagnóstico	Gestación en paciente con DM1 o DM2	Antes y por lo menos durante el primer trimestre de gestación	Evaluación oftalmológica de control	DM1	Anual a partir del quinto año de la evaluación oftalmológica inicial	DM2	Anual	BPC	
Evaluaciones oftalmológicas en personas con Diabetes Mellitus [†]																					
Indicación	Tipo de diabetes	Acción																			
Evaluación oftalmológica inicial	DM1	Al momento del diagnóstico																			
	DM2	Al momento del diagnóstico																			
	Gestación en paciente con DM1 o DM2	Antes y por lo menos durante el primer trimestre de gestación																			
Evaluación oftalmológica de control	DM1	Anual a partir del quinto año de la evaluación oftalmológica inicial																			
	DM2	Anual																			
1.4	En personas con DM, considerar el clasificar la retinopatía diabética según la <i>Clasificación Internacional de Retinopatía Diabética</i>. <table><tr><th colspan="2">Clasificación Internacional de Retinopatía Diabética[†]</th></tr><tr><th>Retinopatía Diabética</th><th>Hallazgos observables con oftalmoscopia dilatada</th></tr><tr><td>RD no aparente</td><td>No hay anomalías</td></tr><tr><td>RDNP leve</td><td>Solamente microaneurismas</td></tr><tr><td>RDNP moderada</td><td>Microaneurismas y otros signos (por ejemplo, hemorragias en manchas, exudados duros, manchas algodinosas), pero menos que en RDNP severa</td></tr><tr><td>RDNP severa</td><td>RDNP moderada con cualquiera de los siguientes: - Hemorragias intrarretinianas (≥ 20 en cada cuadrante) - Rosarios venosos definidos (en 2 cuadrantes) - Anomalías microvasculares intrarretinianas (en 1 cuadrante) </td></tr></table>	Clasificación Internacional de Retinopatía Diabética [†]		Retinopatía Diabética	Hallazgos observables con oftalmoscopia dilatada	RD no aparente	No hay anomalías	RDNP leve	Solamente microaneurismas	RDNP moderada	Microaneurismas y otros signos (por ejemplo, hemorragias en manchas, exudados duros, manchas algodinosas), pero menos que en RDNP severa	RDNP severa	RDNP moderada con cualquiera de los siguientes: - Hemorragias intrarretinianas (≥ 20 en cada cuadrante) - Rosarios venosos definidos (en 2 cuadrantes) - Anomalías microvasculares intrarretinianas (en 1 cuadrante)	BPC							
Clasificación Internacional de Retinopatía Diabética [†]																					
Retinopatía Diabética	Hallazgos observables con oftalmoscopia dilatada																				
RD no aparente	No hay anomalías																				
RDNP leve	Solamente microaneurismas																				
RDNP moderada	Microaneurismas y otros signos (por ejemplo, hemorragias en manchas, exudados duros, manchas algodinosas), pero menos que en RDNP severa																				
RDNP severa	RDNP moderada con cualquiera de los siguientes: - Hemorragias intrarretinianas (≥ 20 en cada cuadrante) - Rosarios venosos definidos (en 2 cuadrantes) - Anomalías microvasculares intrarretinianas (en 1 cuadrante)																				

	<table><tr><td></td><td> - Sin signos de retinopatía proliferativa </td></tr><tr><td>RD proliferativa</td><td>RDNP severa y 1 o más de los siguientes: - Neovascularización - Hemorragia vítrea/preretiniana </td></tr></table> † Fuente: ICO Guidelines for Diabetic Eye Care 2018		Sin signos de retinopatía proliferativa	RD proliferativa	RDNP severa y 1 o más de los siguientes: - Neovascularización - Hemorragia vítrea/preretiniana								
	Sin signos de retinopatía proliferativa												
RD proliferativa	RDNP severa y 1 o más de los siguientes: - Neovascularización - Hemorragia vítrea/preretiniana												
1.5	En personas con DM, se debe optimizar el control metabólico de la glucosa y de los factores de riesgo como presión arterial y lípidos séricos para reducir el riesgo o disminuir la progresión de la RD.	BPC											
1.6	En personas con DM, informar que la RD es una complicación crónica y progresiva pero un adecuado autocontrol metabólico (glucosa, presión arterial y lípidos), evaluación oftalmológica temprana y tratamiento oportuno pueden disminuir el riesgo de ceguera.	BPC											
1.7	En personas con RD, se sospecha de EMD cuando el paciente presenta engrosamiento de la retina y/o presencia de exudados duros en área macular o perimacular como hallazgo en el fondo de ojo con dilatación pupilar realizado por el médico oftalmólogo, sea en lámpara de hendidura con lupa 78D o 90D, o por oftalmoscopia indirecta.	BPC											
1.8	En personas con RD y sospecha de EMD, recomendamos utilizar OCT para diagnosticar y clasificar el EMD.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊕)										
1.9	En personas con RD, considerar clasificar el EMD según la <i>Clasificación Internacional de Edema Macular Diabético</i>. <table><tr><th colspan="2">Clasificación Internacional de Edema Macular Diabético†</th></tr><tr><th>Edema Macular Diabético</th><th>Hallazgos observables con oftalmoscopia dilatada</th></tr><tr><td>Sin EMD</td><td>Sin engrosamiento de retina o exudados duros en la mácula</td></tr><tr><td>EMD sin compromiso central</td><td>Engrosamiento de la retina en la mácula sin compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro.</td></tr><tr><td>EMD con compromiso central</td><td>Engrosamiento de la retina en la mácula con compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro.</td></tr></table> † Fuente: ICO Guidelines for Diabetic Eye Care 2018	Clasificación Internacional de Edema Macular Diabético†		Edema Macular Diabético	Hallazgos observables con oftalmoscopia dilatada	Sin EMD	Sin engrosamiento de retina o exudados duros en la mácula	EMD sin compromiso central	Engrosamiento de la retina en la mácula sin compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro.	EMD con compromiso central	Engrosamiento de la retina en la mácula con compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro.	BPC	
Clasificación Internacional de Edema Macular Diabético†													
Edema Macular Diabético	Hallazgos observables con oftalmoscopia dilatada												
Sin EMD	Sin engrosamiento de retina o exudados duros en la mácula												
EMD sin compromiso central	Engrosamiento de la retina en la mácula sin compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro.												
EMD con compromiso central	Engrosamiento de la retina en la mácula con compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro.												
1.10	En personas con RD, la AFG está indicada para confirmar la sospecha de neovascularización, identificar áreas de isquemia y planificar tratamiento láser a criterio del médico tratante.	BPC											
1.11	En personas con RD o con sospecha de EMD, considerar indicar AFG ante una disminución de la agudeza visual inexplicada.	BPC											
1.12	En pacientes tratados por EMD, el seguimiento puede incluir OCT a criterio de médico tratante.	BPC											
1.13	En personas con DM, considerar el indicar OCT ante una disminución de la agudeza visual inexplicada.	BPC											
1.14	En personas con DM, no solicitar OCT para tamizaje de RD o EMD.	BPC											
1.15	En personas con DM, no solicitar AFG para tamizaje de RD o EMD.	BPC											
Tratamiento													
Pregunta 2: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería utilizar panfotocoagulación con láser para el tratamiento de la enfermedad?													
2.1	En personas con RDP, recomendamos administrar tratamiento con panfotocoagulación con láser.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊕)										

2.2	En personas con RDNP severa, sugerimos administrar tratamiento con panfotocoagulación con láser en pacientes de riesgo.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊕⊖)												
2.3	Se consideran pacientes con RDNP severa de riesgo si presentan alguna de las siguientes características: dificultad de seguimiento (ruralidad), mal control metabólico, algún grado de enfermedad renal crónica, presencia de retinopatía diabética proliferativa en el otro ojo, diabética en estado de gestación u otro criterio sustentado por el médico tratante.	BPC													
2.4	En personas con RD, la frecuencia con la que se realizará las evaluaciones oftalmológicas de seguimiento será definida por la severidad, presencia de signos de neovascularización u otros criterios sustentados por el médico tratante; considerando intervalos de tiempo según el siguiente esquema: <table><tr><th colspan="2">Evaluaciones oftalmológicas de control en personas con Retinopatía Diabética[†]</th></tr><tr><th>Retinopatía Diabética</th><th>Periodicidad de control</th></tr><tr><td>RDNP leve</td><td>6 a 12 meses</td></tr><tr><td>RDNP moderada</td><td>3 a 6 meses</td></tr><tr><td>RDNP severa</td><td>< 3 meses</td></tr><tr><td>RDP</td><td>< 1 mes</td></tr></table> [†] Fuente: ICO Guidelines for Diabetic Eye Care 2018	Evaluaciones oftalmológicas de control en personas con Retinopatía Diabética [†]		Retinopatía Diabética	Periodicidad de control	RDNP leve	6 a 12 meses	RDNP moderada	3 a 6 meses	RDNP severa	< 3 meses	RDP	< 1 mes	BPC	
Evaluaciones oftalmológicas de control en personas con Retinopatía Diabética [†]															
Retinopatía Diabética	Periodicidad de control														
RDNP leve	6 a 12 meses														
RDNP moderada	3 a 6 meses														
RDNP severa	< 3 meses														
RDP	< 1 mes														
Pregunta 3: En personas con edema macular diabético, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la enfermedad?															
3.1	En personas con EMD con compromiso central y AV de 20/30 o peor, recomendamos administrar bevacizumab intravítreo como tratamiento de primera línea.	Recomendación fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊕)												
3.2	En personas con EMD con compromiso central, recomendamos no administrar corticoides intravítreos como tratamiento de primera línea.	Recomendación fuerte en contra	Baja (⊕⊕⊕⊖)												
3.3	En personas con EMD sin compromiso central o AV mejor que 20/30, el tratamiento puede incluir seguimiento cercano, fotocoagulación con láser o bevacizumab intravítreo a criterio del médico tratante.	BPC													
3.4	Con respecto al uso de bevacizumab fuera de la etiqueta: - Realizar el consentimiento informado antes de su aplicación. - Aplicar 1.25 mg en 0.05 ml por inyección intravítrea. - Seguir el protocolo de preparación y administración elaborado por IETSI EsSalud.	BPC													
3.5	En personas con EMD con evidencia de tracción vitreomacular y/o membrana epirretiniana mediante OCT, considerar realizar tratamiento con vitrectomía.	BPC													
Pregunta 4: En personas con retinopatía diabética proliferativa con indicación de vitrectomía, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos como tratamiento adyuvante a la vitrectomía?															
4.1	En pacientes con RDP con indicación de vitrectomía, sugerimos administrar bevacizumab intravítreo preoperatorio entre 3 a 7 días previos a la vitrectomía, considerando el riesgo de desprendimiento de retina traccional después de la inyección de antiangiogénico en dichos pacientes.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊕⊖)												

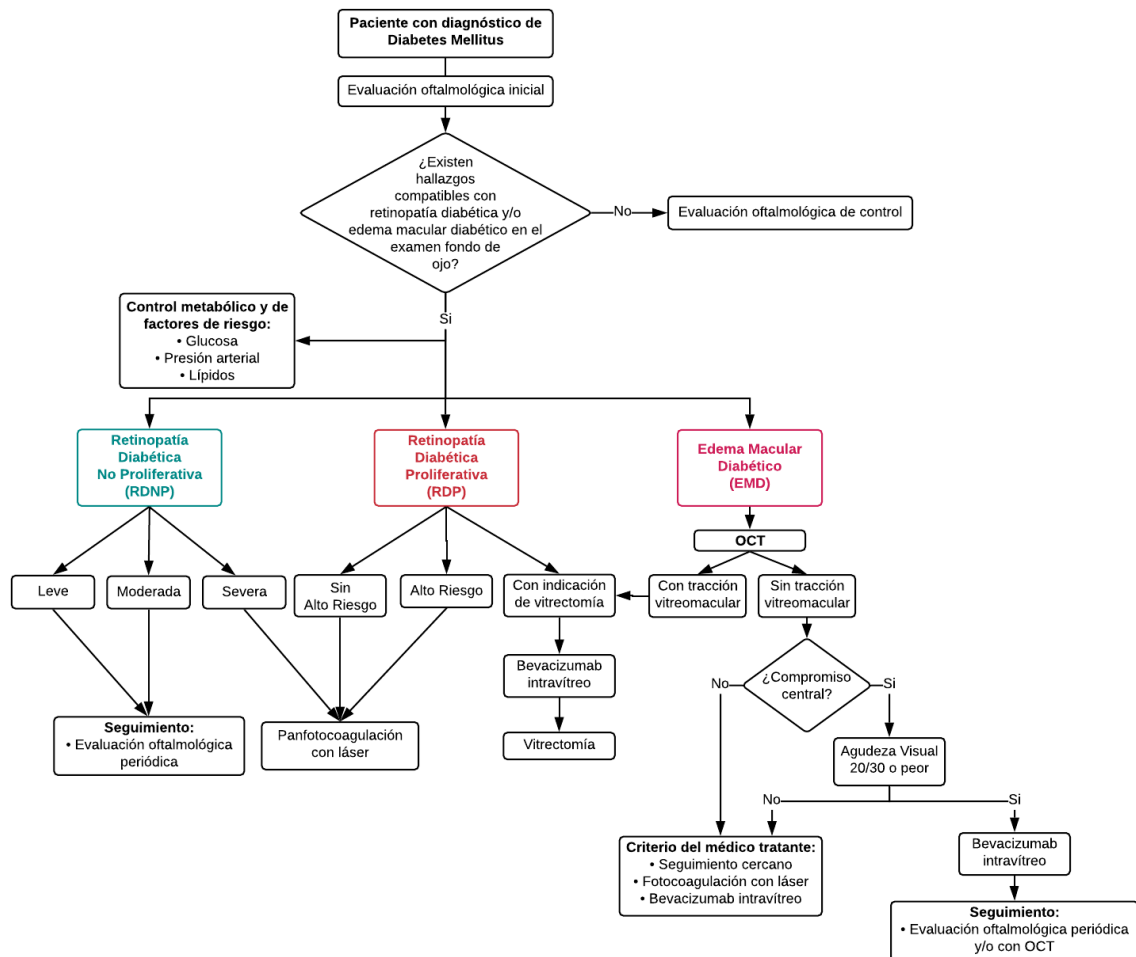
* Recomendación (R) o punto de buena práctica clínica (BPC)

** La fuerza, dirección y calidad de la evidencia sólo se establecen para las recomendaciones, más no para los puntos de BPC.

DM: Diabetes mellitus; **RD:** Retinopatía diabética; **RDNP:** Retinopatía diabética no proliferativa; **RDP:** Retinopatía diabética proliferativa; **EMD:** Edema macular diabético; **OCT:** Tomografía de coherencia óptica; **AFG:** Angiofluoresceinografía retinal; **ADA:** American Association of Ophthalmology; **AVA:** Agudeza visual; **ICO:** International Council of Ophthalmology

II. Flujogramas del manejo

Flujograma del Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía Diabética y el Edema Macular Diabético



NOTA: No se emitieron recomendaciones para pacientes con edema macular persistente o refractario a tratamiento con antiangiogénicos intravítreos.

OCT: Tomografía por coherencia óptica

III. Generalidades

a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La retinopatía diabética (RD) es una complicación neurovascular propia de la diabetes mellitus tipo I y II (1), es una de las principales causas de ceguera en el mundo que afecta a población laboralmente activa y adultos mayores (2-5). Se estima que más de un tercio de los pacientes con diabetes mellitus tienen algún grado de RD (6). La RD no proliferativa leve tiende a progresar a estadios de RD proliferativa caracterizada por el crecimiento anormal de nuevos vasos sanguíneos en la retina (7).

La pérdida visual en la RD puede ser por consecuencia de complicaciones como hemorragia vítrea, desprendimiento de retina o glaucoma neovascular, por la neovascularización presente en la RD proliferativa o secundaria al engrosamiento retiniano por el edema macular diabético (EMD) que puede presentarse en cualquier etapa de la RD.(8) En EE.UU. la prevalencia de RD proliferativa y EMD se estima en un 5 a 10% de los pacientes con diabetes mellitus. (9)

Aunque en la actualidad existen diversas alternativas de tratamiento para el manejo de la RD, éstas están dirigidas a estadios tardíos de la enfermedad, cuando la visión ya se ha comprometido de forma importante, dado que los pacientes que desarrollan RD, usualmente no presentan síntomas hasta la aparición de complicaciones de alto riesgo.(10)

Además, es reconocida la presencia de RD como un marcador de otras comorbilidades en personas con diabetes, como la nefropatía diabética (11, 12), la enfermedad cardiovascular (13, 14) y cerebrovascular (15, 16); lo cual supone una población con riesgo incrementado de morbimortalidad.

El diagnóstico y tratamiento oportuno de RD y EMD reduciría las complicaciones y discapacidad generadas por estas condiciones. Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) con la finalidad de establecer recomendaciones basadas en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de las presentes condiciones clínicas.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

b. Siglas y acrónimos

- **Bases de datos y buscadores:**
 - **CENTRAL:** The Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - **PubMed:** Public Library of Medicine
- **Términos estadísticos**
 - **DE:** Desviación estándar
 - **OR:** Odds ratio; razón de momios
 - **RR:** Risk ratio; riesgo relativo
 - **MD:** Mean difference; diferencia de medias
 - **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
 - **RV:** razón de verosimilitud
 - **MA:** metaanálisis
 - **MAR:** metaanálisis en red
 - **LR+:** Positive likelihood ratio; razón de verosimilitud positiva

- **LR-:** Negative likelihood ratio; razón de verosimilitud negativa
 - **ORD:** Odds ratio diagnóstica
 - **Tipos de estudios:**
 - **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
 - **RS:** Revisión sistemática
 - **Términos clínicos:**
 - **RD:** Retinopatía diabética
 - **RDNP:** Retinopatía diabética no proliferativa
 - **RDP:** Retinopatía diabética proliferativa
 - **EMD:** Edema macular diabético
 - **MAVC:** Mejor agudeza visual corregida
 - **OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica
 - **AFG:** Angiofluoresceinografía retinal
 - **POVCH:** Posterior vitreous cavity haemorrhage; hemorragia vítrea
 - **Instituciones:**
 - **AAO:** American Academy of Ophthalmology
 - **ICO:** International Council of Ophthalmology
 - **ADA:** American Diabetes Association
 - **RCO:** Royal College of Ophthalmologists
 - **EsSalud:** Seguro Social de Salud del Perú
 - **Otros:**
 - **AGREE II:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II
 - **AMSTAR 2:** A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2
 - **ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
 - **GPC:** Guía de Práctica Clínica
 - **GEG:** Grupo Elaborador de la GPC
 - **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
 - **IETSI:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
 - **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Outcome
- c. Objetivo y población de la GPC**
- **Objetivos de la GPC:**
 - Establecer recomendaciones basadas en evidencia para el adecuado diagnóstico y tratamiento de los pacientes con retinopatía diabética y EMD.
 - Contribuir a reducir la morbilidad y las complicaciones de los pacientes con retinopatía diabética y EMD.
 - Contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con retinopatía diabética y EMD.
 - **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Pacientes mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo I o II.
- d. Usuarios y ámbito de la GPC**
- **Usuarios de la GPC:**
 - La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con retinopatía diabética y edema macular diabético.
 - Las recomendaciones serán aplicadas por oftalmólogos, retinólogos, médicos residentes de oftalmología, médicos gestores, enfermeros y químicos

farmacéuticos, en todos los niveles de atención de EsSalud. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.

- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios de oftalmología o unidades de retina, en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

IV. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en retinopatía diabética y edema macular diabético. El GEG se conformó mediante la Resolución de IETSI N° 116–IETSI-ESSALUD-2018. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica:

http://www.essalud.gob.pe/ietesi/guias_pract_clini.html

La lista y el rol de los miembros del GEG se detalla en la **Tabla N° 1**.

Tabla N° 1: Roles de los miembros del grupo elaborador de la GPC

Nombre	Institución	Rol	Funciones
Cáceres del Carpio, Javier Héctor	Oftalmólogo retinólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Líder de la guía	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Quiroz Cerna, Doris Amparo	Oftalmóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Experto Clínico	
Luján Donayre, Vanesa Cinthia	Oftalmóloga retinóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Experto Clínico	
Reátegui Escalante, Guillermo	Oftalmólogo retinólogo, Instituto Nacional de Oftalmología (INO), MINSA	Experto Clínico	
Escobedo Arriola, Robinson Richard	Oftalmólogo retinólogo, Instituto Nacional de Oftalmología (INO), MINSA	Experto Clínico	
García Rodríguez, Pedro Manuel	Oftalmólogo, Instituto Nacional de Oftalmología (INO), MINSA	Experto Clínico	
Chacón Rossello, Enrique Wenceslao	Oftalmólogo retinólogo, Hospital Nacional Hipólito Unanue, MINSA	Experto Clínico	
Chahua Torres, Justina Yolanda	Oftalmóloga, Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA	Experto Clínico	
Honorio Morales, Harvy Alberto	Coordinador, Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Ocular y Prevención de la Ceguera, Ministerio de Salud, MINSA	Experto en Gestión	
Touzett Valera, Antonio Martín	Gestor, Instituto Nacional de Oftalmología (INO), MINSA	Experto en Gestión	

Nombre	Institución	Rol	Funciones
Shimabuku Ysa, Héctor Eduardo	Gestor, Instituto Nacional de Oftalmología (INO), MINSA	Experto en Gestión	
Montes Alvis, José Manuel	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección y evaluación y síntesis de la evidencia, construcción de tablas de perfil de evidencias de GRADE, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, y redacción de la GPC.
Pacheco Barrios, Kevin Arturo	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	
Timaná Ruiz, Raúl Alonso	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones.

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC, y no tener ningún tipo de relación financiera y/o laboral con alguna institución/empresa o haber recibido financiación alguna por cualquier actividad en el ámbito profesional, académico o científico dentro del área de la GPC en los últimos 24 meses a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas, intentando que estas preguntas aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC. El listado de estas preguntas clínicas se muestra en la **Tabla N° 2**.

Tabla N° 2: Preguntas clínicas para la GPC

Tema	Preguntas clínicas
Diagnóstico	Pregunta 1: En personas con retinopatía diabética, ¿cuál es la precisión diagnóstica de la tomografía de coherencia óptica (OCT) para diagnosticar edema macular diabético?
Tratamiento	Pregunta 2: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería utilizar panfotocoagulación con láser para el tratamiento de la enfermedad?
	Pregunta 3: En personas con edema macular diabético, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la enfermedad?
	Pregunta 4: En personas con retinopatía diabética proliferativa con indicación de vitrectomía, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos como tratamiento adyuvante a la vitrectomía?

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar a una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas, aunque podía tener más de un desenlace u *outcome*.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, y fueron categorizados en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más).

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

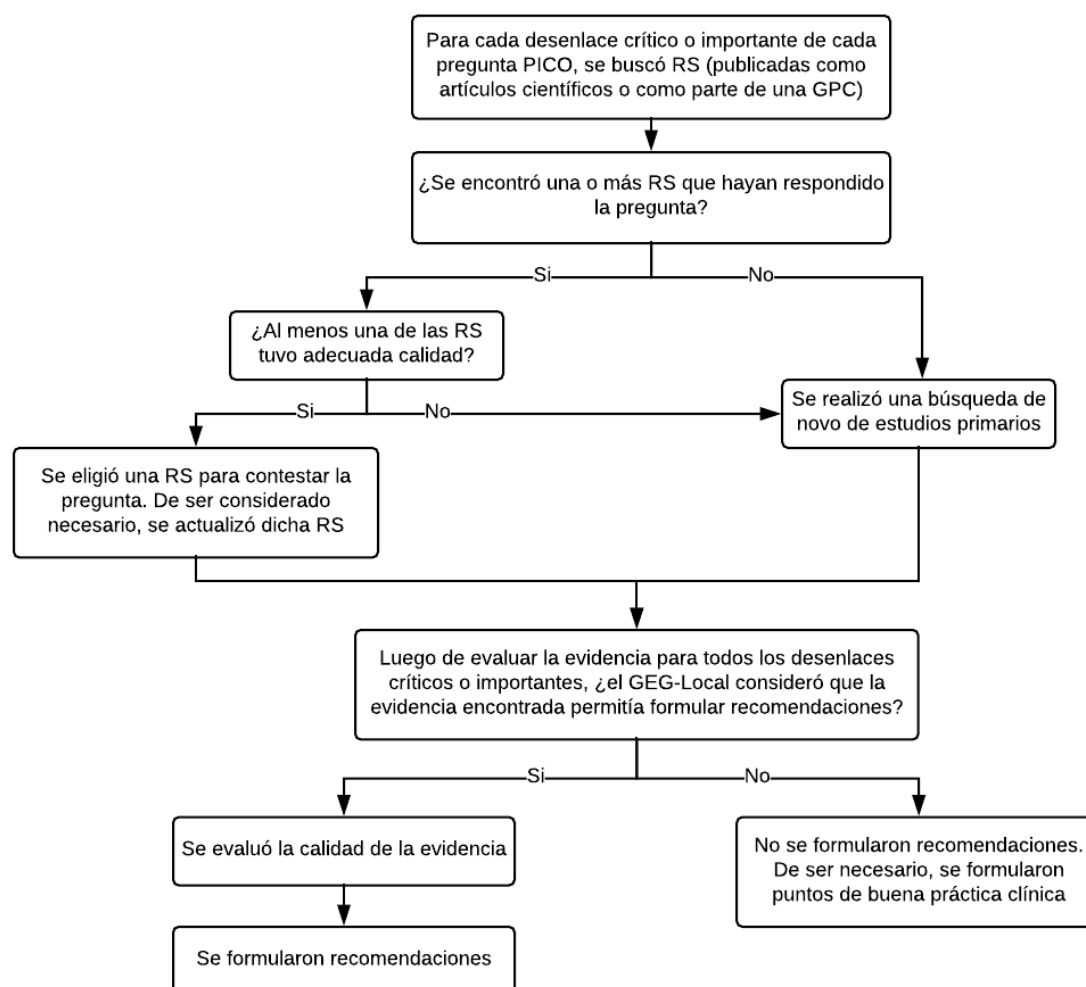
d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos:

- Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC.
- Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.
- Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se escogió una RS, la cual pudo o no ser actualizada de acuerdo a criterio del GEG.

Este proceso se muestra en la **Figura N° 1**.

Figura N° 1: Flujograma de selección de la evidencia para la formulación de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC:

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 5 años (periodo 2013-2018), que hayan realizado RS y respondan alguna de las preguntas planteadas para la GPC. Esta búsqueda se realizó en diversas bases de datos, durante marzo del 2018.

En el Anexo N° 1 se exponen las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, así como el número de resultados obtenidos en cada base de datos y la lista de GPC recolectadas.

Se encontraron 3 GPC que abordaron el ámbito de la presente GPC, de las cuales ninguna cumplió con realizar RS para responder al menos una de las preguntas establecidas para la GPC (ver Tabla N° 3). Esta RS debía cumplir con las siguientes condiciones:

- Especifica en qué bases de datos se realizó la búsqueda
- Especifica los términos de búsqueda utilizados

- Especifica los criterios de inclusión de los estudios encontrados
- Permite identificar todos los estudios incluidos

Tabla N° 3: Listado de GPC encontradas

Institución o autor	Título	País o región	Año	Realizaron revisiones sistemáticas para responder sus preguntas clínicas
American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® (AAO 2017).	Diabetic Retinopathy	EE. UU.	2017	No
Canadian Ophthalmological Society. (COS 2017).	Excerpt from the Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy	Canadá	2017	No
The Royal College of Ophthalmologists. (ROC 2013).	Diabetic Retinopathy Guidelines	UK	2013	No

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>) (17). Se discutió los ítems de AGREE II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubo acuerdo. Se seleccionó aquellas GPC con un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico), punto de corte propuesto por el Documento Técnico: “Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú” (18). Los puntajes obtenidos por las GPC preseleccionadas se detallan en la **Tabla N° 4**.

Tabla N° 4: Puntajes en el dominio 3 del instrumento AGREE-II de las guías preseleccionadas

Dominio 3: Rigor en la elaboración	AAO (1) 2017	COS (2) 2017	RCO (3) 2013
1. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	64.3%	71.4%	66.7%
2. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	57.1%	71.4%	44.4%
3. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	50%	61.5%	61.5%
4. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	57.1%	61.5%	64.3%
5. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	64.3%	64.3%	58.3%
6. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	57.1%	58.3%	64.3%
7. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	71.4%	71.4%	61.7%
8. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	42.9%	61.7%	61.7%
Total	51.0%	61.0%	54.2%

1. 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.
2. Canadian Ophthalmological Society. Excerpt from the Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy; 2017.
3. The Royal College of Ophthalmologists. Diabetic Retinopathy Guidelines. Scientific Department London; 2013

○ **Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:**

Para cada una de las preguntas PICO planteadas en la GPC, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos Medline y CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

○ **Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:**

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos). En la medida de lo posible, se prefirió aquellas RS que hayan recolectado ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática de novo de estudios primarios en Medline y CENTRAL (los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas de novo se detallan en el **Anexo N° 2**). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se seleccionó una RS, que idealmente fuera la que tuvo: la más alta calidad evaluada con AMSTAR 2 (19), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada).
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios).
- La precisión o calidad de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales fueron poco precisos o tuvieran una baja calidad de la evidencia).

Cuando se consideró pertinente la actualización de alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Medline y CENTRAL, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez definida la evidencia a usarse para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada incluyó un metaanálisis que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho metaanálisis.
- Si la RS seleccionada no realizó un metaanálisis o realizó un metaanálisis que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, se realizó un metaanálisis siempre que fuera posible realizarlo con los estudios recolectados, y siempre que fuera considerado útil contar con un metaanálisis.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un metaanálisis, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando sólo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

e. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y, lógicamente, el resultado de la evaluación cambiaría dependiendo del desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (20).
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (21).
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (22).

ii. Evaluación de la calidad de la evidencia

Para evaluar la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (23). Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja (**Tabla N° 5**).

Tabla N° 5: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado.
Baja (⊕⊕○○)	Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado.
Muy baja (⊕○○○)	El estimado del efecto no es certero

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias para cada pregunta PICO (**Anexo N° 4**). Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se procedió a su elaboración estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de calidad para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de calidad más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

f. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica (BPC), el GEG evaluó la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas en reuniones periódicas.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo a esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: el balance entre efectos deseables e indeseables, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (23). Además, para la presente GPC se evaluó la aceptabilidad y factibilidad de las recomendaciones, con miras a su implementación. Asimismo, en base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (24) (Ver **Tabla N° 6**).

Tabla N° 6: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
• Recomendación fuerte	El GEG cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”.

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Recomendación condicional	El GEG cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”.
Dirección de la recomendación:	
A favor	Se recomienda a favor de realizar cierta acción.
En contra	Se recomienda en contra de realizar cierta acción.

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñó el flujograma que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

g. Validación de la Guía de Práctica Clínica

Validación con expertos

En esta etapa se realizó una reunión con **expertos temáticos** donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. A continuación, se realizó una discusión entre el GEG y los expertos temáticos, enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se utilizó la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes de los expertos temáticos con relación a las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen en la **Tabla N° 7**.

Tabla N° 7: Asistentes a la reunión de validación de expertos

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Barriga Salaverry, Guillermo Claudio	Hospital Nacional Arzobispo Loayza	Médico Oftalmólogo
Hernández Peña, Arturo Gabriel	Hospital Nacional Cayetano Heredia	Médico Oftalmólogo
Carrillo Escudero, Cynthia Eyheny	Hospital Nacional María Auxiliadora	Médico Oftalmólogo
Gonzales Peña, Gustavo Adolfo	Hospital I Octavio Mongrut Muñoz	Médico Oftalmólogo
Norabuena Mautino, Fiorella	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Médico Oftalmólogo
Mamani López, Aymee Irasema	Hospital II Alberto Leopoldo Barton Thompson	Médico Oftalmólogo

Validación con tomadores de decisiones.

En esta etapa se realizó una reunión con **tomadores de decisiones** en la que se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Luego se realizó una discusión entre el GEG y los tomadores de decisiones enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se solicitó que los participantes completaran una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen en la **Tabla N° 8**.

Tabla N° 8: Asistentes a la reunión de tomadores de decisiones

Nombre	Institución
Cervera Valencia, Marcos Herik	Gerencia de Oferta Flexible
Quispilloclla Tavera, Héctor Manuel	Gerencia de Auditoría de Seguros y Verificación

Validación con Pacientes

En esta etapa se realizó una reunión con personas con diagnóstico de retinopatía diabética, donde, en primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas y las recomendaciones. Como siguiente paso, se procedió a realizar una discusión con preguntas y observaciones de los pacientes. Todas las preguntas fueron respondidas por el grupo expositor. Como último paso se procedió a sintetizar las observaciones que se tomaron en cuenta. Los asistentes a la validación de pacientes se presentan en la **Tabla N° 9**.

Los asistentes a la reunión de validación con pacientes fue la siguiente:

Tabla N° 9: Asistentes a la reunión de validación con pacientes

Nombre	Hospital
Grandez Shupingahua, Luis Armando	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Victoria Ramírez Ramos	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Felicitas Clementina Torres de Ramírez	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Román Marcelo Arellano Baldeón	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Luz Mercedes León Villareal	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

h. Revisión externa

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- **Revisor Externo**
Dra. García Franco, Renata del Carmen. Médica Oftalmóloga. Alta Especialidad en Retina y Vítreo. Jefa del Servicio de Retina y Vítreo Instituto Mexicano de Oftalmología (IMO). Instituto de Retina del Bajío (INDEREB), México.

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

a. Diagnóstico

Pregunta 1: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería usar la tomografía de coherencia óptica (OCT) para diagnosticar edema macular diabético (EMD)?

Conceptos previos:

El edema macular diabético (EMD) es un engrosamiento de la mácula central que se asocia con pérdida visual en personas con retinopatía diabética (RD) (25).

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen tomográfica (imagen por secciones) que se basa en la reflectividad óptica y es capaz de obtener imágenes transversales y tridimensionales del espesor de la retina. (26)

El diagnóstico de EMD es clínico y tradicionalmente la fotografía estereoscópica de fondo de ojo era considerada como la prueba de referencia. La evaluación clínica mediante la biomicroscopía permite identificar hallazgos sugestivos de edema macular como la presencia de exudados duros u otros signos indirectos como hemorragias o microaneurismas tal como se describe en la clasificación de EMD del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (27).

La OCT proporciona una evaluación objetiva y cuantitativa del edema macular, a diferencia de la subjetividad de la evaluación clínica, por lo que es cada vez más reconocida como el método confirmatorio para el diagnóstico de EMD (28).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1	Pacientes con retinopatía diabética	OCT / evaluación clínica y/o fotografía de fondo de ojo	Sensibilidad, especificidad, RV+ y RV- para EMD

EMD: Edema macular diabético; RV +: Razón de verosimilitud positiva; RV -: Razón de verosimilitud negativa

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró la RS de Virgili (2015) (28), que respondía la pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Virgili (2015)(28)	14/16	Junio 2013	10 estudios observacionales	Sensibilidad, especificidad, RV+, RV- y ORD para EMD

EMD: Edema macular diabético; **RV +:** Razón de verosimilitud positiva; **RV -:** Razón de verosimilitud negativa; **ORD:** Odds ratio diagnóstica

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Virgili (2015) (28), debido a que fue la única encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió no actualizar la RS de Virgili (2015) (28), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más estudios recientes.

- **Sensibilidad, especificidad, RV+, RV- y ORD para EMD:**

- Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2015) (28) realizó un MA de 9 estudios observacionales (n=1303), encontró que el OCT tuvo una sensibilidad para diagnosticar EMD fue 0.81 (IC 95%: 0.74 a 0.86), y una especificidad de 0.85 (IC 95%: 0.75 a 0.91). La razón de verosimilitud positiva fue de 5.3 (IC 95%: 3.2 a 8.7), la razón de verosimilitud negativa fue 0.23 (IC 95%: 0.18 a 0.30) y el odds ratio diagnóstica (ORD) fue de 23 (IC 95%: 13 a 40).

- **Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:**

Teniendo como prueba de referencia estándar a la evaluación clínica y/o fotografía de fondo de ojo, la tomografía de coherencia óptica (OCT) presentó:

- Para el diagnóstico de EMD:

- Sensibilidad de 0.81 (IC 95%: 0.74 a 0.86)
 - Especificidad de 0.85 (IC 95%: 0.75 a 0.91)
 - La razón de verosimilitud positiva fue de 5.3 (IC 95%: 3.2 a 8.7)
 - La razón de verosimilitud negativa fue 0.23 (IC 95%: 0.18 a 0.30)
 - Odds ratio diagnóstica (ORD) fue de 23 (IC 95%: 13 a 40).

- **Conclusión:** Debido a que la prueba de referencia para comparar la OCT, no constituye un gold standard para el diagnóstico de edema macular diabético y además los estudios incluidos tuvieron comparadores heterogéneos, los resultados no serían confiables. (calidad de la evidencia: **Baja** ver **Anexo N° 4**). No obstante, el GEG consideró que la OCT tiene un rol fundamental en el control y seguimiento de pacientes con EMD, dado su capacidad para cuantificar de forma objetiva el edema macular, siendo esto determinante para establecer la conducta terapéutica más adecuada para el paciente.

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que un importante grupo de pacientes/familiares podría estar de acuerdo con la OCT debido a que es un método no invasivo y rápido.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los médicos especialistas aceptarían con facilidad el uso de la tomografía de coherencia óptica, ya que es el método diagnóstico habitual para determinar la presencia o no de edema macular diabético.

Factibilidad: El GEG consideró que la OCT es una opción disponible en la institución, pero exclusivamente en los hospitales de alta complejidad.

Uso de recursos: El GEG consideró que, si bien la implementación de más equipos de OCT demandaría un mayor uso de recurso, esto podría implicar un ahorro a largo plazo debido a la detección y tratamiento oportuno del edema macular diabético, la cual conduce a la ceguera y la discapacidad relacionada a ésta.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Aunque no fue posible determinar la precisión diagnóstica de la OCT al no haber sido comparado con un gold standard, se consideró que en la actualidad la OCT es la prueba confirmatoria para diagnosticar EMD y principal prueba diagnóstica de seguimiento en los ensayos clínicos de pacientes con EMD en tratamiento; siendo esto aceptado por los médicos especialistas, por lo que se decidió formular una recomendación **a favor** de la tomografía de coherencia óptica (OCT).
- **Fuerza de la recomendación:** A pesar de que la calidad de la evidencia fue baja, se consideró que no sería justificable que se indique la OCT a pacientes con sospecha de EMD dado su utilidad para el diagnóstico y seguimiento; por lo que se decidió asignarle una **fuerza “fuerte”** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

Los puntos de buena práctica clínica que a continuación se presentan, son concordantes con las recomendaciones provenientes de diversas instituciones, tales como la American Academy of Ophthalmology (AAO) (29), American Diabetes Association (ADA) (1), International Council of Ophthalmology (ICO) (7). Al respecto, el GEG consideró importante señalar:

1. El diagnóstico de RD es clínico, mediante examen de fondo de ojo, sea en lámpara de hendidura o por oftalmoscopia indirecta (29).
2. En establecimientos de salud que cuenten con médico oftalmólogo el tamizaje de RD debe incluir la anamnesis, evaluación de la agudeza visual, presión intraocular, evaluación del segmento anterior con búsqueda de neovascularización en iris y ángulo; y examen de fondo de ojo (29).
3. La evaluación oftalmológica inicial en todo paciente diagnosticado con diabetes mellitus (tipo 1 o 2) debe realizarse al momento del diagnóstico, debido a que aproximadamente más de un tercio de los pacientes con DM2 presenta algún grado de retinopatía diabética (6). En DM1 la enfermedad suele presentarse tempranamente y la retinopatía suele aparecer varios años después (30), por lo cual el tamizaje se suele diferir.

El GEG consideró que en países como el nuestro, el diagnóstico suele ser tardío y es posible que en ese momento, los pacientes ya presenten compromiso oftalmológico. Por ello, la evaluación oftalmológica debe realizarse simultáneamente.

De no encontrarse retinopatía diabética, en el caso de pacientes con DM2 se hará una nueva evaluación anual; y en pacientes con DM1, ésta será anual a partir del quinto año de la evaluación inicial (1).

Se consideró además, que aunque se estima que en contextos de pacientes diabéticos con un adecuado control metabólico, el tamizaje podría ser más espaciado (31), en nuestro país esto no sería recomendable debido a la alta frecuencia de control inadecuado. (32).

Finalmente, en toda mujer diabética que planea una gestación, debe realizarse una evaluación oftalmológica completa antes del embarazo y por lo menos durante el primer trimestre de embarazo (33), esto debido a que la gestación está asociada a una progresión de la retinopatía diabética en dichas mujeres. (34). La evaluación oftalmológica ; no es necesaria para aquellas pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional (35) (1).

4. Tomar en cuenta la *Clasificación Internacional de Retinopatía Diabética* propuesta en la International Council of Ophthalmology (ICO) (7), según hallazgos en la oftalmoscopia dilatada.
5. Optimizar el control de factores de riesgo asociados a la retinopatía diabética. Para ello, se consideró factores de riesgo conocidos, tales como la hiperglicemia crónica (4, 36), hipertensión arterial (37) y dislipidemia (38). Esto, de acuerdo a estudios que han encontrado que el adecuado control de estos factores contribuye a reducir el riesgo o disminuye la progresión de la retinopatía diabética (39-43). (1).
6. Señalar como parte de la educación a los pacientes con retinopatía diabética, la importancia del autocontrol metabólico (glucosa, presión arterial, lípidos) en la disminución del riesgo de ceguera (1) (44).
7. Los oftalmólogos deberán utilizar los recursos disponibles en su unidad para confirmar el diagnóstico de edema macular diabético, debido a que la aproximación diagnóstica de esta condición es clínica, mediante el examen de fondo de ojo por lámpara de hendidura u oftalmoscopia indirecta. Considerar como hallazgos compatibles con EMD, el engrosamiento de la retina y/o la presencia de exudados duros en área macular o perimacular (7).
8. El GEG consideró importante tomar en cuenta la *Clasificación Internacional de Edema Macular Diabético* propuesta en la International Council of Ophthalmology (ICO) (7).
9. La angiofluoresceinografía retinal está en desuso y tiene indicaciones concretas para el estudio de pacientes seleccionados de acuerdo a directrices establecidas por la American Association Ophthalmology (AAO) (29). Siendo importante para confirmar la sospecha de neovascularización, identificar áreas de isquemia y planificar tratamiento láser en pacientes con RD o sospecha de EMD.
10. La AFG sería de utilidad ante una disminución de la agudeza visual inexplicada (29).
11. El seguimiento de los pacientes tratados por EMD puede incluir OCT de acuerdo (29).

12. Indicar tomografía de coherencia óptica en pacientes con retinopatía diabética que presenten pérdida de agudeza visual inexplicada (29).
13. No se debe solicitar OCT para el tamizaje de RD o EMD (29).
14. No se debe solicitar AFG para el tamizaje de RD o EMD (29).

Nota de implementación:

1. El GEG consideró importante formular una nota de implementación, sobre la necesidad de incorporar tomógrafos de coherencia óptica en establecimientos de mayor complejidad, es decir, centros de referencia con amplia cobertura poblacional. Dada la alta prevalencia e incidencia de la diabetes, el acceso temprano a pruebas diagnósticas como la OCT, contribuirían a un tratamiento oportuno.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En personas con diabetes mellitus (DM), el diagnóstico de retinopatía diabética (RD) es clínico, mediante el examen de fondo de ojo dilatado por el médico oftalmólogo, sea en lámpara de hendidura con lupa 78D, 90D o por oftalmoscopia indirecta.
2. En personas con DM, la evaluación oftalmológica realizada por un médico oftalmólogo debe incluir la anamnesis, evaluación de la agudeza visual, presión intraocular y la evaluación del segmento anterior que incluya la búsqueda de neovascularización en iris y ángulo; y examen de fondo de ojo con dilatación pupilar.
3. En personas con DM, considerar realizar la evaluación oftalmológica inicial y de control según el siguiente esquema:

Evaluaciones oftalmológicas en personas con Diabetes Mellitus [†]		
Indicación	Tipo de diabetes	Acción
Evaluación oftalmológica inicial	DM1	Al momento del diagnóstico
	DM2	Al momento del diagnóstico
	Gestación en paciente con DM1 o DM2	Antes y por lo menos durante el primer trimestre de gestación
Evaluación oftalmológica de control	DM1	Anual a partir del quinto año de la evaluación oftalmológica inicial
	DM2	Anual

[†] Modificado de: ADA Standards of Medical Care in Diabetes – 2018

4. En personas con DM, considerar clasificar la retinopatía diabética según la *Clasificación Internacional de Retinopatía Diabética*.

Clasificación Internacional de Retinopatía Diabética [†]	
Retinopatía Diabética	Hallazgos observables con oftalmoscopia dilatada
RD no aparente	No hay anomalías
RDNP leve	Solamente microaneurismas
RDNP moderada	Microaneurismas y otros signos (por ejemplo, hemorragias en manchas, exudados duros, manchas algodinosas), pero menos que en RDNP severa
RDNP severa	RDNP moderada con cualquiera de los siguientes:

	• Hemorragias intrarretinianas (≥ 20 en cada cuadrante) • Rosarios venosos definidos (en 2 cuadrantes) • Anomalías microvasculares intrarretinianas (en 1 cuadrante) • Sin signos de retinopatía proliferativa
RD proliferativa	RDNP severa y 1 o más de los siguientes: • Neovascularización • Hemorragia vítrea/preretiniana

† Fuente: ICO Guidelines for Diabetic Eye Care 2018

- En personas con DM, se debe optimizar el control metabólico de la glucosa y de los factores de riesgo como presión arterial y lípidos séricos para reducir el riesgo o disminuir la progresión de la RD.
- En personas con DM, informar que la RD es una complicación crónica y progresiva pero un adecuado autocontrol metabólico (glucosa, presión arterial y lípidos), evaluación oftalmológica temprana y tratamiento oportuno pueden disminuir el riesgo de ceguera.
- En personas con RD, se sospecha de EMD cuando el paciente presenta engrosamiento de la retina y/o presencia de exudados duros en área macular o perimacular como hallazgo en el fondo de ojo con dilatación pupilar realizado por el médico oftalmólogo, sea en lámpara de hendidura con lupa 78D o 90D, o por oftalmoscopia indirecta.

Recomendaciones:

- En personas con RD y sospecha de EMD, recomendamos utilizar OCT para diagnosticar y clasificar el EMD.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕○○)

Puntos de buena práctica clínica:

- En personas con RD, considerar clasificar el EMD según la *Clasificación Internacional de Edema Macular Diabético*.

Clasificación Internacional de Edema Macular Diabético†	
Edema Macular Diabético	Hallazgos observables con oftalmoscopia dilatada
Sin EMD	Sin engrosamiento de retina o exudados duros en la mácula
EMD sin compromiso central	Engrosamiento de la retina en la mácula sin compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro.
EMD con compromiso central	Engrosamiento de la retina en la mácula con compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro.

† Fuente: ICO Guidelines for Diabetic Eye Care 2018

- En personas con RD, la AFG está indicada para confirmar la sospecha de neovascularización, identificar áreas de isquemia y planificar tratamiento láser a criterio del médico tratante.
- En personas con RD o con sospecha de EMD, considerar indicar AFG ante una disminución de la agudeza visual inexplicada.
- En pacientes tratados por EMD, el seguimiento puede incluir OCT a criterio de médico tratante.
- En personas con DM, considerar indicar OCT ante una disminución de la agudeza visual inexplicada.

14. En personas con DM, no solicitar OCT para tamizaje de RD o EMD.

15. En personas con DM, no solicitar AFG para tamizaje de RD o EMD.

b. Tratamiento

Pregunta 2: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería utilizar panfotocoagulación con láser para el tratamiento de la enfermedad?

Conceptos previos:

La retinopatía diabética (RD) es una complicación microvascular de la diabetes producida por la hiperglicemia crónica que daña los vasos sanguíneos de la retina. Como resultado a la hipoxia retiniana, se liberan citoquinas y factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), los cuales contribuyen a la proliferación de vasos sanguíneos anormales (neovascularización) que pueden ocasionar complicaciones como hemorragia vítrea o desprendimiento de retina que conducen a la pérdida visual. (45, 46)

La panfotocoagulación láser es una técnica que consiste en el uso de un láser (argón, xenón, YAG) para destruir selectivamente la retina hipóxica. Aunque su mecanismo de acción no es muy claro, se cree que la destrucción de las áreas de retina hipóxica disminuye la demanda de oxígeno y la cantidad de citoquinas y factores de crecimiento como el VEGF que estimulan la neovascularización. (41, 47)

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
2.1	Pacientes con RDP	Fotocoagulación con láser / control	• Pérdida de ≥ 15 letras de MAVC • Pérdida visual severa (MAVC $< 6/60$) • Progresión de la retinopatía diabética
2.2	Pacientes con RDNP severa	Fotocoagulación con láser / control	• Pérdida de ≥ 15 letras de MAVC • Pérdida visual severa (MAVC $< 6/60$) • Progresión de la retinopatía diabética

MAVC: Mejor agudeza visual corregida; RDP: Retinopatía diabética proliferativa; RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

PICO 2.1 y 2.2: Fotocoagulación con láser vs control en RDP y RDNP severa

Se encontró la RS de Evans (2014) (48), que respondía la pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Evans (2014) (48)	14/16	junio 2014	5 ECA	• Pérdida de ≥ 15 letras de MAVC • Pérdida visual severa (MAVC $< 6/60$) • Progresión de la retinopatía diabética

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como la referencia la RS de Evans (2014) (48), debido a que fue la única encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió no actualizar la RS de Evans (2014) (48), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más ECA recientes.

Los ECA incluidos en la RS de Evans (2014) (48) tuvieron en su mayoría a la panfotocoagulación retinal con argón como tipo de fotocoagulación y de láser (DRS 1978, ETDRS 1991, Hercules 1977, Yassur 1980). Además, 3 ECA compararon la fotocoagulación láser versus ningún tratamiento y 2 ECA compararon la intervención con tratamiento láser diferido.

En la RS de Evans (2014) (48) incluyó ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con RDNP severa y RDP: 2 ECA incluyeron solo pacientes con retinopatía diabética proliferativa: Hercules 1977 (49) y Yassur 1980 (50), 2 ECA incluyeron pacientes con retinopatía no proliferativa moderada o severa y pacientes con retinopatía proliferativa: DRS 1978 (51) y ETDRS 1991 (52); y 1 ECA incluyó pacientes con retinopatía diabética preproliferativa: Sato 2012 (53). En el ECA DRS 1978 (51), aproximadamente el 80% de participantes tenían retinopatía diabética proliferativa; y en el ETDRS 1991 (52), aproximadamente el 20% de participantes tenían retinopatía diabética proliferativa.

- **Pérdida de 15 letras o más de MAVC a los 12 meses:**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Evans (2014) (48) realizó un MA de 2 ECA (n=8926) que encontró que la pérdida de 15 letras o más de MAVC a los 12 meses **fue similar** en el grupo que recibió fotocoagulación con láser (515/4463=11.53%) en comparación con el grupo control (519/4463=11.62%) (RR: 0.99; IC 95%: 0.89 a 1.11).

- **Pérdida de visión severa (MAVC: $<6/60$) (de 1 a 5 años)**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Evans (2014) (48) realizó un MA de 4 ECA (n=9276) que encontró que la pérdida de visión severa con un seguimiento de 1 a 5 años **fue menor** en el grupo que recibió fotocoagulación con láser (118/4636=2.54%) en comparación con el grupo control (202/4640=4.35%) (RR: 0.46; IC 95%: 0.24 a 0.86).

• **Progresión de la retinopatía diabética (de 1 a 5 años)**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Evans (2014) (48) realizó un MA de 4 ECA (n=8331) que encontró que la progresión de la retinopatía diabética con un seguimiento de 1 a 5 años **fue menor** en el grupo que recibió fotocoagulación con láser (955/4142=23.05%) en comparación con el grupo control (1717/4189=40.98%) (RR: 0.49; IC 95%: 0.37 a 0.64).

• **Hemorragia vítrea (a los 3 años)**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Evans (2014) (48) realizó un MA de 2 ECA (n=224) que encontró que la incidencia de hemorragia vítrea con un seguimiento de 3 años **fue menor** en el grupo que recibió fotocoagulación con láser (24/107=22.4%) en comparación con el grupo control (45/117=38.5%) (RR: 0.56; IC 95%: 0.37 a 0.85).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el grupo control, el tratamiento con fotocoagulación con láser presentó:
 - Similar pérdida de 15 letras o más de MAVC al año (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Menor pérdida visual severa (MAVC < 6/60) al año (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
 - Menor progresión de la retinopatía diabética (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
- **Conclusión:** La fotocoagulación con láser es más beneficioso que no ofrecerla (calidad de evidencia: **Baja**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que un grupo importante de pacientes estarían de acuerdo con recibir el tratamiento con fotocoagulación con láser debido a que es un procedimiento ambulatorio.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los médicos especialistas aceptarían con facilidad el uso de fotocoagulación láser en pacientes con

retinopatía diabética proliferativa; mientras que un grupo de especialistas tendrían resistencia para aceptar la fotocoagulación con láser en pacientes con estadio precoz de enfermedad como la retinopatía diabética no proliferativa severa, en relación a los eventos adversos como dolor, pérdida de campo visual periférico o edema macular que podrían presentarse aunque de forma leve y un grupo de pacientes podría beneficiarse de un adecuado control metabólico y un seguimiento cercano.

Factibilidad: El GEG consideró que el tratamiento con fotocoagulación con láser es una opción de tratamiento disponible pero exclusivamente en los hospitales de alta complejidad.

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso de fotocoagulación con láser no generaría costos adicionales para la institución.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:**

Pacientes con retinopatía diabética proliferativa: Considerando que la panfotocoagulación con láser presenta mayores beneficios, se decidió emitir una recomendación **a favor de** su uso.

Pacientes con retinopatía diabética no proliferativa severa: Considerando que la panfotocoagulación con láser presenta mayores beneficios, se decidió emitir una recomendación **a favor de** su uso.

- **Fuerza de la recomendación:**

Pacientes con retinopatía diabética proliferativa: A pesar de que la calidad de la evidencia fue baja, se consideró que no sería justificable no ofrecer panfotocoagulación con láser a este grupo de pacientes que presenta un mayor riesgo de progresión de la enfermedad; por lo que se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Pacientes con retinopatía diabética no proliferativa severa: Considerando que la evidencia fue baja y que este grupo de pacientes presenta un menor riesgo de progresión de la enfermedad, se decidió **fuerza condicional** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG consideró importante mencionar que una intervención temprana con panfotocoagulación con láser en personas con RDNP severa está justificada ante la presencia de factores específicos, como la dificultad de seguimiento (ruralidad), mal control metabólico, algún grado de enfermedad renal crónica, presencia de retinopatía diabética proliferativa en el otro ojo, diabética en estado de gestación u otro criterio sustentado por el médico tratante.
2. El GEG consideró importante señalar que en personas con retinopatía diabética, la referencia para las evaluaciones oftalmológicas de seguimiento será según la severidad, presencia de signos de neovascularización u otros criterios sustentados por el médico tratante; considerando los siguientes intervalos de tiempo: para pacientes con RDNP leve: de 6 a 12 meses, pacientes con RDNP moderada: de 3 a 6 meses,

pacientes con RDNP severa: menos de 3 meses y pacientes con RDP: menos de 1 mes, tal como recomienda la American Academy of Ophthalmology (AAO) (29)

Notas de implementación:

1. El GEG consideró importante formular una nota de implementación, sobre la necesidad de incorporar equipos láser para fotocoagulación retiniana en servicios de oftalmología de establecimientos de mayor complejidad, es decir, centros de referencia con amplia cobertura poblacional. Dado que el acceso temprano al tratamiento con fotocoagulación con láser, contribuiría a un mejor pronóstico en pacientes con retinopatía diabética.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

1. En personas con RDP, recomendamos administrar tratamiento con panfotocoagulación con láser.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕○○)

2. En personas con RDNP severa, sugerimos administrar tratamiento con panfotocoagulación con láser en pacientes de riesgo.

Recomendación condicional a favor

Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕○○)

Puntos de buena práctica clínica:

3. Se consideran pacientes con RDNP severa de riesgo si presentan alguna de las siguientes características: dificultad de seguimiento (ruralidad), mal control metabólico, algún grado de enfermedad renal crónica, presencia de retinopatía diabética proliferativa en el otro ojo, diabética en estado de gestación u otro criterio sustentado por el médico tratante.
4. En personas con RD, la frecuencia con la que se realizará las evaluaciones oftalmológicas de seguimiento será definida por la severidad, presencia de signos de neovascularización u otros criterios sustentados por el médico tratante; considerando intervalos de tiempo según el siguiente esquema:

Evaluaciones oftalmológicas de control en personas con Retinopatía Diabética [†]	
Retinopatía Diabética	Periodicidad de control
RDNP leve	6 a 12 meses
RDNP moderada	3 a 6 meses
RDNP severa	< 3 meses
RDP	< 1 mes

[†] Fuente: ICO Guidelines for Diabetic Eye Care 2018

Pregunta 3: En personas con edema macular diabético, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la enfermedad?

Conceptos previos:

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de ceguera en personas con diabetes mellitus y principal causa de ceguera prevenible en personas económicamente activas. (54) (3) El EMD se caracteriza por el incremento de la permeabilidad vascular y la consecuente acumulación de líquido exudativo en la mácula, un área de la retina responsable de la visión central, dando como resultado el edema o engrosamiento del tejido macular normalmente compacto. (55)

La patogenia del EMD es multifactorial. Se reconoce a la ruptura de la barrera hematorretiniana como el principal cambio estructural, teniendo como mediadores moleculares claves al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y las citocinas proinflamatorias. (56) (57)

Estudios recientes muestran que las inyecciones intravítreas de medicamentos inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) obtienen mejores resultados visuales que el tratamiento tradicional con fotocoagulación con láser, representando un avance importante en el tratamiento del edema macular diabético. (58)

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
3.1	Pacientes con EMD	Antiangiogénico intravítreo / fotocoagulación con láser	• Ganancia de 3 o más líneas de MAVC • Cambio promedio de la MAVC • Cambio promedio del volumen macular • Eventos adversos
3.2	Pacientes con EMD	Antiangiogénico intravítreo / antiangiogénico intravítreo	• Ganancia de 3 o más líneas de MAVC • Cambio promedio de la MAVC • Cambio promedio del volumen macular • Eventos adversos
3.3	Pacientes con EMD	Antiangiogénico intravítreo + corticoide intravítreo / antiangiogénico intravítreo	• Ganancia de 3 o más líneas de MAVC • Cambio promedio de la MAVC • Cambio promedio del volumen macular • Eventos adversos

EMD: Edema macular diabético; MAVC: Mejor agudeza visual corregida

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

PICO 3.1: Antiangiogénico intravítreo vs fotocoagulación con láser:

Se encontró la RS de Virgili (2018) (58), que respondía la pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Virgili (2018) (58)	15/16	Abril 2017	24	• Ganancia de 3 o más líneas de MAVC • Cambio promedio de la MAVC • Cambio promedio del volumen macular • Eventos adversos

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Virgili (2018) (58), debido a que fue la única encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió no actualizar la RS de Virgili (2018) (58), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más ECA recientes.

- **Ganancia mayor o igual a 3 líneas de agudeza visual a 1 año (evaluado con LogMAR):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser:
 - En la comparación mixta se encontró que la ganancia mayor o igual a 3 líneas en agudeza visual a 1 año **fue mayor** en el grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (5 ECA, n=539) en comparación con el grupo tratado con fotocoagulación láser (12 ECA, n=1074). (RR: 2.47, IC 95%: 1.81 a 3.37).
 - En la comparación directa se encontró que la ganancia mayor o igual a 3 líneas en agudeza visual a 1 año **fue mayor** en el grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con el grupo tratado con fotocoagulación láser (no se especifica cuantos estudios usaron) (RR: 2.74, IC 95%: 1.34 a 5.61).

- **Cambio promedio de la agudeza visual a 1 año (evaluado con LogMAR):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser:
 - En la comparación mixta se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio de la agudeza visual a 1 año entre ambos grupos fue de -0.12 (IC

95%: -0.15 a -0.09) **a favor** del grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (7 ECA, n=476) en comparación con fotocoagulación láser (13 ECA, n=1131).

- En la comparación directa se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio de la agudeza visual a 1 año entre ambos grupos fue de -0.20 (IC 95%: -0.28 a -0.12) **a favor** del grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con fotocoagulación láser (no se especifica cuantos estudios usaron).

- **Cambio promedio del volumen macular a 1 año (en μm):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser:
 - En la comparación mixta se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio del volumen macular a 1 año entre ambos grupos fue de -46 (IC 95%: -78 a -14) **a favor** del grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (7 ECA, n=476) en comparación con fotocoagulación láser (11 ECA, n=986).
 - En la comparación directa se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio del volumen macular a 1 año entre ambos grupos fue de -44 (IC 95%: -82 a -5) **a favor** del grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con fotocoagulación láser (no se especifica cuantos estudios usaron).

- **Eventos Adversos (mortalidad por todas las causas, eventos arteriotrombóticos):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser:
 - En la comparación mixta se encontró que la incidencia de eventos adversos **fue similar** en el grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (4 ECA, n=330) en comparación con el grupo tratado con fotocoagulación láser (10 ECA, n=824). (RR: 0.93, IC 95%: 0.73 a 1.19).
 - En la comparación directa se encontró que la incidencia de eventos adversos **fue similar** en el grupo tratado con **bevacizumab intravítreo** (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con el grupo tratado con fotocoagulación láser (no se especifica cuantos estudios usaron) (RR: 1.29, IC 95%: 0.43 a 3.84).

PICO 3.2: Antiangiogénico intravítreo vs antiangiogénico intravítreo:

Se encontró la RS de Virgili (2018) (58), que respondía la pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Virgili (2018) (58)	15/16	Abril 2017	24	• Ganancia de 3 o más líneas de MAVC • Cambio promedio de la MAVC • Cambio promedio del volumen macular • Eventos adversos

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Virgili (2018) (58), debido a que fue la única encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió no actualizar la RS de Virgili (2018) (58), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más ECA recientes.

- **Ganancia mayor o igual a 3 líneas de agudeza visual a 1 año (evaluado con LogMAR):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó ranibizumab intravítreo con bevacizumab intravítreo:
 - En la comparación mixta se encontró que la ganancia mayor o igual a 3 líneas en agudeza visual a 1 año **fue similar** en el grupo tratado con ranibizumab intravítreo (8 ECA, n=713) en comparación con el grupo tratado con bevacizumab intravítreo (5 ECA, n=539). (RR: 1.11, IC 95%: 0.87 a 1.43).
 - En la comparación directa se encontró que la ganancia mayor o igual a 3 líneas en agudeza visual a 1 año **fue similar** en el grupo tratado con ranibizumab intravítreo (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con el grupo tratado con bevacizumab intravítreo (no se especifica cuantos estudios usaron) (RR: 1.14, IC 95%: 0.88 a 1.48).

- **Cambio promedio de la agudeza visual a 1 año (evaluado con LogMAR):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó ranibizumab intravítreo con bevacizumab intravítreo:
 - En la comparación mixta se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio de la agudeza visual a 1 año entre ambos grupos fue de 0.00 (IC 95%: -0.02 a 0.03) **no habiendo diferencias** entre el grupo tratado con

ranibizumab intravítreo (11 ECA, n=861) en comparación con bevacizumab intravítreo (7 ECA, n=476).

- En la comparación directa se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio de la agudeza visual a 1 año entre ambos grupos fue de -0.02 (IC 95%: -0.05 a 0.01) **no habiendo diferencias** entre el grupo tratado con ranibizumab intravítreo (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con bevacizumab intravítreo (no se especifica cuantos estudios usaron).

- **Cambio promedio del volumen macular a 1 año (en μm):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó ranibizumab intravítreo con bevacizumab intravítreo:
 - En la comparación mixta se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio del volumen macular a 1 año entre ambos grupos fue de -29 (IC 95%: -58 a -1) **a favor** del grupo tratado con **ranibizumab intravítreo** (11 ECA, n=986) en comparación con bevacizumab intravítreo (7 ECA, n=476).
 - En la comparación directa se encontró que la diferencia de medias del cambio promedio del volumen macular a 1 año entre ambos grupos fue de -38 (IC 95%: -56 a -20) **a favor** del grupo tratado con **ranibizumab intravítreo** (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con bevacizumab intravítreo (no se especifica cuantos estudios usaron).

- **Eventos Adversos (mortalidad por todas las causas, eventos arteriotrombóticos):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Virgili (2018) (58) realizó un MAR que comparó ranibizumab intravítreo con bevacizumab intravítreo:
 - En la comparación mixta se encontró que la incidencia de eventos adversos **fue similar** en el grupo tratado con ranibizumab intravítreo (10 ECA, n=824) en comparación con el grupo tratado con bevacizumab intravítreo (4 ECA, n=330). (RR: 1.04, IC 95%: 0.84 a 1.28).
 - En la comparación directa se encontró que la incidencia de eventos adversos **fue similar** en el grupo tratado con ranibizumab intravítreo (no se especifica cuantos estudios usaron) en comparación con el grupo tratado **bevacizumab intravítreo** (no se especifica cuantos estudios usaron) (RR: 0.96, IC 95%: 0.77 a 1.20).

PICO 3.3: Antiangiogénico intravítreo + corticoide intravítreo vs antiangiogénico intravítreo:

Se encontró la RS de Mehta (2018) (59), que respondía la pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Mehta (2018) (59)	14/16	Febrero 2018	8	• Cambio promedio de la MAVC • Cambio promedio del volumen macular • Eventos adversos

Resumen de la evidencia:

Para todos los desenlaces de esta pregunta se decidió tomar como referencia la RS de Mehta (2018) (59), debido a que fue la única encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2.

Se decidió no actualizar la RS de Mehta (2018) (59), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más ECA recientes.

La mayoría de ECA incluidos en la RS de Mehta (2018) (59) tuvieron como antiangiogénico intravítreo a bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml (7/8) y como inyección de corticoide intravítreo a triamcinolona 2 mg/0.05 ml (6/8), solo 2 ECA tuvieron administraron implantes de dexametasona 0.7 mg.

Resumen de la evidencia:

- **Cambio promedio de la agudeza visual a 1 año (evaluado con LogMAR):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Mehta (2018) (59) realizó un MA de 3 ECA (n=188). Se comparó el uso de anti-VEGF intravítreo + corticoide intravítreo (n=90) con anti-VEGF intravítreo (n=98). La diferencia de medias del cambio promedio de la agudeza visual a 1 año entre ambos grupos fue de -2.29 (IC 95%: -6.03 a 1.45) **no habiendo diferencias** entre el grupo tratado con anti-VEGF intravítreo + corticoide intravítreo en comparación con anti-VEGF intravítreo.

- **Cambio promedio del volumen macular a 1 año (en μm):**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Mehta (2018) (59) realizó un MA de 3 ECA (n=188). Se comparó el uso de anti-VEGF intravítreo + corticoide intravítreo (n=90) con anti-VEGF intravítreo (n=98). La diferencia de medias del cambio promedio del volumen macular a 1 año entre ambos grupos fue de 0.20 (IC 95%: -37.14 a 37.53) **no habiendo diferencias** entre el grupo tratado con anti-VEGF intravítreo + corticoide intravítreo en comparación con anti-VEGF intravítreo.0

- **Eventos adversos sistémicos**

Resumen de la evidencia:

- La RS de Mehta (2018) (59) realizó un MA de 8 ECA (n=635). que encontró que la incidencia de eventos adversos fue mayor en el grupo tratado con anti-VEGF

intravítreo + corticoide intravítreo (n=313) en comparación con el grupo tratado con anti-VEGF intravítreo (n=322) (OR: 5.66, IC 95%: 3.62 a 8.84).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el tratamiento con fotocoagulación láser, el tratamiento con bevacizumab intravítreo presentó:
 - Mayor ganancia mayor o igual a 3 líneas en AV a 1 año (calidad de la evidencia: **Alta**, ver tabla *Summary of findings for the main comparison: Antiangiogenic therapy versus control* de la RS de Virgili (2018) (58))
 - Mayor cambio promedio de la AV a 1 año (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver tabla *Summary of findings for the main comparison: Antiangiogenic therapy versus control* de la RS de Virgili (2018) (58))
 - Mayor cambio promedio del volumen macular a 1 año (calidad de la evidencia: **Alta**, ver tabla *Summary of findings for the main comparison: Antiangiogenic therapy versus control* de la RS de Virgili (2018) (58))
 - Menor incidencia de eventos adversos (calidad de la evidencia: **Alta**, ver tabla *Summary of findings for the main comparison: Antiangiogenic therapy versus control* de la RS de Virgili (2018) (58))

Conclusión: El tratamiento con bevacizumab intravítreo es más beneficioso que el tratamiento con fotocoagulación láser. (calidad de evidencia: **Moderada**)

- En comparación con el tratamiento con ranibizumab intravítreo, el tratamiento con bevacizumab intravítreo presentó:
 - Similar ganancia mayor o igual a 3 líneas en AV a 1 año (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver tabla *Additional Summary of findings: Ranibizumab versus bevacizumab for diabetic macular oedema* de la RS de Virgili (2018) (58))
 - Similar cambio promedio de la AV a 1 año (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver tabla *Additional Summary of findings: Ranibizumab versus bevacizumab for diabetic macular oedema* de la RS de Virgili (2018) (58))
 - Menor cambio promedio del volumen macular a 1 año (calidad de la evidencia: **Baja**, ver tabla *Additional Summary of findings: Ranibizumab versus bevacizumab for diabetic macular oedema* de la RS de Virgili (2018) (58))
 - Similar incidencia de eventos adversos (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver tabla *Additional Summary of findings: Ranibizumab versus bevacizumab for diabetic macular oedema* de la RS de Virgili (2018) (58))

Conclusión: El tratamiento con bevacizumab intravítreo tiene beneficios similares que el tratamiento con ranibizumab intravítreo. (calidad de evidencia: **Moderada**)

- En comparación con la inyección intravítrea de antiangiogénico + corticoide intravítreo, la inyección intravítrea de antiangiogénico presentó:
 - Similar cambio promedio de la MAVC a 1 año (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar cambio promedio del volumen macular a 1 año (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Menor incidencia de eventos adversos (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)

- **Conclusión:** El tratamiento con bevacizumab intravítreo es más beneficioso que el tratamiento con bevacizumab intravítreo + corticoide intravítreo. (calidad de evidencia: **Baja**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG que los desenlaces priorizados serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que un grupo importante de pacientes podría estar en desacuerdo con recibir el tratamiento con bevacizumab intravítreo en combinación con corticoide intravítreo debido a que esto implicaría una inyección intravítrea adicional.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que un grupo importante de especialistas estaría en desacuerdo en usar bevacizumab intravítreo en combinación con corticoides intravítreo, ya que no suelen usarlo como terapia habitual.

Factibilidad: El GEG consideró que el tratamiento con bevacizumab intravítreo es una opción disponible en la institución, pero exclusivamente en los hospitales de alta complejidad. En el caso de los corticoides intravítreos, su uso no sería factible debido a que no se encuentran incluidos dentro del petitorio farmacológico para su administración intravítrea.

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso de Bevacizumab en combinación con corticoide intravítreo generaría más costos para la institución. Además, el uso de bevacizumab es mucho menos costoso que Ranibizumab.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:**

Bevacizumab intravítreo vs fotocoagulación con láser:

Considerando que bevacizumab presenta mayores beneficios y menor incidencia de daños en comparación con la fotocoagulación con láser, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de bevacizumab intravítreo.

Bevacizumab intravítreo vs ranibizumab intravítreo:

Considerando que bevacizumab presenta similares beneficios y daños que ranibizumab intravítreo y su costo es menor, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de bevacizumab intravítreo como tratamiento de primera línea.

Bevacizumab intravítreo + corticoide intravítreo vs bevacizumab intravítreo:

Considerando que bevacizumab intravítreo en combinación con corticoide intravítreo no presenta diferencias en eficacia, pero si una mayor incidencia de eventos adversos; se decidió formular una recomendación **en contra** del uso de bevacizumab intravítrea en combinación con corticoide intravítreo como tratamiento de primera línea.

- **Fuerza de la recomendación:**

Bevacizumab intravítreo vs fotocoagulación con láser:

Considerando que la calidad fue moderada, es factible y aceptada por un grupo importante de especialistas y pacientes, se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Bevacizumab intravítreo vs ranibizumab intravítreo:

A pesar de que la calidad fue baja, se consideró que su indicación generaría un menor uso de recursos para la institución, es factible y aceptada por un grupo importante de especialistas y pacientes, por lo que se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Bevacizumab intravítreo + corticoide intravítreo vs bevacizumab intravítreo:

A pesar de que la calidad fue baja, se consideró que su indicación generaría un mayor uso de recursos a la institución y sería poco aceptada por un grupo importante de especialistas, por lo que se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

El GEG consideró importante mencionar que:

1. En pacientes con EDM sin compromiso central o AV mejor que 20/30, el tratamiento quedará a criterio del médico tratante, ya que este escenario aún se encuentra en investigación y dependerá del caso a tratar. De acuerdo a las recomendaciones de la International Council of Ophthalmology (ICO) (7), se tienen como opciones de tratamiento según la observación con seguimiento cercano que incluya anti-VEGF intravítreo en caso el EMD empeore, tratamiento con anti-VEGF intravítreo; o fotocoagulación láser focal o en rejilla en combinación con anti-VEGF intravítreo, si es necesario.
2. Se deben tomar medidas para el uso adecuado de bevacizumab intravítreo, iniciando por la realización del consentimiento informado donde se señale claramente su aplicación como medicamento fuera de etiqueta. Así mismo, se consideró la dosis y esquema recomendados por la International Council of Ophthalmology (ICO) (7).
3. En pacientes con EMD con evidencia de tracción vitreomacular y/o membrana epirretiniana mediante OCT, se debe considerar vitrectomía como tratamiento según las recomendaciones de la International Council of Ophthalmology (ICO) (7).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

1. En personas con EMD con compromiso central y AV de 20/30 o peor, recomendamos administrar bevacizumab intravítreo como tratamiento de primera línea.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕○)

2. En personas con EMD con compromiso central, recomendamos no administrar corticoides intravítreos como tratamiento de primera línea.

Recomendación fuerte en contra

Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕○○)

Puntos de buena práctica clínica:

3. En personas con EMD sin compromiso central o AV mejor que 20/30, el tratamiento puede incluir seguimiento cercano, fotocoagulación con láser o bevacizumab intravítreo a criterio del médico tratante.
4. Con respecto al uso de bevacizumab fuera de la etiqueta:
 - Realizar el consentimiento informado antes de su aplicación.
 - Aplicar 1.25 mg en 0.05 ml por inyección intravítrea.
 - Seguir el protocolo de preparación y administración elaborado por IETSI EsSalud.
5. En personas con EMD con evidencia de tracción vitreomacular y/o membrana epirretiniana mediante OCT, considerar realizar tratamiento con vitrectomía.

Pregunta 4: En personas con retinopatía diabética proliferativa con indicación de vitrectomía, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos como tratamiento adyuvante a la vitrectomía?

Conceptos previos:

La vitrectomía vía pars plana (VPP) es un procedimiento quirúrgico indicado ampliamente para el tratamiento de las complicaciones graves de la retinopatía diabética proliferativa (RDP) tales como el desprendimiento de retina traccional (DRT) y hemorragia vítrea (HV). (60)

La hemorragia de la cavidad vítrea posterior (POVCH) es una complicación importante posterior a la vitrectomía, ocurriendo en aproximadamente el 30% de los casos. POVCH tiene dos formas principales: temprano, cuando la hemorragia (sangrado) está presente en los primeros días postoperatorios, y tarde, cuando la hemorragia ocurre unos meses después de la cirugía. (61)

La angiogénesis es el mecanismo fundamental de la RDP. Siendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) el principal mediador del aumento de la permeabilidad vascular que produce edema macular diabético y de la neovascularización que puede conducir a HV y DRT. (62)

La presencia de POVCH retrasa la recuperación visual, puede conducir a una elevada presión intraocular, y puede dificultar aún más el tratamiento de la retinopatía diabética. El uso de anti-VEGF antes de la cirugía (preoperatoriamente) se ha propuesto como una intervención para reducir la incidencia de POVCH. (63)

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
4	Pacientes con RDP con indicación de vitrectomía	Antiangiogénico intravítreo preoperatorio / control	• POVCH temprano • POVCH tardío • MAVC • Lavado de cavidad vítrea • Eventos adversos

RDP: Retinopatía diabética proliferativa; **Anti-VEGF:** Inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular; **POVCH:** Hemorragia de la cavidad vítrea posterior; **MAVC:** Mejor agudeza visual corregida

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se seleccionaron 2 RS publicadas como artículos científicos: Zhao (2018) (64) y Smith (2015) (63). A continuación, se resumen las características de las RS seleccionadas:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Zhao (2018) (64)	9/16	Mayo 2017	14	• POVCH temprano • POVCH tardío • MAVC • Lavado de cavidad vítrea
Smith (2015) (63)	14/16	Mayo 2015	12	• POVCH temprano • POVCH tardío • MAVC • Lavado de cavidad vítrea

POVCH: Hemorragia de la cavidad vítrea posterior; **MAVC:** Mejor agudeza visual corregida

Resumen de Evidencia:

La mayoría de ECA incluidos en las RS de Zhao (2018) (64) y de Smith (2015) (63) tuvieron como grupo control al no tratamiento con antiangiogénicos y como intervención a la inyección de bevacizumab intravítrea (12/15) con una dosis de 1.25 mg/0.05 ml (10/12). Aunque el tiempo entre la administración de anti-VEGF intravítreo y la vitrectomía varió de 1 hasta 21 días, la mayoría de ECA reportaron que la administración de anti-VEGF intravítreo fue de 7 días antes de la vitrectomía (9/15).

- **POVCH temprano (< 4 semanas):**

Para este desenlace se contó con 2 RS: Zhao (2018) (64) y Smith (2015) (63). Los resultados de POVCH temprano fueron similares en dichas RS. Se decidió tomar como referencia la RS de Smith (2015) (63), debido a que fue la de mayor calidad y la que incluyó el mayor número de estudios para este desenlace (9 ECA versus 4 ECA). Se decidió no actualizar la RS Smith (2015) (63), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más ECA recientes.

Resumen de la evidencia:

- La RS de Smith (2015) (63) realizó un MA de 9 ECA (n=512) que encontró que la incidencia de POVCH temprano **fue menor** en el grupo tratado con **anti-VEGF intravítreo preoperatorio** (n=287) en comparación con el grupo control (n=225) (RR: 0.35, IC 95%: 0.23 a 0.53).

- **POVCH tardío (> 4 semanas):**

Para este desenlace se contó con 2 RS: Zhao (2018) (64) y Smith (2015) (63). Los resultados de POVCH tardío fueron similares en dichas RS. Se decidió tomar como referencia la RS Smith (2015) (63), debido a que fue la de mayor calidad. Se decidió no actualizar la RS Smith (2015) (63), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más ECA recientes.

Resumen de la evidencia:

- La RS de Smith (2015) (63) realizó un MA de 3 ECA (n=196) que encontró que la incidencia de POVCH tardío **fue similar** en el grupo tratado con **anti-VEFG intravítreo preoperatorio** (n=115) en comparación con el grupo control (n=81) (RR: 0.72, IC 95%: 0.30 a 1.72).

- **Mejor agudeza visual corregida (posoperatoria) (evaluado con LogMAR):**

Para este desenlace se decidió tomar como la referencia la RS de Zhao (2018) (64), debido a que fue la única encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2. Se decidió no actualizar la RS de Zhao (2018) (64), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más ECA recientes.

Resumen de la evidencia:

- La RS de Zhao (2018) (64) realizó un MA de 7 ECA (n=512). Se comparó el uso de anti-VEFG intravítreo preoperatorio (n=223) versus el grupo control (n=190). La diferencia de medias de la mejor agudeza visual corregida entre ambos grupos fue de -0.30 (IC 95%: -0.44 a -0.16) **a favor de anti-VEFG intravítreo preoperatorio**.

- **Lavado de cavidad vítrea (a los 6 meses):**

Para este desenlace se contó con 2 RS: Zhao (2018) (64) y Smith (2015) (63). Los resultados de lavado de cavidad vítrea fueron similares en dichas RS. Se decidió tomar como referencia la RS de Smith (2015) (63), debido a que fue la de mayor calidad y la que incluyó el mayor número de estudios para este desenlace (5 ECA versus 4 ECA). Se decidió no actualizar la RS Smith (2015) (63), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más ECA recientes.

Resumen de la evidencia:

- La RS de Smith (2015) (63) realizó un MA de 5 ECA (n=291) que encontró que la incidencia de lavado de cavidad vítrea **fue menor** en el grupo tratado con **anti-VEFG intravítreo preoperatorio** (n=157) en comparación con el grupo control (n=134) (RR: 0.19, IC 95%: 0.06 a 0.67).

- **Eventos adversos (desprendimiento de retina posoperatoria):**

Para este desenlace se decidió tomar como la referencia la RS de Smith (2015) (63), debido a que fue la única encontrada y contó con adecuada calidad metodológica reflejada en su puntaje en el AMSTAR 2. Se decidió no actualizar la RS Smith (2015) (63), debido a que la búsqueda fue considerada reciente, siendo poco probable que existan más ECA recientes.

Resumen de la evidencia:

- La RS de Smith (2015) (63) realizó un MA de 7 ECA (n=372) que encontró que la incidencia de eventos adversos **fue similar** en el grupo tratado con **anti-VEFG intravítreo preoperatorio** (n=208) en comparación con el grupo control (n=164) (RR: 0.46, IC 95%: 0.19 a 1.08).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el grupo control, la inyección intravítrea de antiangiogénico presentó:
 - Menor incidencia de POVCH temprano (calidad de la evidencia: **Alta**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar incidencia de POVCH tardío (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Mayor agudeza visual (evaluada como la mejor agudeza visual corregida en logMAR) (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Menor incidencia de lavado de cavidad vítrea (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar incidencia de eventos adversos (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
- **Conclusión:** El tratamiento preoperatorio con antiangiogénico intravítreo es más beneficioso que no darlo. (calidad de evidencia: **Baja**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que un grupo importante de pacientes podría estar en desacuerdo con recibir el tratamiento con bevacizumab intravítreo previo a la vitrectomía debido a que esto implicaría un procedimiento invasivo adicional (inyección intravítrea).

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que algunos profesionales podrían estar en desacuerdo en administrar bevacizumab intravítreo previo a la vitrectomía, debido a que su programación podría retrasar la vitrectomía.

Factibilidad: El GEG consideró que el uso de la inyección intravítrea de antiangiogénico es factible, ya que se encuentra disponible en la institución.

Uso de recursos: El GEG consideró que el tratamiento con bevacizumab intravítreo podría ser a largo plazo menos costoso; debido a que disminuye la incidencia de la hemorragia vítrea posoperatoria, una complicación frecuente luego de la realización de la vitrectomía que retrasa la recuperación visual. (63) Además, se reporta que su uso facilita la realización de la cirugía, disminuyendo el sangrado intraoperatorio, la incidencia de complicaciones y la necesidad de taponamientos que requieren de una segunda intervención. (65)

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que la inyección intravítrea de bevacizumab previo a la vitrectomía es más beneficiosa que no darlo, se decidió formular una recomendación **a favor del uso de bevacizumab intravítreo** previo a una vitrectomía.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la calidad de la evidencia fue baja y que la aceptación por los médicos especialistas depende de la disponibilidad del antiangiogénico, urgencia de la vitrectomía y riesgo de desprendimiento de retina traccional en determinados pacientes, se decidió asignarle **fuerza condicional** a esta recomendación.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

1. En pacientes con RDP con indicación de vitrectomía, sugerimos administrar bevacizumab intravítreo preoperatorio entre 3 a 7 días previos a la vitrectomía, considerando el riesgo de desprendimiento de retina traccional después de la inyección de antiangiogénico en dichos pacientes.

Recomendación condicional a favor

Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕○○)

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una validez de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica

Los indicadores de evaluación y monitoreo de la GPC serán los siguientes:

Tema	Indicador	Numerador	Denominador	Valor esperado
Diagnóstico	Proporción de personas diagnosticadas de edema macular diabético usando OCT.	Personas diagnosticadas de edema macular diabético usando OCT.	Total de personas diagnosticadas de edema macular clínicamente significativo	≥ 90%
Tratamiento	Proporción de personas con retinopatía diabética no proliferativa severa tratadas con fotocoagulación láser	Proporción de personas con retinopatía diabética no proliferativa severa tratadas con fotocoagulación láser	Total de personas con retinopatía diabética no proliferativa severa	≥ 90%
Tratamiento	Proporción de personas con retinopatía diabética proliferativa tratadas con fotocoagulación láser	Proporción de personas con retinopatía diabética proliferativa tratadas con fotocoagulación láser	Total de personas con retinopatía diabética proliferativa	≥ 90%
Tratamiento	Proporción de personas con edema macular diabético con compromiso central y AV de 20/30 tratadas con bevacizumab intravítreo	Personas con edema macular diabético con compromiso central y AV de 20/30 o peor tratadas con bevacizumab intravítreo	Total de personas con edema macular diabético con compromiso central	≥ 90%

VIII. Referencias

1. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-8.
2. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *The New England journal of medicine*. 2012;366(13):1227-39.
3. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9735):124-36.
4. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2010;117(1):63-70.
5. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1998;105(6):998-1003.
6. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and vision (London, England)*. 2015;2:17.
7. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608-22.
8. Kusuhara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy: The Old and the New. *Diabetes & metabolism journal*. 2018;42(5):364-76.
9. Wong TY, Klein R, Islam FA, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *American journal of ophthalmology*. 2006;141(3):446-55. e1.
10. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018;61(9):1902-12.
11. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes care*. 2002;25(5):859-64.
12. Takagi M, Babazono T, Uchigata Y. Differences in risk factors for the onset of albuminuria and decrease in glomerular filtration rate in people with Type 2 diabetes mellitus: implications for the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(10):1354-60.
13. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes care*. 2011;34(5):1238-44.
14. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(7):588-97.
15. Cheung N, Rogers S, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR, Wong TY. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke*. 2007;38(2):398-401.
16. Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Abe S, Sone H, Yokote K, et al. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology*. 2013;120(3):574-82.
17. Brouwers MC, Kho ME, Brouman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
18. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.

19. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
20. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d5928.
21. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
22. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
23. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
24. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
25. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, et al. Diabetic Macular Edema. *Developments in ophthalmology*. 2017;58:102-38.
26. Panozzo G, Gusson E, Parolini B, Mercanti A. Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. *Seminars in ophthalmology*. 2003;18(2):74-81.
27. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1985;103(12):1796-806.
28. Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *The Cochrane Library*. 2015.
29. Panel. AAoORV. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2017. Available at: www.aao.org/ppp.
30. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1984;102(4):520-6.
31. Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-Year Screening Intervals for Sight-Threatening Retinal Vascular Lesions in Type 2 Diabetic Subjects Without Retinopathy. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1318-9.
32. Taype-Rondan A, Huapaya-Huertas O, Bendezu-Quispe G, Pacheco-Mendoza J, Bryce-Alberti M. Producción científica en diabetes en Perú: Un estudio bibliométrico. *Revista chilena de nutrición*. 2017;44(2):153-60.
33. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1084-91.
34. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, Kramer M, Weinberger D, Schindel B, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1815-9.
35. Gunderson EP, Lewis CE, Tsai A-L, Chiang V, Carnethon M, Quesenberry CP, et al. A 20-Year Prospective Study of Childbearing and Incidence of Diabetes in Young Women, Controlling for Glycemia Before Conception. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. 2007;56(12):2990-6.
36. Harris Nwanyanwu K, Talwar N, Gardner TW, Wrobel JS, Herman WH, Stein JD. Predicting Development of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1562-8.

37. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2005;112(5):799-805.
38. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2443-51.
39. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology*. 1995;102(4):647-61.
40. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2010;363(3):233-44.
41. Aiello LP, Sun W, Das A, Gangaputra S, Kiss S, Klein R, et al. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;372(18):1722-33.
42. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
43. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9600):1687-97.
44. Diabetes Advocacy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(Suppl 1):S152-s3.
45. Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis? *Eye (London, England)*. 2009;23(7):1496-508.
46. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine reviews*. 2004;25(4):581-611.
47. Chappelaw AV, Tan K, Waheed NK, Kaiser PK. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *American journal of ophthalmology*. 2012;153(1):137-42.e2.
48. Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(11):Cd011234.
49. Hercules BL, Gayed, II, Lucas SB, Jeacock J. Peripheral retinal ablation in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: a three-year interim report of a randomised, controlled study using the argon laser. *The British journal of ophthalmology*. 1977;61(9):555-63.
50. Yassur Y, Pickle LW, Fine SL, Singerman L, Orth DH, Patz A. Optic disc neovascularisation in diabetic retinopathy: II. Natural history and results of photocoagulation treatment. *The British journal of ophthalmology*. 1980;64(2):77-86.
51. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: relationship of adverse treatment effects to retinopathy severity. Diabetic retinopathy study report no. 5. *Developments in ophthalmology*. 1981;2:248-61.
52. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):766-85.
53. Sato Y, Kojimahara N, Kitano S, Kato S, Ando N, Yamaguchi N, et al. Multicenter randomized clinical trial of retinal photocoagulation for preproliferative diabetic retinopathy. *Japanese journal of ophthalmology*. 2012;56(1):52-9.
54. Takamura Y, Ohkoshi K, Murata T. New Strategies for Treatment of Diabetic Macular Edema. *Journal of ophthalmology*. 2018;2018.
55. Fogli S, Mogavero S, Egan CG, Del Re M, Danesi R. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. *Pharmacological research*. 2016;103:149-57.

56. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Progress in retinal and eye research*. 2013;34:19-48.
57. Titchenell PM, Lin CM, Keil JM, Sundstrom JM, Smith CD, Antonetti DA. Novel atypical PKC inhibitors prevent vascular endothelial growth factor-induced blood-retinal barrier dysfunction. *The Biochemical journal*. 2012;446(3):455-67.
58. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;10:Cd007419.
59. Mehta H, Hennings C, Gillies MC, Nguyen V, Campain A, Fraser-Bell S. Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;4:Cd011599.
60. Oellers P, Mahmoud TH. Surgery for proliferative diabetic retinopathy: new tips and tricks. *Journal of ophthalmic & vision research*. 2016;11(1):93.
61. Yau GL, Silva PS, Arrigg PG, Sun JK, editors. *Postoperative Complications of Pars Plana Vitrectomy for Diabetic Retinal Disease*. Seminars in ophthalmology; 2018: Taylor & Francis.
62. Morera Y, González R, Lamdan H, Pérez L, González Y, Agüero J, et al. Vaccination with a mutated variant of human Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) blocks VEGF-induced retinal neovascularization in a rabbit experimental model. *Experimental eye research*. 2014;122:102-9.
63. Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(8):Cd008214.
64. Zhao XY, Xia S, Chen YX. Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The British journal of ophthalmology*. 2018;102(8):1077-85.
65. Osaadon P, Fagan XJ, Lifshitz T, Levy J. A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (London, England)*. 2014;28(5):510-20.

IX. Anexos**Anexo A****Propuesta de consentimiento informado para el uso de bevacizumab en oftalmología****INDICACIONES**

Existen varias condiciones del ojo que están relacionadas al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), como la degeneración macular relacionada a la edad (DMRE), edemas de la mácula refractarios al tratamiento que pueden ser secundarios a una oclusión venosa de la retina o a la retinopatía diabética. Sin tratamiento efectivo puede existir una pérdida severa y permanente de visión.

El uso de bevacizumab intravítreo es parte del tratamiento para estas enfermedades oculares relacionadas al VEGF. Aunque el uso de bevacizumab no está contenido en su rotulado de registro sanitario (uso “fuera de etiqueta”), existe abundante evidencia científica que sustenta que es de beneficio para tratar este tipo de enfermedades. Así, bevacizumab es el medicamento de mayor uso en el mundo para tratar este tipo de enfermedades oculares, y ha sido recomendado incluso por la Organización Mundial de Salud para ser incluido en las listas de medicamentos esenciales de los países. Así, el Perú lo ha incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (Resolución Ministerial N° 399-2015/MINSA), autorizado por la Autoridad Nacional de Salud a propuesta de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Tomando en cuenta lo dispuesto por el ente rector, mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (Resolución N° 006-IETSI-ESSALUD-2015) también se incluyó en el Petitorio de EsSalud al medicamento bevacizumab 25 mg/ml para el uso por la especialidad de oftalmología en enfermedades oftalmológicas relacionadas al factor de crecimiento endotelial vascular.

LIMITACIONES Y ADMINISTRACIÓN

El objetivo del tratamiento es prevenir la disminución progresiva de la visión central. Si bien algunos pacientes han mejorado la visión una vez realizado el tratamiento, la visión total no se restablece completamente. La vía de administración es la intravítrea mediante la aplicación de anestesia tópica. bevacizumab se inyecta en intervalos regulares (cada 4-6 semanas) y el oftalmólogo decide el número de dosis necesarias.

ALTERNATIVAS

Hasta la aparición de la nueva generación de drogas antiangiogénicas, como el bevacizumab, el tratamiento de elección para la DMRE era la terapia fotodinámica. Este tratamiento consiste en la inyección endovenosa de sustancias sensibles a determinado tipo de luz (láser rojo). Luego se enfoca un haz de láser sobre la lesión de la mácula y la sustancia previamente inyectada provoca el cierre de los vasos patológicos al inducir la formación de coágulos en su interior. El problema con la terapia fotodinámica es la elevada frecuencia de recidivas (reaparición de la lesión) y que los resultados visuales son más limitados que con el bevacizumab (muestran una menor pérdida visual respecto a los pacientes no tratados). Con bevacizumab, en cambio, existe una significativa proporción de pacientes (30 a 40%) que notan una mejoría en su visión.

Otra alternativa es la inyección de corticoides tanto a nivel intra-ocular como extra-ocular junto a la pared del ojo (esclera). Pero los corticoides pueden provocar un aumento de la presión ocular (glaucoma cortisónico) y catarata, además de las complicaciones descritas para todas las inyecciones intraoculares.

En el mercado peruano existen otros medicamentos similares al bevacizumab (Avastin) por su acción antiangiogénica y por sus riesgos / beneficios: ranibizumab (Lucentis) y el aflibercept (Eylea). Sin embargo, estos medicamentos no están aprobados en EsSalud.

COMPLICACIONES DE LA MEDICACIÓN E INYECCIÓN

Las complicaciones descritas de bevacizumab en pacientes con cáncer colo-rectal incluyen: perforación gástrica, hemorragias, fenómenos trombo-embólicos, hipertensión, proteinuria y fallo congestivo cardíaco. Pero la dosis, la vía de administración y la frecuencia de uso son distintos que en el uso para enfermedades oculares. En oftalmología la dosis es 400 veces menos, la vía de administración es intra-vítrea (no endovenosa) y la frecuencia de uso más espaciada.

Respecto a los eventos adversos relacionados con el uso de bevacizumab, el perfil de éstos es muy similar al de otros medicamentos usados en las enfermedades relacionadas al VEGF, como el ranibizumab. Así, en el caso de la inyección intravítrea hay que tener presente que el bevacizumab puede causar:

- Elevación transitoria de la presión intraocular.
- Infección intraocular.
- Catarata, por el traumatismo de la inyección o por acción del propio medicamento
- Existen otras complicaciones menos frecuentes pero susceptibles de provocar una disminución de visión. importante: sangrado, desprendimiento de retina.

Además, como cualquier medicamento, el bevacizumab puede causar reacciones alérgicas en un número pequeño de pacientes. Las manifestaciones de alergia incluyen: enrojecimiento, ampollas y erupciones en la piel, picor, sensación de ahogo y, raramente, muerte. Si el paciente tiene alguna alergia conocida a medicamentos debe comunicarla a su Médico tratante.

Cualquiera o todas estas complicaciones pueden disminuir o hacer que se pierda la visión. El médico tratante brindará en la medida de lo posible y lo conveniente un tratamiento de estas complicaciones. Si en el seguimiento del tratamiento notara alguna molestia o alteración relacionada a alguna potencial complicación, deberá ponerse en contacto con su Médico oftalmólogo o algún colega para el descarte o tratamiento respectivo.

RESPONSABILIDADES DEL PACIENTE

El paciente debe contactar con su oftalmólogo inmediatamente si se presentan las siguientes molestias: dolor, disminución de visión, dolor ocular a la luz, enrojecimiento del ojo diferente al causado por la inyección o secreción purulenta del ojo. Asimismo, no se debe frotar los ojos ni sumergirse durante al menos tres días.

Aunque la posibilidad de ocurrencia de complicaciones severas extra-oculares sea muy baja, usted deberá ser atendido en su centro de atención médica más cercano. Tener presente las siguientes manifestaciones: dolor abdominal con vómitos y estreñimiento, sangrado, dolor en el pecho, dificultades al hablar, dolor de cabeza importante o debilidad de alguna extremidad.

Yo, _____, identificado (a) con DNI N° _____,

en mi condición de paciente (padre, madre, representante legal) del (de la) paciente: _____ con historia clínica N° _____,

autorizo al (los) Médico(s):

Dr. (a) _____
y

Dr. (a) _____ a realizar el procedimiento médico quirúrgico siguiente:

Declaro que:

- He comprendido la naturaleza de la intervención que el Médico oftalmólogo tratante me ha explicado y he podido formular las preguntas que he considerado oportunas.
- La intervención descrita es una de las indicaciones establecidas en oftalmología para el tratamiento de mi problema, y no existe contraindicación para su realización.
- He sido informado de los métodos alternativos de tratamiento, en caso de que los hubiese, al igual que las ventajas y desventajas de cada uno de ellos.
- He informado al Médico oftalmólogo de mis enfermedades generales y oculares, para la valoración de las posibles contraindicaciones.
- Puedo retirar la autorización para la intervención si lo estimo oportuno, sin que ello repercuta en los cuidados médicos.
- Soy consciente de los riesgos del tratamiento indicado, así como los derivados de la anestesia que en su caso se utilice.
- Soy consciente de que no existen garantías absolutas que el resultado de la intervención sea el más satisfactorio.

POR TANTO

En forma voluntaria y en pleno uso de mis facultades mentales, físicas y de mi entendimiento, libre de coerción o alguna otra influencia indebida y habiendo sido debidamente informado sobre el procedimiento médico - quirúrgico que necesito, doy mi consentimiento para que se me realice:

teniendo pleno conocimiento de los posibles beneficios, riesgos y complicaciones que podrían desprenderse de dicho acto médico.

Lima, _____ de _____ de 201__

Firma del paciente

D.N.I. _____

Firma del médico

C.M.P. _____

Anexo B

RECOMENDACIONES PARA LA PREPARACIÓN DE BEVACIZUMAB
INYECCIÓN INTRAVÍTREA

(Recomendaciones para la preparación de bevacizumab inyección intravítrea. Informe N°09-DGPCFyT-IETSI-2018)

Tipo de Preparación	Preparado Magistral Estéril
Forma Farmacéutica	Inyectable
Composición Final	bevacizumab 2.5 mg (0,1 ml)
Rendimiento	Hasta 30 fracciones por cada frasco de bevacizumab 25 mg/ mL x 4 mL, considerando lo siguiente: - La pérdida de aproximadamente 0,4 mL por retención de líquido por las paredes y en el tapón de jebe del producto biológico - Separar 04 jeringas cargadas de bevacizumab 0,1 mL para control microbiológico.
Nivel de Riesgo	Preparado de riesgo medio , según la USP 41 y la matriz de riesgo para preparaciones estériles de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
Entorno aséptico	La preparación se realiza bajo técnica aséptica en una sala limpia clase ISO7 (International Organization for Standardization), dentro de una cabina de flujo laminar (CFL) clase ISO5, en un área independiente y limpia, provista con inyectores y extractores de aire filtrado mediante filtros HEPA (High Efficiency Particle Air), a presión negativa y que garantice conteo de partículas. El personal utilizará ropa apropiada para áreas limpias.
Materiales y equipo	- Jeringas de polipropileno x 1mL graduada de 0.1mL - Alcohol estéril en un envase descartable con dispersador - Tela no tejida compuesta por 55% celulosa y 45% poliéster (No usar gasas) - Aguja N° 20 a 21 G para extracción - Aguja N° 29 a 31 G para administración - Campo estéril para colocación de jeringas precargadas mientras se procede al empaquetado - Empaque secundario foto protector estéril para cubrir la jeringa - Empaque de plástico transparente para cubrir el empaque secundario - Etiquetas adhesivas grande pre-impresas - Cooler con gel refrigerante para transporte con termómetro que garantice temperatura de 2- 8°C
Método de preparación específico	1. Examinar visualmente la solución, la cual debe ser clara. No usar si la solución está opaca o presenta partículas extrañas.

	2. Retirar el sello protector del vial y limpiar el tapón de goma con alcohol de 70°. Insertar una aguja N°20 a 21 en el centro del tapón de goma y extraer el contenido lentamente. 3. La jeringa debe ser cargada hasta 0.1ml sin aire. Una vez cargada la jeringa se coloca la aguja N° 29/30/31 G. 4. Se recomienda usar la misma aguja de extracción sin retirarla del tapón de goma del vial para llenar todas las jeringas de la misma sesión. De disponer, también se puede utilizar un dispositivo de transferencia.
Observaciones	- No mezclar con otros productos, ni diluir. - No agitar para evitar la agregación de proteínas. - Evitar la formación de espuma o ingreso de aire en las jeringas porque podría favorecer la inestabilidad de las proteínas. En caso de presencia de espuma, dejar reposar por 5 minutos. - Desechar los sobrantes del vial.
Etiquetado y empaque	Dentro de la CFL, introducir la jeringa cargada en el empaque secundario fotoprotector estéril y colocar una etiqueta autoadhesiva que debe llevar los siguientes datos: ○ Nombre del paciente ○ Nombre del producto biológico ○ Volumen final 0.1ml = 2.5 mg ○ Conservar de 2 - 8 °C ○ QF. Responsable de la preparación ○ Fecha y hora de preparación ○ Fecha y hora de caducidad Finalmente, colocar en un empaque externo de plástico transparente el cual debe ser sellado. Se recomienda incluir a un personal en el área estéril para validar el volumen de las jeringas y el etiquetado del producto.
Control Microbiológico	Separar cuatro jeringas cargadas de forma aleatoria y enviarlas al servicio de patología o microbiología clínica en cadena de frío dentro de las 24 horas o dentro de las seis horas de no contar con cadena de frío para su mantenimiento y traslado.
Conservación y estabilidad	Conservar las jeringas cargadas refrigeradas (2 a 8°C) hasta un máximo de 12 horas, protegidas de la luz hasta su administración. De no contar con unidad de refrigeración adecuada, desechar las jeringas que no hayan sido utilizadas. Para casos en que se desee conservar hasta 9 días, considerar que el producto debe ser estar refrigerado (2 a 8°C) y protegido de la luz, siempre y cuando se cuente con las siguientes condiciones:

	- Sala limpia clase ISO7 (International Organization for Standardization), dentro de una cabina de flujo laminar (CFL) clase ISO5, en un área independiente y limpia, provista con inyectores y extractores de aire filtrado mediante filtros HEPA (High Efficiency Particle Air), a presión negativa - Conteo de partículas. - Certificación de cabina de flujo laminar - Calificación del equipo de refrigeración a las temperaturas recomendadas - Validación de cadena de frío
Características del producto terminado	Jeringas cargadas con líquido transparente e incoloro. El contenido no debe presentar turbidez, partículas en suspensión ni cristalización.
Transporte y distribución	Mantener la cadena de frío en Cooler con gel refrigerante para transporte con termómetro que garantice temperatura de 2- 8°C hasta el área del procedimiento médico. En el caso de disponer de refrigeración (2 a 8°C) en el servicio de administración, transferir inmediatamente del cooler y conservar considerando el tiempo de vida útil.
Dosis de Administración	bevacizumab 1.25 mg (0.05 ml)

Anexo C

RECOMENDACIONES REFERENCIALES SOBRE LA ADMINISTRACIÓN DE BEVACIZUMAB MEDIANTE INYECCIÓN INTRAVITREA

(Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 01-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 Recomendaciones sobre la administración de bevacizumab mediante Inyección Intravítrea)

El presente anexo plasma las recomendaciones para que las unidades prestacionales de servicios de salud en las redes asistenciales a nivel nacional en EsSalud, o el área responsable de normar las prestaciones de salud en la institución, pueda tomarlas en cuenta en la generación de documentos y protocolos propios sobre la administración de bevacizumab intravítrea, según la normatividad vigente:

Diagnóstico/condición de salud	Degeneración macular relacionada a la edad (DMRE), edema macular diabético (EMD), y otras enfermedades oftalmológicas asociadas al factor de crecimiento endotelial vascular.
Grupo etario	Adultos.
Denominación del procedimiento	Inyección intravítrea.
Recomendaciones específicas pre-inyección	- Firma del “Consentimiento informado para el uso de bevacizumab en oftalmología” (Se encuentra disponible en la página web del IETSI¹ un modelo que puede ser tomado por la unidad prestadora de salud para la elaboración del propio). - Coordinación con el área de farmacia con la finalidad de tener a disposición las jeringas pre-cargadas con bevacizumab. - Verificación del paciente, procedimiento, agente y lugar correcto de aplicación. - Monitoreo de signos vitales y presión arterial. - Dilatación pupilar a criterio del oftalmólogo responsable del procedimiento.
Recomendaciones específicas durante el procedimiento de inyección	Propuesta de secuencia del procedimiento*: 1) Anestesia tópica con proparacaína en solución oftalmológica al 0.5 % o lidocaína subconjuntival al 2 % en pacientes que lo requieran. 2) Aplicación de yodo povidona al 5 % en conjuntivas y al 10 % en márgenes de párpados. 3) Aplicación de blefaróstato o separador palpebral estéril. 4) Medición y marcado en la esclerótica de una distancia adecuada (3.5 mm en ojos afáquicos o pseudofáquicos y de 4 mm en ojos fáquicos) desde el limbo hacia la <i>pars</i> plana mediante compás oftalmológico estéril en el cuadrante temporal superior o inferior, según criterio del oftalmólogo responsable del procedimiento. 5) Indicar al paciente la posición del globo ocular (se debe fijar la mirada en la dirección opuesta al cuadrante elegido de inyección). 6) Inserción de la aguja (30 <i>gauge</i>) de forma perpendicular a la esclera.

	7) Administración lenta y constante de bevacizumab. 8) Extracción suave de la aguja con presión en el sitio de punción mediante hisopo o aplicador estéril. 9) Irrigación de la superficie ocular con solución salina. 10) Administración de dos gotas de moxifloxacino al 0.5 %. 11) Retiro del blefaróstato o separador palpebral estéril. 12) Exploración de la percepción luminosa y visión de objetos del ojo tratado. 13) Oclusión con parche ocular por dos a cuatro horas.
Recomendaciones específicas pos-inyección	- Indicar por escrito al paciente los síntomas y signos de alarma. - Aplicación de una gota de moxifloxacino al 0.5 % cuatro veces al día durante cuatro días. - Control al día siguiente del procedimiento.

¹ <http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Propuesta-consentimiento-informado-bevacizumab.docx>

* El área responsable de las prestaciones, o cada unidad prestadora de servicios de salud que administra bevacizumab intravítreo debe valorar esta propuesta de secuencia de procedimiento con sus especialistas de tal manera que el protocolo resultante se ajuste a la realidad local.



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
RETINOPATÍA DIABÉTICA Y EL EDEMA
MACULAR DIABÉTICO**

ANEXOS

GPC N° 26

2019

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Víctor Javier Suárez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Alonso Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Cáceres del Carpio, Javier Héctor. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Quiroz Cerna, Doris Amparo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Luján Donayre, Vanesa Cinthia. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Reátegui Escalante, Guillermo. Instituto Nacional de Oftalmología, MINSA
- Escobedo Arriola, Robinson Richard. Instituto Nacional de Oftalmología, MINSA
- García Rodríguez, Pedro Manuel. Instituto Nacional de Oftalmología, MINSA
- Chacón Rosselló, Enrique Wenceslao. Hospital Nacional Hipólito Unanue, MINSA
- Chahua Torres, Justina Yolanda. Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA
- Honorio Morales, Harvy Alberto. Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Ocular y Prevención de la Ceguera, Ministerio de Salud, MINSA
- Touzett Valera, Antonio Martín. Instituto Nacional de Oftalmología, MINSA
- Shimabuku Ysa, Héctor Eduardo. Instituto Nacional de Oftalmología, MINSA
- Montes Alvis, José Manuel. IETSI, EsSalud
- Pacheco Barrios, Kevin Arturo. IETSI, EsSalud
- Timaná Ruiz, Raúl Alonso. IETSI, EsSalud

Revisor Metodológico

Dr. Taype Rondán, Álvaro Renzo. Médico Epidemiólogo.

Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

Revisor Clínico

Dr. Cañote Flores, Renzo Godofredo. Médico Oftalmólogo.

Especialista en Cirugía de Retina y Vítreo.

OftalmoSalud, Lima, Perú

Dra. Salvador Salvador, Fiorella. Médica Oftalmóloga.

Alta Especialidad en Retina y Vítreo, Universidad Nacional Autónoma de México Instituto Mexicano de Oftalmología (IMO), México.

Revisor Externo

Dra. García Franco, Renata del Carmen. Médica Oftalmóloga. Alta Especialidad en Retina y Vítreo. Jefa del Servicio de Retina y Vítreo Instituto Mexicano de Oftalmología (IMO), México.

Instituto de Retina del Bajío (INDEREB), México

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía Diabética y el Edema Macular Diabético: Anexos. Lima: EsSalud; 2019”

Agradecimientos

Failoc Rojas, Virgilio Efraín

Salvador Salvador, Stefany

Mansilla Cáceres, Karla Giannina

Datos de contacto

Timaná Ruiz, Raúl Alonso

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimananar@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953 - 1978

Tabla de Contenido

Anexo N° 1: Búsqueda de guías de práctica clínica.....	6
Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica	8
Pregunta 1: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería usar la tomografía de coherencia óptica (OCT) para diagnosticar edema macular diabético (EMD)?	8
Pregunta 2: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería utilizar panfotocoagulación con láser para el tratamiento de la enfermedad?	10
Pregunta 3: En personas con edema macular diabético, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la enfermedad?	12
Pregunta 4: En personas con retinopatía diabética proliferativa con indicación de vitrectomía, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos como tratamiento adyuvante a la vitrectomía?	15
Anexo N° 3: Tablas de evaluación del riesgo de sesgo en los estudios.....	17
Pregunta 1: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería usar la tomografía de coherencia óptica (OCT) para diagnosticar edema macular diabético (EMD)?	17
Pregunta 2: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería utilizar panfotocoagulación con láser para el tratamiento de la enfermedad?	18
Pregunta 3: En personas con edema macular diabético, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la enfermedad?	19
Pregunta 4: En personas con retinopatía diabética proliferativa con indicación de vitrectomía, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos como tratamiento adyuvante a la vitrectomía?	20
Anexo N° 4: Tablas de perfil de evidencias de GRADE	21
Pregunta 1: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería usar la tomografía de coherencia óptica (OCT) para diagnosticar edema macular diabético (EMD)?	21
Pregunta 2: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería utilizar panfotocoagulación con láser para el tratamiento de la enfermedad?	22
Pregunta 3: En personas con edema macular diabético, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la enfermedad?	23
Pregunta 4: En personas con retinopatía diabética proliferativa con indicación de vitrectomía, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos como tratamiento adyuvante a la vitrectomía?	24

Anexo N° 1: Búsqueda de guías de práctica clínica

Periodo de búsqueda: desde 2013 a julio del 2018

Detalles de la búsqueda (base de datos, términos de búsqueda y número de resultados que abordaron el ámbito de la guía):

Base de datos	Link	Términos de búsqueda	Resultados que abordaron el ámbito de la guía
Organismos recopiladores de GPC:			
Trip database	https://www.tripdatabase.com	• diabetic retinopathy Filter: guidelines	4
Canadian Medical Association Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPG)	https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx	• diabetic retinopathy	0
eGuidelines	www.eguidelines.co.uk	• diabetic retinopathy	0
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-i-n.net/	• diabetic retinopathy	2
National Guideline Clearinghouse (NGC)	https://www.guideline.gov/	• diabetic retinopathy	0
National Health and Medical Research Council (NHMRC): Clinical Practice Guidelines	https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications	• diabetic retinopathy	0
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	https://www.nice.org.uk/	• diabetic retinopathy Filter: clinical guidelines	1
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/	• diabetic retinopathy	0
Organismos elaboradores de GPC:			
New Zealand Guidelines Group	http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group	• diabetic retinopathy	1
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud – México	https://cenetec-difusion.com/	• diabetic retinopathy	1
GuíaSalud. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España	http://portal.guiasalud.es	• retinopatía diabética	0

Base de datos	Link	Términos de búsqueda	Resultados que abordaron el ámbito de la guía
IETS Colombia	http://www.iets.org.co/	• diabetic retinopathy	0
Bases de datos:			
Medline	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	• diabetic retinopathy	7
Google Scholar	https://scholar.google.com.pe/	• diabetic retinopathy	5
Google	https://www.google.com	• diabetic retinopathy	5
Epistemonikos GRADE guidelines repository	https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline	• diabetic retinopathy	0

Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para todas las preguntas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Pregunta 1: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería usar la tomografía de coherencia óptica (OCT) para diagnosticar edema macular diabético (EMD)?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada base de datos	Número de citaciones evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1	P: Pacientes con retinopatía diabética I/C: OCT / evaluación clínica y/o fotografía de fondo de ojo O: Sensibilidad, especificidad, RV+ y RV- para edema macular diabético	RS de ECA o estudios observacionales	Inicio de los tiempos a febrero 2018	• PubMed: 18	1/1

Estrategia de búsqueda para la pregunta PICO N° 1:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta febrero 2018		
	Descripción	Término
#1	Población	-
#2	Intervención	"tomography, optical coherence"[MESH] OR tomography[TIAB] OR OCT[TIAB]
#3	Control	-
#4	Outcome	"macular edema"[MESH] OR macular edema[TIAB] OR macular oedema[TIAB] OR CME[TIAB] OR CSME[TIAB] OR CMO[TIAB] OR CSMO[TIAB] OR DMO[TIAB] OR DME[TIAB]
#5	Tipo de estudio	"systematic review"[PT] OR "meta-analysis"[PT] OR "meta-analysis as topic"[MESH] OR "systematic review"[TIAB] OR "meta analysis"[TIAB] OR metanalysis[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR "meta analyses"[TIAB]
#6	Termino Final	#2 AND #4 AND #5

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1:		
-	-	-

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 1:	
Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;1:Cd008081.	RS

Pregunta 2: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería utilizar panfotocoagulación con láser para el tratamiento de la enfermedad?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada base de datos	Número de citaciones evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
2.1	P: Pacientes con RDP I/C: Panfotocoagulación con láser / control O: Pérdida de ≥ 15 letras de MAVC, pérdida visual severa (MAVC < 6/60) y progresión de la retinopatía diabética	RS de ECA	Inicio de los tiempos a febrero 2018	• PubMed: 61	1/1
2.2	P: Pacientes con RDNP severa I/C: Panfotocoagulación con láser / control O: Pérdida de ≥ 15 letras de MAVC, pérdida visual severa (MAVC < 6/60) y progresión de la retinopatía diabética	RS de ECA	Inicio de los tiempos a febrero 2018	• PubMed: 61	1/1

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Estrategia de búsqueda para la pregunta PICO N° 2.1 y 2.2:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta febrero 2018		
	Descripción	Término
#1	Población	"diabetic retinopathy"[MESH] OR diabetic retinopath*[TIAB]
#2	Intervención	"laser coagulation"[MESH] OR laser[TIAB] OR photocoagulat*[TIAB] OR coagulat*[TIAB] OR argon[TIAB] OR krypton[TIAB] OR YAG[TIAB] OR diode[TIAB] OR micropulse[TIAB] OR panretinal[TIAB]
#3	Control	-
#4	Outcome	-
#5	Tipo de estudio	"systematic review"[PT] OR "meta-analysis"[PT] OR "meta-analysis as topic"[MESH] OR "systematic review"[TIAB] OR "meta analysis"[TIAB] OR metanalysis[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR "meta analyses"[TIAB]
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 2.1 y 2.2:		
• -	-	-

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 2.1 y 2.2:	
• Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(11):Cd011234.	RS

Pregunta 3: En personas con edema macular diabético, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la enfermedad?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada base de datos	Número de citaciones evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
3.1	P: Pacientes con EMD I/C: Antiangiogénico intravítreo / fotocoagulación con láser O: Ganancia de 3 o más líneas de MAVC, cambio promedio de la MAVC, cambio promedio del volumen macular y eventos adversos	RS de ECA	noviembre 2013 a noviembre 2018	• PubMed: 55	4/1
3.2	P: Pacientes con EMD I/C: Antiangiogénico intravítreo / Antiangiogénico intravítreo O: Ganancia de 3 o más líneas de MAVC, cambio promedio de la MAVC, cambio promedio del volumen macular y eventos adversos	RS de ECA	noviembre 2013 a noviembre 2018	• PubMed: 55	2/1
3.3	P: Pacientes con EMD I/C: Antiangiogénico intravítreo + corticoide intravítreo / Antiangiogénico intravítreo O: Ganancia de 3 o más líneas de MAVC, cambio promedio de la MAVC, cambio promedio del volumen macular y eventos adversos	RS de ECA	noviembre 2013 a noviembre 2018	• PubMed: 55	3/1

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Estrategia de búsqueda para la pregunta PICO N° 3.1, 3.2 y 3.3:

Base de datos: PubMed

Fecha de búsqueda: noviembre 2013 hasta noviembre 2018		
	Descripción	Término
#1	Población	"macular edema"[MESH] OR macular edema[TIAB] OR macular oedema[TIAB] OR CME[TIAB] OR CSME[TIAB] OR CMO[TIAB] OR CSMO[TIAB] OR DMO[TIAB] OR DME[TIAB]
#2	Intervención	vascular endothelial growth factors[MESH] OR endothelial growth factors[MESH] OR VEGF[TIAB] OR anti VEGF[TIAB] OR anti-VEGF[TIAB] OR bevacizumab[TIAB] OR ranibizumab[TIAB] OR aflibercept[TIAB] OR avastin[TIAB] OR lucentis[TIAB] OR eylea[TIAB]
#3	Control	-
#4	Outcome	-
#5	Tipo de estudio	"systematic review"[PT] OR "meta-analysis"[PT] OR "meta-analysis as topic"[MESH] OR "systematic review"[TIAB] OR "meta analysis"[TIAB] OR metanalysis[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR "meta analyses"[TIAB]
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 3.1:		
Xiao K, Weng SJ, Liang SZ, Wang J, Qian C, Wan GM. Effect of Intravitreal Bevacizumab with or without Macular Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: A Meta-Analysis. Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders. 2018;9(6):2369-81.	RS	No responde a la pregunta
Wu Y, Ai P, Ai Z, Xu G. Subthreshold diode micropulse laser versus conventional laser photocoagulation monotherapy or combined with anti-VEGF therapy for diabetic macular edema: A Bayesian network meta-analysis. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 2018;97:293-9.	RS	No responde a la pregunta
Regnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. PloS one. 2014;9(7):e102309.	RS	No responde a la pregunta
PICO N° 3.2:		
Ollendorf DA, Colby JA, Pearson SD. Comparative effectiveness of anti-VEGF agents for diabetic macular edema. International journal of technology assessment in health care. 2013;29(4):392-401.	RS	Estudios incluidos en RS de referencia
PICO N° 3.3:		
He Y, Ren XJ, Hu BJ, Lam WC, Li XR. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. BMC ophthalmology. 2018;18(1):121.	RS	Estudios incluidos en RS de referencia
Liu X, Zhou X, Wang Z, Li T, Jiang B. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chinese medical journal. 2014;127(19):3471-6.	RS	Estudios incluidos en RS de referencia
Zhang Y, Ma J, Meng N, Li H, Qu Y. Comparison of intravitreal triamcinolone acetonide with intravitreal bevacizumab for	RS	Estudios incluidos en RS de referencia

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
treatment of diabetic macular edema: a meta-analysis. Current eye research. 2013;38(5):578-87.		

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 3.1 y 3.2:	
Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;10:Cd007419.	RS
PICO N° 3.3:	
Mehta H, Hennings C, Gillies MC, Nguyen V, Campain A, Fraser-Bell S. Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;4:Cd011599.	RS

Pregunta 4: En personas con retinopatía diabética proliferativa con indicación de vitrectomía, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos como tratamiento adyuvante a la vitrectomía?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada base de datos	Número de citaciones evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
4	P: Pacientes con RDP con indicación de vitrectomía I/C: antiangiogénico intravítreo preoperatorio / control O: POVCH temprano, POVCH tardío, MAVC y lavado de cavidad vítrea	RS de ECA	Inicio de los tiempos a febrero 2018	• PubMed: 75	5/2

Estrategia de búsqueda para la pregunta PICO N° 4:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta febrero 2018		
	Descripción	Término
#1	Población	"diabetic retinopathy"[MESH] OR diabetic retinopath*[TIAB] OR PDR[TIAB]
#2	Intervención	vascular endothelial growth factors[MESH] OR endothelial growth factors[MESH] OR VEGF[TIAB] OR anti VEGF[TIAB] OR anti-VEGF[TIAB] OR bevacizumab[TIAB] OR ranibizumab[TIAB] OR aflibercept[TIAB] OR avastin[TIAB] OR lucentis[TIAB] OR eylea[TIAB]
#3	Control	-
#4	Outcome	-
#5	Tipo de estudio	"systematic review"[PT] OR "meta-analysis"[PT] OR "meta-analysis as topic"[MESH] OR "systematic review"[TIAB] OR "meta analysis"[TIAB] OR metanalysis[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR "meta analyses"[TIAB]
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4:		
• Simunovic MP, Maberley DA. ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY FOR PROLIFERATIVE DIABETIC	RS	Estudios incluidos en RS de referencia

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
RETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. Retina (Philadelphia, Pa). 2015;35(10):1931-42.		
Veliz D, Rada G. [Does preoperative intravitreal bevacizumab reduce complications of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy?]. Medwave. 2014;14(11):e6052.	RS	Estudios incluidos en RS de referencia
Zhang ZH, Liu HY, Hernandez-Da Mota SE, Romano MR, Falavarjani KG, Ahmadi H, et al. Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. American journal of ophthalmology. 2013;156(1):106-15.e2.	RS	Estudios incluidos en RS de referencia

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 4:	
Zhao XY, Xia S, Chen YX. Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. The British journal of ophthalmology. 2018;102(8):1077-85.	RS
Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(8):Cd008214.	RS

Anexo N° 3: Tablas de evaluación del riesgo de sesgo en los estudios

Pregunta 1: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería usar la tomografía de coherencia óptica (OCT) para diagnosticar edema macular diabético (EMD)?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR 2:

Ítems del instrumento	Virgili (2015)
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	X
16. Declaración de conflicto de intereses	X
Puntaje	14

Pregunta 2: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería utilizar panfotocoagulación con láser para el tratamiento de la enfermedad?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR 2:

Ítems del instrumento	Evans (2014)
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	
16. Declaración de conflicto de intereses	X
Puntaje	14

Pregunta 3: En personas con edema macular diabético, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la enfermedad?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR 2:

Ítems del instrumento	Virgili (2018)	Mehta (2018)
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X	
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X	X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X	X
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	X	X
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X	X
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X	X
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	X	X
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis	X	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X	X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X	X
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados		
16. Declaración de conflicto de intereses	X	X
Puntaje	15	14

Pregunta 4: En personas con retinopatía diabética proliferativa con indicación de vitrectomía, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos como tratamiento adyuvante a la vitrectomía?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR 2:

Ítems del instrumento	Zhao (2018)	Smith (2015)
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo		
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X	X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X	X
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	X	X
8. Descripción de estudios incluidos en detalle		X
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X	X
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	X	X
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados		X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis		
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados		X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados		
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados		X
16. Declaración de conflicto de intereses	X	X
Puntaje	9	14

Anexo N° 4: Tablas de perfil de evidencias de GRADE**Pregunta 1: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería usar la tomografía de coherencia óptica (OCT) para diagnosticar edema macular diabético (EMD)?**

Bibliografía: Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. The Cochrane database of systematic reviews.2015;1:Cd008081.

Sensibilidad	0.81 (IC 95%: 0.74 a 0.86)		Prevalencia*				50%		
Especificidad	0.85 (IC 95%: 0.75 a 0.91)								
Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	Precisión diagnóstica
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pre-test de 47.1%	Certeza de la evidencia
Verdaderos positivos (pacientes con)	9 estudios 697 pacientes 1242 ojos	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	405 (370 a 430)	 BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								95 (70 a 130)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	9 estudios 697 pacientes 1242 ojos	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	425 (375 a 455)	 BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								75 (45 a 125)	

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Explicaciones

* La prevalencia de edema macular diabético se estimó a partir de la mediana de los estudios incluidos.

a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, principalmente por riesgo de sesgo de selección y reporte selectivo de resultados en la mayoría de los estudios incluidos.

b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, debido a que los intervalos de confianza son amplios.

Pregunta 2: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería utilizar panfotocoagulación con láser para el tratamiento de la enfermedad?

Bibliografía: Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(11):Cd011234.

Evaluación de la certeza de evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Panfotocoagulación láser	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Pérdida de 15 letras o más de MAVC (seguimiento: media 1 año)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	515/4463 (11.5%)	519/4463 (11.6%)	RR 0.99 (0.89 a 1.11)	1 menos por 1,000 (de 13 menos a 13 más)	 BAJA	CRÍTICO
Pérdida de visión severa (MAVC: <6/60) (seguimiento: rango 1 año a 5 años)												
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	118/4636 (2.5%)	202/4640 (4.4%)	RR 0.46 (0.24 a 0.86)	24 menos por 1,000 (de 33 menos a 6 menos)	 MODERADA	CRÍTICO
Progresión de la retinopatía diabética (seguimiento: rango 1 años a 5 años)												
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^d	no es serio	ninguno	955/4142 (23.1%)	1717/4189 (41.0%)	RR 0.49 (0.37 a 0.64)	209 menos por 1,000 (de 258 menos a 148 menos)	 BAJA	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; RR: Riesgo relativo

Explicaciones

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, debido a que los estudios no tuvieron un adecuado cegamiento y los grupos de tratamiento fueron diferentes.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, debido a la heterogeneidad de los estudios ($I^2 > 40\%$).
- c. Aunque los estudios incluidos fueron heterogéneos ($I^2 > 40\%$), los estimados puntuales estaban a favor de la fotocoagulación con láser, por lo que se decidió no disminuir la certeza de evidencia por inconsistencia.
- d. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta, debido a que los estudios reportaron resultados con diferentes tiempos de seguimientos (1, 3, 4 y 5 años)

Pregunta 3: En personas con edema macular diabético, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la enfermedad?

PICO 3.3: Antiangiogénico intravítreo + corticoide intravítreo vs antiangiogénico intravítreo:

Bibliografía: Mehta H, Hennings C, Gillies MC, Nguyen V, Campain A, Fraser-Bell S. Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;4:Cd011599.

Evaluación de la certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Panfotocoagulación láser	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Cambio promedio de la MAVC (seguimiento: media 1 año; evaluado con: logMAR)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	90	98	-	MD 2.29 letras menor (6.09 menor a 1.45 más alto)	 BAJA	CRÍTICO
Cambio promedio del volumen macular (seguimiento: media 1 años)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	90	98	-	MD 0.2 µm más alto. (37.14 menor a 37.53 más alto)	 BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (inflamación intraocular, desarrollo de catarata, elevación de la presión intraocular, mortalidad por todas las causas, eventos arteriotrombóticos) (seguimiento: media 6 meses)												
8	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	92/313 (29.4%)	25/322 (7.8%)	OR 5.66 (3.62 a 8.84)	245 más por 1,000 (de 156 más a 349 más)	 MODERADA	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; MD: Diferencia de medias; OR: Odds ratio

Explicaciones

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que no se tuvo suficiente detalle en los estudios incluidos para juzgar el riesgo de sesgo de varios dominios.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye el valor 0 de no efecto.
- c. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que muchos estudios reportaron 1 solo evento adverso.

Pregunta 4: En personas con retinopatía diabética proliferativa con indicación de vitrectomía, ¿se debería utilizar antiangiogénicos intravítreos como tratamiento adyuvante a la vitrectomía?

Bibliografía: † Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(8):Cd008214.

†† Zhao XY, Xia S, Chen YX. Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. The British journal of ophthalmology. 2018;102(8):1077-85.

Evaluación de la certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antiangiogénico intravítreo	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
POVCH temprano (< 4 semanas) (seguimiento: 4 semanas)												
9†	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	26/287 (9.1%)	70/225 (31.1%)	RR 0.35 (0.23 a 0.53)	202 menos por 1,000 (de 240 menos a 146 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
POVCH tardío (> 4 semanas)												
3†	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	15/115 (13.0%)	16/81 (19.8%)	RR 0.72 (0.30 a 1.72)	55 menos por 1,000 (de 138 menos a 142 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Mejor agudeza visual corregida (posoperatoria) (evaluado con: LogMAR (valores negativos representan un buena AV))												
7††	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno	223	190	-	SMD 0.301 SD menos (0.438 menos a 0.164 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Lavado de cavidad vítrea												
5†	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	3/157 (1.9%)	14/134 (10.4%)	RR 0.19 (0.06 a 0.67)	85 menos por 1,000 (de 98 menos a 34 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos												

Evaluación de la certeza de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antiangiagénico intravítreo	Control	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
7 [†]	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	7/208 (3.4%)	15/164 (9.1%)	RR 0.46 (0.19 a 1.08)	49 menos por 1,000 (de 74 menos a 7 más)	 BAJA	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; RR: Riesgo relativo

Explicaciones

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta, ya que en el análisis se incluyeron los casos de POVCH de todos los grados, siendo clínicamente importante los de grado 2 o peor.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye el valor de no efecto.
- c. Se disminuyó dos niveles de certeza de la evidencia por inconsistencia por ausencia de superposición de los intervalos de confianza y un I² = 78.4%.
- d. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que los estudios incluidos no reportaron los métodos de generación de secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación con suficiente detalle para juzgar el riesgo de sesgo.