



REPORTE DE EVIDENCIAS N°4

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD (DMRE)

Diciembre 2017

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

Grupo Elaborador

- Raúl Timaná Ruiz
Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, EsSalud
- Kevin Pacheco Barrios
Equipo Técnico de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, EsSalud
- Alvaro Taype Rondán
Equipo Técnico de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, EsSalud

Grupo Validador

- Renzo Cañote Flores
Médico Especialista en Oftalmología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.
- Vanessa Luján Donayre
Médico Especialista en Oftalmología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración y validación del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

La Dra. Vanesa Cinthia Lujan Donayre declara que ha recibido financiamiento del Laboratorio Novartis por concepto de ponencias o charlas de capacitación sobre ranibizumab, hace más de dos años (2015).

Reporte de Evidencias

Este documento no es una guía de práctica clínica. Es una respuesta rápida a una solicitud de información para los profesionales de la salud sobre cuáles son las recomendaciones para el manejo de una condición clínica específica. Para ello, hemos definido una pregunta clínica, se ha diseñado una estrategia de búsqueda, se han seleccionado guías de práctica clínica, se ha evaluado la calidad de las mismas y finalmente se han resumido las recomendaciones. Luego se ha realizado una breve evaluación con expertos sobre la aplicabilidad de las recomendaciones en nuestro contexto.

Financiamiento

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

Citación

Este documento debe ser citado como: IETSI. Reporte de Evidencias N°4. Tratamiento farmacológico de degeneración macular relacionada a edad. Perú, diciembre 2017.

Datos de contactos

Raúl Timaná Ruiz. Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe. Teléfono: 2656000 – 2349.

Recomendaciones Claves para el tratamiento farmacológico de la Degeneración Macular Relacionada a la Edad

Recomendaciones

1. Administrar terapia de inyección intravítrea de agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) a cada ojo con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) de tipo neovascular.
2. Para la elección del agente anti-VEGF, considerar el “Dictamen definitivo de evaluación de tecnología sanitaria N° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 Eficacia y seguridad de ranibizumab comparado con bevacizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) de tipo neovascular.”
3. Con respecto al uso de bevacizumab fuera de la etiqueta:
 - Realizar el consentimiento informado antes de su aplicación.
 - Aplicar 1.25mg en 0.05mL por inyección intravítrea.
 - Considerar el siguiente esquema: Tres dosis de carga con intervalo mensual, seguido de la aplicación del fármaco según necesidad (PRN).
4. Si no se obtiene un tratamiento adecuado con un medicamento anti-VEGF, se puede solicitar el tratamiento con otro fármaco anti-VEGF, según los procedimientos de la “Normativa para la autorización y uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD”.

Reporte de Evidencias:

Tratamiento Farmacológico de la Degeneración Macular Relacionada a la Edad

1. ANTECEDENTES

La Degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) es una enfermedad progresiva y degenerativa de la retina que ocurre con mayor frecuencia en personas de avanzada edad. Existen dos tipos principales de DMRE, comúnmente denominados DMRE no exudativa (seca) y DMRE exudativa (neovascular) (1). La DMRE es una enfermedad frecuente y representa la tercera causa de ceguera en personas mayores de 50 años en el Perú (2).

Los agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) son actualmente las opciones terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la DMRE, debido a sus propiedades farmacológicas en la reducción de la neovascularización y el control de la secreción e hinchazón (1,3). Sin embargo, existen diferentes criterios para la elección del mejor tratamiento anti-VEGF, por ello se hace necesario sistematizar la mejor evidencia disponible que permita establecer las pautas de tratamiento farmacológico anti-VEGF en personas de avanzada edad.

2. OBJETIVO

Contar con recomendaciones basadas en evidencia sobre el tratamiento farmacológico de la DMRE.

3. METODOLOGÍA

Para contar con recomendaciones basadas en evidencia se ha optado por buscar guías de práctica clínica de calidad, que para la elaboración de sus recomendaciones se hayan basado en la evidencia científica y el análisis crítico de la misma.

Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

Pregunta PICO:

- Población: Adultos con el diagnóstico de DMRE
- Intervención: Terapia farmacológica
- Resultados: mortalidad, calidad de vida, mejora de la agudeza visual, eventos adversos.

Estrategia de búsqueda

En noviembre del 2017 se buscaron guías de práctica clínica en diversos buscadores y bases de datos (Tabla N°1)

Tabla N°1. Búsqueda de guías de práctica clínica en buscadores o bases de datos

Buscador o base de datos	Términos de búsqueda
Trip database	macular degeneration, maculopathy
Canadian Medical Association Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPG)	macular degeneration, maculopathy
eGuidelines	macular degeneration, maculopathy
Guidelines International Network (G-I-N)	macular degeneration, maculopathy
National Guideline Clearinghouse (NGC)	macular degeneration, maculopathy
National Health and Medical Research Council (NHMRC): Clinical Practice Guidelines	macular degeneration, maculopathy
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	macular degeneration, maculopathy
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	macular degeneration, maculopathy
Standards and Guidelines Evidence (SAGE)	macular degeneration, maculopathy
American College of Physicians Clinical Practice Guidelines	macular degeneration, maculopathy
Best Practice Guidelines	macular degeneration, maculopathy
New Zealand Guidelines Group	macular degeneration, maculopathy
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud – México	degeneración macular
GuíaSalud. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España	degeneración macular
IETS Colombia	degeneración macular
Medline	("macular degeneration"[Mesh] or ("age-related"[tiab] AND maculoph*[tiab])) AND Practice Guideline(ptyp))
Epistemonikos GRADE guidelines repository	macular degeneration, maculopathy

Criterios de selección:

Las guías halladas fueron revisadas y se seleccionaron de acuerdo a los siguientes criterios:

- Publicadas en los últimos 10 años.
- Población objetivo: pacientes con DMRE
- Idioma inglés o español.

Evaluación de la calidad

Las guías seleccionadas fueron evaluadas mediante el instrumento AGREE II por dos evaluadores. Se consideró una guía de calidad cuando el valor global de la evaluación fue igual o superior a 60% y los puntajes obtenidos en los dominios 1 (alcance y objetivos) y 3 (rigor en la elaboración) fueron iguales o superiores a 60%.

Evaluación de la aplicabilidad

Se convocó a médicos especialistas en el manejo de esta condición clínica para que evalúen las recomendaciones. La finalidad de la evaluación fue conocer la aplicabilidad de las recomendaciones en nuestro contexto, según las tecnologías sanitarias disponibles, los procedimientos que regularmente se realizan y la aceptabilidad por parte de la población.

4. RESULTADOS

Se hallaron 11 GPC de los últimos 10 años que estaban relacionadas al manejo farmacológico de la DMRE, de las cuales solo 4 cumplían con graduar sus recomendaciones en base a la fuerza de la evidencia (**Tabla N°2**).

1. La Guía de Práctica Clínica Nacional Finlandesa para el tratamiento y seguimiento de pacientes con DMRE húmeda (3), establece recomendaciones solo para el estadio neovascular o húmedo. Respecto a la metodología, indica la estrategia de búsqueda en las bases de datos y formula recomendaciones especificando el nivel de evidencia. Sin embargo, no establece las preguntas en formato PICO de cada intervención y recomendación. Finalmente, no reporta la participación de pacientes durante su elaboración.
2. La Guía de DMRE de la Sociedad Americana de Oftalmología (1), establece recomendaciones para todos los estadios de la enfermedad e indica que se realizaron búsquedas bibliográficas en bases de datos para basar sus recomendaciones, sin embargo, no indica las estrategias de búsqueda. Esta guía formula recomendaciones especificando el nivel de evidencia. Sin embargo, no formula las preguntas en formato PICO de cada intervención y recomendación. Finalmente, no reporta la participación de pacientes durante su elaboración.
3. La Guía de DMRE de la Sociedad Brasileña de Oftalmología (4) establece recomendaciones para todos los estadios de la enfermedad. Respecto a la metodología, indica los objetivos de la guía, las preguntas de investigación y los alcances de la misma. Sin embargo, no establece claramente la estrategia de búsqueda ni las bases de datos revisadas. Finalmente, no reporta la participación de pacientes durante su elaboración.
4. La Guía de CENETEC – México sobre el Diagnóstico y Tratamiento de DMRE (5) cubre las recomendaciones para todos los estadios de la enfermedad. Respecto a la metodología, no se evidencia la revisión de bases de datos para basar sus recomendaciones, asimismo tampoco se evidencia la construcción de alguna estrategia de búsqueda. Esta guía formula recomendaciones especificando el nivel de evidencia. Sin embargo, no indica las preguntas

en formato PICO de cada intervención y recomendación. Finalmente, no reporta la participación de pacientes durante su elaboración.

Para el proceso de evaluación de la calidad metodológica con el instrumento AGREE II se evaluaron las 4 guías antes descritas.

Tabla N°2. Guías de práctica clínica seleccionadas. Tratamiento Farmacológico de Degeneración Macular relacionado a Edad

<i>Nombre</i>	<i>Año</i>	<i>País</i>	<i>Población</i>	<i>Intervención</i>	<i>Metodología</i>
The Finnish national guideline for diagnosis, treatment and follow-up of patients with wet age-related macular degeneration	2017	Finlandia	Adultos con diagnóstico de DMRE neovascular	Tratamiento farmacológico Anti-VEGF	Revisión sistemática de evidencia clínica y epidemiológica.
Age-Related Macular Degeneration PPP - Updated 2015	2015	Estados Unidos	Adultos con diagnóstico de DMRE	Tratamiento farmacológico Anti-VEGF Tratamiento con antioxidantes y suplementos	Revisión de evidencia clínica y epidemiológica.
Age-related macular degeneration Conselho Brasileiro de Oftalmologia	2013	Brasil	Adultos con diagnóstico de DMRE	Tratamiento farmacológico Anti-VEGF Tratamiento con antioxidantes y suplementos	Revisión de la literatura y discusiones para la mejor práctica médica.
Diagnóstico y Tratamiento de Degeneración Macular	2010	México	Adultos con diagnóstico de DMRE	Tratamiento farmacológico Anti-VEGF Tratamiento con antioxidantes y suplementos	Revisión de la literatura, con reunión de expertos.

Evaluación de la calidad

Se aplicó el instrumento AGREE II para evaluar la calidad de las guías de práctica clínica. Esta evaluación fue realizada por dos evaluadores de forma independiente. Las discordancias mayores a dos puntos fueron discutidas y luego concordadas entre los dos evaluadores (**Tabla N°3**).

Tabla N° 3. Evaluación AGREE II de las guías de práctica clínica

Dominios	Finlandia 2017	Americana 2015	Brasileña 2015	Mexicana 2010
Dominio 1 - Alcance y Objetivo	100%	100%	42%	95%
Dominio 2 - Participación de los implicados	63%	70%	16%	58%
Dominio 3 - Rigor en la Elaboración	80%	60%	41%	18%
Dominio 4 - Claridad de Presentación	74%	85%	53%	63%
Dominio 5 – Aplicabilidad	63%	50%	5%	26%
Dominio 6 - Independencia editorial	42%	69%	32%	5%
Evaluación global	73%	64%	31%	25%

De esta manera, las guías que fueron seleccionadas para el presente reporte de evidencia son la “Guía de Práctica Clínica Nacional Finlandesa para el tratamiento y seguimiento de pacientes con DMRE húmeda 2017” y la “Guía de DMRE de la Sociedad Americana de Oftalmología 2015”. El grupo metodológico estuvo de acuerdo en que las otras dos guías se descarten por la baja calidad de sus recomendaciones, según el instrumento AGREE II, especialmente el tópico referido a rigor en la elaboración.

Evaluación de la aplicabilidad

Las recomendaciones expresadas en las dos guías seleccionadas con respecto al tópico del presente reporte fueron evaluadas por dos especialistas en oftalmología. La finalidad fue conocer la aplicabilidad de las recomendaciones para el contexto de los establecimientos de salud de EsSalud, de acuerdo a las tecnologías sanitarias disponibles y a los procesos de atención clínica existentes actualmente. Se realizaron modificaciones y adaptaciones según su pertinencia, con la finalidad de formular recomendaciones aplicables.

Tabla N° 4. Evaluación de las recomendaciones de guías de práctica clínica			
Recomendación original	Observación	Decisión	Recomendación final
<p>Guía de la Sociedad Americana de Oftalmología 2015: Se debe considerar la administración de suplementos de vitaminas y minerales antioxidantes según los ensayos AREDS y AREDS2 originales en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad, en estadio intermedio o avanzado.</p>	<p>A pesar de la evidencia de reducción de progresión de la enfermedad con el uso de suplementos de vitaminas y minerales, al no estar incluidos en el petitorio de Essalud, no se puede emitir una recomendación para su uso. Sin embargo, resulta necesario que en el futuro se evalúe su inclusión en el petitorio según su pertinencia.</p>	<p>No se emitió una recomendación al respecto.</p>	<p>–</p>
<p>Guía de la Sociedad Americana de Oftalmología 2015: La terapia de inyección intravítrea de agentes del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, aflibercept, bevacizumab y ranibizumab) es la forma más eficaz de manejar la DMRE neovascular y representa la primera línea de tratamiento.</p> <p>Guía nacional finlandesa 2017: El tratamiento con inyecciones intravítreas anti-VEGF se debe considerar para cada ojo con DMRE exudativa. No existen diferencias clínicamente significativas en la eficacia y la seguridad entre los diferentes ingredientes de los fármacos anti-VEGF en el tratamiento de la DMRE húmeda durante los primeros años de seguimiento. Hay significativas diferencias de costo entre los diferentes medicamentos anti-VEGF.</p>	<p>Los especialistas estuvieron de acuerdo con que el tratamiento de primera línea para DMRE es la aplicación de anti-VEGF.</p> <p>En cuanto a la elección del medicamento, el grupo de especialistas tenía conocimiento del dictamen definitivo de IETSI N° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 (6), que recomendaba el uso de bevacizumab sobre ranibizumab para DMRE. Sin embargo, no estaban seguros sobre las implicancias administrativas y legales del uso fuera de la etiqueta de bevacizumab para esta condición, por lo que se procedió a explicar el sustento normativo nacional e institucional sobre el uso seguro y eficaz de bevacizumab y su implicancia en la salud de los asegurados. En ese sentido, se decidió referir el dictamen de IETSI referido a este tema en la recomendación.</p>	<p>Se decidió formular una recomendación que considere el Dictamen definitivo de IETSI, y el consentimiento informado; así como dos esquemas terapéuticos para bevacizumab.</p>	<p>Administrar terapia de inyección intravítrea de agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) a cada ojo con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) de tipo neovascular.</p> <p>Para la elección del agente anti-VEGF, considerar el “Dictamen definitivo de evaluación de tecnología sanitaria N° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 Eficacia y seguridad de ranibizumab comparado con bevacizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) de tipo neovascular.”</p> <p>3. Con respecto al uso de bevacizumab fuera de la etiqueta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar el consentimiento informado antes de su aplicación. • Aplicar 1.25mg en 0.05mL por inyección intravítrea.

<p>Bevacizumab y ranibizumab parecen tener la misma eficacia en el mantenimiento de la agudeza visual en el tratamiento de la DMRE húmeda durante 1 a 2 años de seguimiento (B)</p> <p>No parece haber diferencias de seguridad a corto plazo clínicamente significativas entre ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento de la DMRE húmeda (B)</p>	<p>Asimismo, se resaltó la importancia de implementar consentimiento informado que propone el Dictamen de IETSI (Anexo 1).</p> <p>Teniendo en cuenta la disponibilidad de citas se consideró que el esquema usual de bevacizumab (mensual) usualmente no es factible, por lo que se decidió colocar como opción un esquema de carga mensual durante los primeros tres meses, seguido de dosis según necesidad del paciente.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Considerar el siguiente esquema: Tres dosis de carga con intervalo mensual, seguido de la aplicación del fármaco según necesidad (PRN).
<p>Guía nacional finlandesa 2017: Si no se obtiene un tratamiento adecuado con un medicamento anti-VEGF, se puede justificar el tratamiento con otro fármaco anti-VEGF (D)</p>	<p>Esta recomendación de la guía finlandesa fue basada en opinión de expertos. Para su aplicación en EsSalud, se consideró indicar que la solicitud de otros fármacos anti-VEGF debían obedecer los procedimientos de la normativa vigente.</p>	<p>Incluir la recomendación, especificando que para llevarse a cabo se debían seguir los procedimientos de la "Normativa para la autorización y uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD" N° 39-SDEPFyOT-DETS-IETSI-ESSALUD-2016.</p>	<p>Si no se obtiene un tratamiento adecuado con un medicamento anti-VEGF, se puede solicitar el tratamiento con otro fármaco anti-VEGF, según los procedimientos de la "Normativa para la autorización y uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD".</p>
<p>Guía nacional finlandesa 2017: Las inyecciones intravítreas mensuales o menos frecuentes de aflibercept (0.5-2 mg) parecen ser tan efectivas como el ranibizumab inyectado mensualmente (0.5 mg) para mantener la agudeza visual. (B) Las inyecciones intravítreas mensuales o menos frecuentes de aflibercept (0.5-2 mg) pueden ser tan seguras como el ranibizumab inyectado mensualmente (0.5 mg) en el tratamiento de la DMAM (C)</p>	<p>Debido a que aflibercept no está disponible en el petitorio de Essalud, no se puede emitir una recomendación para su uso.</p>	<p>No se emitió una recomendación al respecto.</p>	<p>-</p>

5. DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

La “Guía de Práctica Clínica Nacional Finlandesa para el tratamiento y seguimiento de pacientes con DMRE húmeda 2017” recomienda tener en cuenta que “No existen diferencias clínicamente significativas en la eficacia y la seguridad entre los diferentes fármacos anti-VEGF en el tratamiento de la DMRE húmeda durante los primeros años de seguimiento. Hay significativas diferencias de costo entre los diferentes medicamentos anti-VEGF.” Esta recomendación se basa en una revisión sistemática con metaanálisis (7) que resume 6 ECA (n=2612; 1292 pacientes en el grupo de bevacizumab y 1320 pacientes en el grupo de ranibizumab), en el cual:

- No se encontraron diferencias significativas entre bevacizumab y ranibizumab en el cambio medio de agudeza visual corregida a 1 o 2 años (diferencia de medias ponderada = -0.40; Intervalo de confianza al 95% [IC 95%] = -1.48 a 0.69)
- No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de muerte entre bevacizumab (25/1227 = 2.0%) en comparación con ranibizumab (20/1259 = 1.6%) (RR = 1.28; IC 95% = 0.72 - 2.30)
- No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de eventos arteriotrombóticos entre bevacizumab (21/1227 = 1.7%) en comparación con ranibizumab (23/1259 = 1.8%) (RR = 0.94; IC 95% = 0.52 - 1.69)
- No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de eventos trombóticos venosos entre bevacizumab (8/1073 = 0.7%) en comparación con ranibizumab (2/1096 = 0.2%) (RR = 3.06; IC 95% = 0.83 - 11.25)

De igual forma, en el contexto de EsSalud, se tiene como antecedente el “Dictamen definitivo de evaluación de tecnología sanitaria N° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 Eficacia y seguridad de ranibizumab comparado con bevacizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) de tipo neovascular”(6), el cual sustenta la salida de ranibizumab del petitorio de EsSalud en base a la evidencia científica disponible, ya que tanto ranibizumab como bevacizumab tienen una eficacia, efectividad y seguridad similar, pero el costo de ranibizumab para inyección intravítrea en el contexto peruano es aproximadamente 12 a 35 veces el costo de bevacizumab, por lo que constituye un costo de oportunidad importante para EsSalud.

6. RECOMENDACIONES

- a. Administrar terapia de inyección intravítrea de agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) a cada ojo con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) de tipo neovascular.
- b. Para la elección del agente anti-VEGF, considerar el “Dictamen definitivo de evaluación de tecnología sanitaria N° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 Eficacia y seguridad de ranibizumab comparado con bevacizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) de tipo neovascular.”
- c. Con respecto al uso de bevacizumab fuera de la etiqueta:
 - Realizar el consentimiento informado antes de su aplicación.
 - Aplicar 1.25mg en 0.05mL por inyección intravítrea.
 - Considerar el siguiente esquema: Tres dosis de carga con intervalo mensual, seguido de la aplicación del fármaco según necesidad (PRN).
- d. Si no se obtiene un tratamiento adecuado con un medicamento anti-VEGF, se puede solicitar el tratamiento con otro fármaco anti-VEGF, según los procedimientos de la “Normativa para la autorización y uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD”.

7. CONCLUSIONES

- Existen escasas guías que aborden el tratamiento farmacológico de la DMRE.
- La “Guía de práctica clínica nacional finlandesa para el tratamiento y seguimiento de pacientes con DMRE húmeda 2017” y la “Guía de DMRE de la Sociedad Americana de Oftalmología 2015” obtuvieron un puntaje aceptable en el instrumento AGREE II y tienen recomendaciones para el tratamiento farmacológico de DMRE.
- Se recogieron principalmente las recomendaciones de la “Guía de práctica clínica nacional finlandesa para el tratamiento y seguimiento de pacientes con DMRE húmeda 2017.”
- Se recomienda difundir las recomendaciones descritas para informar a los especialistas en el tratamiento farmacológico de DMRE.

8. REFERENCIAS

1. American Academy of Ophthalmology - Retina and Vitreous Panel. "Preferred Practice Pattern Guidelines. Age-Related Macular Degeneration.". San Francisco, CA.2015.
2. Campos B, Cerrate A, Montjoy E, Dulanto Gomero V, Gonzales C, Tecse A, et al. Prevalencia y causas de ceguera en Perú: encuesta nacional. 2014.
3. Tuuminen R, Uusitalo-Järvinen H, Aaltonen V, Hautala N, Kaipainen S, Laitamäki N, et al. The Finnish national guideline for diagnosis, treatment and follow-up of patients with wet age related macular degeneration. *Acta ophthalmologica*. 2017;95(A105):1-9.
4. Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Age-related macular degeneration. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(2):106-11.
5. CENETEC. Diagnóstico y Tratamiento de Degeneracion Macular. 2010.
6. IETSI ESSALUD. Eficacia y seguridad de ranibizumab comparado con bevacizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) de tipo neovascular. 2017.
7. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Retina*. 2015;35(2):187-93.

ANEXO 1



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 significativaproporción 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 anti-angiogénica y por sus riesgos / beneficios: ranibizumab (Lucentis) y el aflibercept (Eylia). 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. _____