

**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;

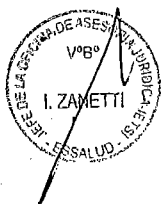
Que, el artículo 200 del Texto Actualizado y Concordado del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (EsSalud), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 767-PE-ESSALUD-2015, concordante con el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías 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;

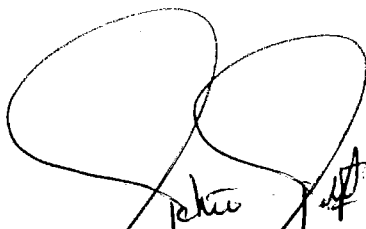
Que, mediante los documentos del visto, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia propone la aprobación de la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía Diabética y el Edema Macular Diabético", en sus versiones corta y extensa, así 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 CORTA

GPC N° 26

2019

IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

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 Corta. 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

I.	FINALIDAD	7
II.	OBJETIVOS	7
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	7
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR	7
	a. NOMBRE Y CÓDIGO DE CIE-10	7
V.	CONSIDERACIONES GENERALES.....	7
	a. DEFINICIÓN.....	7
	b. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	8
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	9
	a. DIAGNÓSTICO.....	9
	Pregunta 1: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería usar la tomografía de coherencia óptica (OCT) para diagnosticar edema macular diabético (EMD)?	9
	b. TRATAMIENTO.....	11
	Pregunta 2: En personas con retinopatía diabética, ¿se debería utilizar panfotocoagulación con láser para el tratamiento de la enfermedad?	11
	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?.....	12
	c. COMPLICACIONES	12
	d. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	13
	e. FLUJOGRAMAS DE MANEJO	14
VII.	ANEXOS	15
	Anexo N° 1: Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica	15
	Anexo N° 2: Desarrollo metodológico	19
	Anexo A	29
	Anexo B.....	32
	Anexo C.....	35
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

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

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

VERSIÓN CORTA

I. FINALIDAD

- Contribuir a reducir la morbilidad y las complicaciones de los pacientes adultos con retinopatía diabética y edema macular diabético.

II. OBJETIVOS

- Establecer recomendaciones basadas en evidencia para el adecuado diagnóstico y tratamiento de los pacientes con retinopatía diabética y edema macular diabético.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

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, endocrinólogos, 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 médicos familiares, médicos generales, estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.

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

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

- a. NOMBRE Y CÓDIGO DE CIE-10
- Retinopatía diabética (E10 – E14)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

a. DEFINICIÓN

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 todo el mundo, que afecta a población laboralmente activa y adultos mayores (2-5). Se estima que un tercio de los pacientes con diabetes mellitus tienen algún grado de RD (6) que en ausencia de tratamiento progresa de un estadio de RD no proliferativa leve 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), el cual 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, estas 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 morbilidad y mortalidad.

b. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Estudios observacionales han evaluado la contribución de ciertos factores que se asocian a un aumento del riesgo el desarrollo de retinopatía diabética (17), algunos de ellos son:

- Factores Modificables
 - Hiperglicemia
 - Hipertensión arterial
 - Dislipidemia
 - Obesidad
 - Anemia
- Factores No Modificables
 - Duración de la diabetes
 - Nefropatía diabética
 - Otros:
 - Pubertad, factores genéticos, etnicidad, cirugía de catarata.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

a. DIAGNÓSTICO

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

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)

Clasificación Internacional de Retinopatía Diabética [†]	
	- 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.

12. En pacientes tratados por EMD, el seguimiento puede incluir OCT a criterio de médico tratante.
13. 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?

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?

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?

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 (⊕⊕○○)

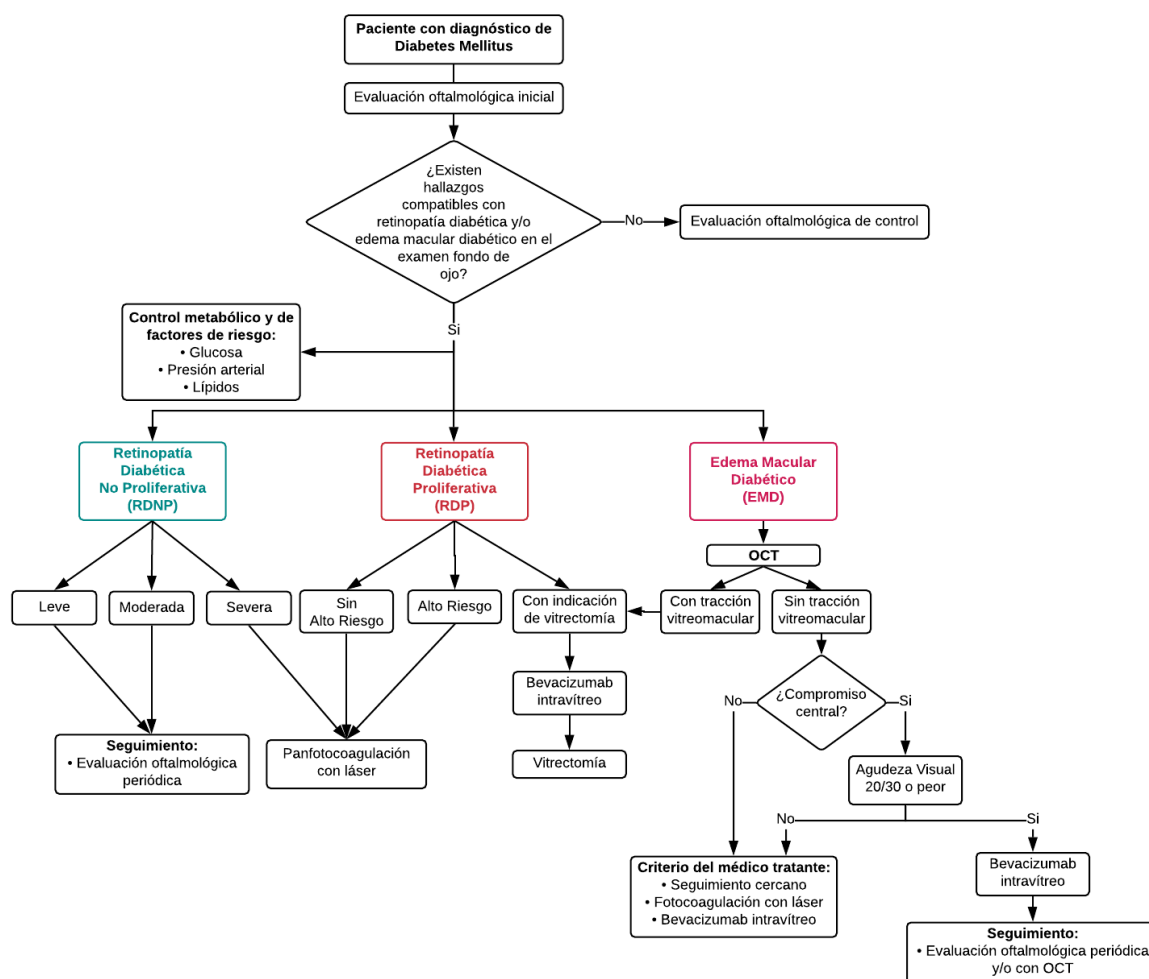
c. COMPLICACIONES

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

d. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

e. FLUJOGRAMAS DE MANEJO



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

OCT: Tomografía por coherencia óptica

VII. ANEXOS

Anexo N° 1: 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 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) </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)	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) • 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												
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>	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.												
	† Fuente: ICO Guidelines for Diabetic Eye Care 2018												
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 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 Ophthalmology; **ICO:** International Council of Ophthalmology

Anexo N° 2: Desarrollo metodológico

El desarrollo metodológico, así como todos puntos señalados en el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, aprobado con Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015 y en el Manual de adopción de guías de práctica clínica basadas en evidencia de EsSalud del 2016 se encuentran en la Versión en Extenso y sus anexos de esta GPC. Para revisar estos documentos dirigirse a la siguiente dirección:

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

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	

Nombre	Institución	Rol	Funciones
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	
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 intereses

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

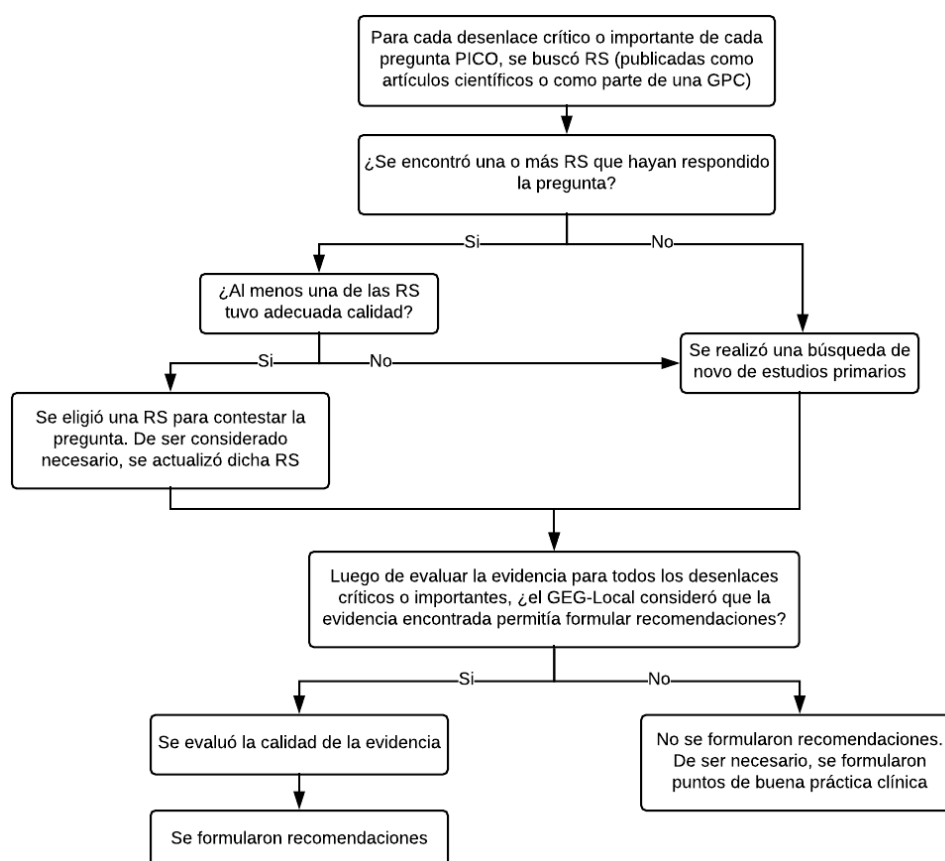
D. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

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 5 GPC que abordaron el ámbito de la presente GPC, de las cuales se preseleccionaron las 3 GPC que cumplieron con realizar RS para responder al menos una de las preguntas establecidas para la GPC. Esta RS debía cumplir con las siguientes características:

- Especificar en qué bases de datos se realizó la búsqueda
- Especificar los términos de búsqueda utilizados
- Especificar los criterios de inclusión de los estudios encontrados

- Fue posible 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/>) (18). 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 hubiese 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 (19). 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 2017	COS 2017	RCO 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

ii. 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**.

iii. 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 fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con AMSTAR 2 (20), 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 que ha 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 decidió que era pertinente actualizar 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 que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó 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 solo 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, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el 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 (21).
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (22).
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (23).

ii. Evaluación de la certeza 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) (24). Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

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 elaboraron 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 PICO 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 (24). 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 (25)

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”
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-Local emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñó el flujograma que resume 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

La metodología utilizada para este propósito fue, en primer lugar, exponer los objetivos y alcances de la Guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar, se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos, las cuales fueron respondidas por el grupo expositor. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la Guía. La validación se realizó con tres grupos; un grupo ampliado de expertos, un grupo de decisores, y un grupo de pacientes.

H. Revisión externa

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

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)

I. Actualización de la Guía

La presente Guía tiene una validez de tres años. Al acercarse el fin de ese período, se procederá a una revisión de la literatura, luego de la cual se decidirá sobre su actualización de acuerdo a la información nueva que se encuentre.

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 INTRAVÍTEA

(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 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 INTRAVÍTREA

(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 blefaróstatos 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.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 population1. *Ophthalmology*. 1998;105(6):998-1003.
6. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*. 2012;35(3):556-64.
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. Kusunoha 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. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simo R. Diabetic retinopathy. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16012.

18. Brouwers MC, Kho ME, Browman 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.
19. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.

Para revisar la bibliografía completa dirigirse al documento en extenso de esta guía.