



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 01-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
RECOMENDACIONES SOBRE LA ADMINISTRACIÓN DE
BEVACIZUMAB MEDIANTE INYECCIÓN INTRAVITREA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS.**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI.**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD.

Junio, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI- EsSalud.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI- EsSalud.
4. Akram Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI- EsSalud.
5. Javier Cáceres del Carpio – Médico Oftalmólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.
6. Fabio David Trelles Burneo – Médico Oftalmólogo, Hospital Luis Negreiros Vega, EsSalud.
7. Vanesa Luján Donofre – Médico Oftalmólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico bevacizumab.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Recomendaciones para la administración de bevacizumab mediante inyección intravítrea. Lima-Perú. 2018. Dictamen de recomendación de evaluación de tecnología sanitaria N. ° 01-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

BHR	Barrera hematoretiniana
DMRE	Degeneración macular relacionada a la edad
EMD	Edema macular diabético
GPC	Guías de Práctica Clínica
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial



CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	5
II. METODOLOGÍA.....	7
III. RESULTADOS.....	8
IV. DISCUSIÓN.....	13
V. CONCLUSIÓN.....	15
VI. RECOMENDACIONES.....	16
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19



I. INTRODUCCIÓN

El incremento en la esperanza de vida junto con la modificación de los hábitos dietéticos y niveles de actividad física han generado el incremento de enfermedades no transmisibles como la diabetes y las crónico-degenerativas (Naghavi et al.). Asimismo, estas afecciones pueden generar complicaciones específicas a nivel ocular, tales como, la degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) y el edema macular diabético (EMD) que generan gran afectación del nivel de salud de las personas (Duh, Sun, & Stitt, 2017; Ong, Crowston, Loprinzi, & Ramulu, 2018). Bajo este escenario, se espera un aumento en la demanda de servicios de salud para este tipo de patologías junto con el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento.

La DMRE es una patología donde la edad es el principal factor de riesgo y es una de las primeras causas de la pérdida gradual, indolora, bilateral y central de la visión en el adulto mayor (Jonas, Cheung, & Panda-Jonas, 2017; National Guideline, 2018). Existe una forma no exudativa y otra exudativa. En la DMRE no exudativa es la forma más común de degeneración macular, se caracteriza por la acumulación de depósitos extracelulares, denominados drusas, debajo del epitelio pigmentario retiniano que con el tiempo se agrandan, proliferan y confluyen, llegando el epitelio pigmentario a sufrir un desprendimiento delimitado y atrofia, lo que culmina en una pérdida de fotorreceptores y por consiguiente, en pérdida de la visión central (Horton, 2015). Las formas exudativas manifiestan un crecimiento anormal de vasos sanguíneos que conduce a una extravasación a nivel de la retina (Horton, 2015).

Por su parte, el EMD es la principal causa de ceguera en los pacientes diabéticos (Andonegui & Jiménez Lasanta, 2008; Duh et al., 2017). Histológicamente, en el EMD se evidencia una acumulación de líquido (edema) en la capa de Henle y la capa nuclear interna de la retina (Andonegui & Jiménez Lasanta, 2008). Este líquido proviene del compartimiento intravascular y su flujo se produce por una alteración en la barrera hematorretiniana (BHR) con aumento de la producción de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) por parte de las células de la retina que facilitarían la extravasación al medio extravascular (Andonegui & Jiménez Lasanta, 2008).

Las opciones de tratamiento para estas dos patologías incluyen agentes que actúan en forma directa sobre la retina, por lo cual, la vía de administración es la intravítrea (Meyer, Krohne, Charbel Issa, Liu, & Holz, 2016). Al respecto, los agentes denominados anti-VEGF poseen la capacidad de inhibir el VEGF y la angiogénesis, siendo bevacizumab, aflibercept y ranibizumab los más usados en la práctica oftalmológica (American Society of Retina Specialists, 2017) con el respaldo de estudios que mostraron similares resultados entre ellos en efectividad y seguridad (Semeraro et al., 2015; Solomon, Lindsley, Krzystolik, Vedula, & Hawkins, 2016). Sin embargo, un año de tratamiento con bevacizumab puede costar hasta 25,5 veces menos costo que el tratamiento con los



otros dos productos, a pesar que su uso intravítreo en DMRE y EMD es por "fuera de etiqueta" (*off-label*) (Solomon et al., 2016). Actualmente los anti-VEGF que se encuentran en el mercado peruano son bevacizumab (Avastin®)¹, ranibizumab (Lucentis®)² y aflibercept (Eylia®)³.

En el Perú, el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) aprobado mediante Resolución Ministerial N° 399-2015/MINSA, incorporó a bevacizumab 25 mg/mL para uso en enfermedades oftalmológicas asociadas al factor de crecimiento endotelial vascular (Ministerio de Salud, 2015). Así, al amparo de lo dispuesto en el PNUME y la obligatoriedad de su cumplimiento en el sector salud, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 006-IETSI-ESSALUD-2015, se incorporó en el Petitorio Farmacológico de EsSalud a bevacizumab 25 mg/mL para su uso en enfermedades oftalmológicas asociadas al factor de crecimiento endotelial vascular, que incluye entre otras, la degeneración macular relacionada a la edad (DMRE), el edema macular diabético y la oclusión venosa retiniana, por ende, de uso exclusivo por la especialidad de Oftalmología (IETSI-ESSALUD, 2015).

Debido a la presentación de bevacizumab en viales de 100 mg/4 mL, y considerando que la dosis utilizada en cada administración es de 1.25 mg (0.05 mL), se generó una propuesta de documento, donde se recogen recomendaciones sobre la administración de bevacizumab mediante inyección intravítrea.

En el presente documento se exponen recomendaciones referenciales que podrían ser tomadas en cuenta por las redes asistencias de EsSalud para elaborar sus propios protocolos de administración de bevacizumab mediante inyección intravítrea en pacientes con enfermedades de la retina, siguiendo la normatividad institucional vigente⁴.

¹ Registro Sanitario BE01068.

² Registro Sanitario BE01041.

³ Registro Sanitario BE00984.

⁴ Directiva N° 09-GCPS-ESSALUD-2016 "Normas para la Elaboración del Manual de Procedimientos Asistenciales en el Seguro Social de Salud-ESSALUD" aprobado mediante Resolución de Gerencia Central de Prestaciones de Salud N° 58-GCPS-ESSALUD-2016.

II. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de la literatura para identificar guías de práctica clínica (GPC), protocolos, consensos, recomendaciones, manuales, y libros de la especialidad de oftalmología, referentes a la administración intravítrea de bevacizumab en pacientes adultos con diagnóstico de DMRE y EMD.

Se realizó una búsqueda bibliográfica el día 16 de marzo de 2018 en las siguientes bases de datos bibliográficas, repositorios de libros electrónicos y/o recursos de información médica sintetizada: PubMed, AccessMedicine®, ClinicalKey®, e-Libro®, Harrison Principios de Medicina Interna 19e, Springer®, y UpToDate®. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual mediante el motor de búsqueda avanzada⁵ de Google y en sitios web de las principales sociedades médicas oftalmológicas estadounidenses, europeas y latinoamericanas integrantes de la *Internacional Council of Ophthalmology*⁶.

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder al objetivo del presente documento, se emplearon términos generales en inglés, español o portugués, según sea el caso, combinando los siguientes términos "intravítrea", "intravítrea" y "bevacizumab".

⁵ Búsqueda avanzada de Google: https://www.google.com/advanced_search

⁶ *Internacional Council of Ophthalmology*:
http://www.icoph.org/advancing_leadership/ophthalmologic_societies.html?page=2

III. RESULTADOS

Se seleccionaron seis documentos obtenidos en la búsqueda que corresponden a dos guías de práctica clínica, un artículo de revisión, y dos capítulos de libros relacionados con el objetivo del presente documento.

Finalmente, los resultados fueron presentados y deliberados en una reunión con un grupo de expertos en oftalmología de las diferentes Redes Asistenciales de EsSalud, para seleccionar y elaborar recomendaciones acerca de la administración intravítrea de bevacizumab, planteado en el Anexo 1.

The Royal College of Ophthalmologists (2018). Intravitreal injection therapy. Ophthalmic Service Guidance (The Royal College of Ophthalmologists, 2018).

Es una guía del Colegio Real de Oftalmólogos que tiene como objetivo el orientar sobre la realización de procedimientos con inyección intravítrea de la manera más segura posible.

La guía divide al procedimiento en tres etapas: preparación pre-inyección, administración de inyección, y manejo pos-inyección. Respecto a la primera fase, se incluyen las siguientes recomendaciones: a) considerar la aplicación de un anestésico tópico; b) la aplicación de yodo povidona al 5 % en la superficie ocular tres minutos antes de la inyección, y en caso de pacientes alérgicos al yodo se puede usar clorhexidina al 0.1 %; c) el uso de campos quirúrgicos o separadores palpebrales no es considerado esencial, pero los márgenes palpebrales deben mantenerse alejados del sitio de inyección; y d) la aplicación complementaria de un anestésico subconjuntival puede ser requerido en ojos con marcada inflamación. En cuanto a la segunda etapa, la guía enumera las siguientes recomendaciones: a) indicar al paciente que dirija la mirada al sitio contrario de punción; b) realizar el marcado del sitio de punción el cuál debe estar a 3 a 4 mm del limbo; c) evitar inyecciones a nivel del meridiano horizontal; d) en caso de que el medicamento esté precargado, se debe quitar cuidadosamente la tapa protectora y expulsar el aire contenido en la parte superior de la jeringa; e) la conjuntiva puede ser desplazada usando fórceps o con aplicador de algodón estéril para que no quede ninguna comunicación directa entre el vítreo y la superficie ocular; f) insertar la aguja de forma perpendicular a través de la esclerótica con la punta dirigida hacia el centro del globo ocular (esto evitará el contacto con el lente posterior); g) inyectar el agente terapéutico lenta y cuidadosamente, evitando el contacto entre la aguja y el borde palpebral; h) retirar la aguja con cuidado, se puede usar un aplicador con punta de algodón estéril para evitar el reflujo y estabilizar el globo ocular; i) desechar la jeringa; y finalmente, j) controlar la percepción de la luz para evaluar si la arteria retiniana central está perfundida.

Fagan XJ & Al-Qureshi S (2013). Intravitreal injections: a review of the evidence for best practice. Clin Exp Ophthalmol (Fagan & Al-Qureshi, 2013).

Es una revisión narrativa que se realizó mediante una búsqueda en PubMed y *Google Scholar* con el objetivo de presentar el nivel de evidencia en la literatura científica que sustenta las prácticas comunes de la inyección intravítrea, tales como, el lugar de realización del procedimiento, tipo de anestésico, técnicas de asepsia, comparación de algunos agentes farmacológicos comunes y el uso de antibióticos.

Respecto al lugar de realización del procedimiento, se reporta que un estudio con 1844 inyecciones no encontró diferencias en la tasa de endoftalmitis entre dos centros, uno que realizó el procedimiento ambulatoriamente sin antibióticos tópicos y el otro con el paciente hospitalizado y administración de antibióticos tópicos.

En cuando al tipo de anestésico, se menciona que existen diversas técnicas anestésicas para las inyecciones intravítreas: gotas anestésicas, compresas de lidocaína, gel de lidocaína e inyección subconjuntiva de agentes anestésicos; sin embargo, los estudios incluidos en la revisión midieron desenlaces basados en autorreporte ante la falta de consenso en el uso de algún instrumento de medición sobre desenlaces anestésicos en oftalmología.

De igual forma, no se encontraron estudios que permitan concluir que tanto la yodo povidona o la clorhexidina logran reducir las tasas de endoftalmitis luego del procedimiento.

Finalmente, se considera que la administración de antibióticos pre y pos procedimiento para prevenir la endoftalmitis no tiene suficiente evidencia o proviene de estudios observacionales retrospectivos que sugieren que no existen beneficios.

Gómez-Ulloa et al (2009). Manejo de las inyecciones intravítreas. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (Gómez-Ulla, Basauri, Arias, & Martínez-Sanz, 2009), y la primera revisión de enero 2012 (Sociedad Española de Retina y Vítreo, 2012).

Es una guía de la Sociedad Española de Retina y Vítreo que tiene como objetivo difundir entre los oftalmólogos un compendio de recomendaciones estandarizadas que faciliten la administración de inyecciones intravítreas bajo medidas de seguridad y fiabilidad.

La guía inicia sus recomendaciones considerando que se deben utilizar solo colirios estériles, tanto para la dilatación pupilar como para la anestesia tópica. Seguidamente, menciona que no existe un consenso sobre el lugar requerido para realizar el procedimiento (consultorio, tópico o quirófano), siempre y cuando se realice mediante de una técnica estéril.

Respecto al uso de anestesia tópica y reducción de flora bacteriana. Se recomienda el uso de un colirio anestésico tópico para comodidad del paciente y la lidocaína en gel no es recomendada ante la posibilidad de actuar como barrera de la yodo povidona. Asimismo, se precisa como una alternativa, la utilización de anestesia subconjuntival,



pero teniendo cuidado en el procedimiento ante la formación de una hemorragia subconjuntival. Por otro lado, se recomienda el uso de yodo povidona al 5 % y 10 % aplicada al saco conjuntival y para la limpieza externa de los párpados, respectivamente, debido a que existe evidencia en donde existió una reducción de las tasas de endoftalmitis asociadas al procedimiento.

No hay evidencia de que el uso de antibiótico tópico previo al procedimiento disminuya el riesgo de endoftalmitis; sin embargo, solo se recomienda el uso del antibiótico tópico de amplio espectro al final del procedimiento.

En la sección sobre la secuencia del procedimiento a seguir en caso de inyecciones intravítreas, se consideran los siguientes pasos: a) dilatación pupilar para la visualización del fondo de ojo; b) anestesia tópica con colirio estéril con lidocaína 2 % en ampolla estéril, o colirio de anestésico; c) aplicación de yodo povidona al 10 % para la piel de los párpados, borde palpebral y pestañas, y al 5 % para el saco conjuntival, dejándola actuar durante tres minutos; d) aplicación del blefarostato; e) medición de la distancia adecuada, desde el limbo hacia la pars plana considerando una distancia normal entre estas estructuras de 3.5 mm en ojos afáquicos o pseudofáquicos y de 4 mm en ojos fáquicos; f) indicación al paciente de como posicionar el globo ocular (paciente debe mirar hacia arriba y al lado contrario al punto de la inyección); g) localización del punto de inyección, el cual se aplica frecuentemente en el cuadrante temporal inferior y se evita las tres y nueve horas por la localización de las arterias ciliares; h) movilización de la conjuntiva en el punto a inyectar con pinza o bastoncillo de algodón; i) inserción de la aguja de forma perpendicular a través de la esclera con la punta apuntando hacia el centro del globo para evitar dañar el cristalino cuidando de no contaminar la aguja por contacto; j) inyección del producto de manera suave para evitar un efecto difusor; k) extracción suave de la aguja, para lo cual se puede utilizar un bastoncillo de algodón estéril, para prevenir el reflujo del fármaco o vítreo acuoso, y el sangrado posterior; l) administración de un colirio de antibiótico de amplio espectro, dos gotas tras la aplicación de la infiltración y durante unos días después del procedimiento; y, m) exploración de la percepción luminosa y visión de objetos, o de requerirse un examen de retina con oftalmoscopio indirecto o con lámpara de hendidura y lente de no contacto.

Asimismo, se brindan algunas pautas posoperatorias, mencionando que no existen estudios que comparen diferentes estrategias de seguimiento después del procedimiento. Algunas de estas pautas incluyen: a) medición de la presión intraocular en los 30 minutos posteriores a la inyección (preferiblemente con tonómetro de no contacto); b) el uso de antibiótico tópico de amplio espectro durante los días posteriores al procedimiento; c) no es necesario cubrir el ojo; d) alta al cabo de pocos minutos del procedimiento; y e) entregar por escrito los síntomas y signos de alarma.



Shultz RW & Bakri SJ (2013). Intravitreal Injections and Medication Implants. Ophthalmology, 4th Edition (Shultz & Bakri, 2013).

Es un capítulo de un libro de Oftalmología que desarrolla unas recomendaciones acerca de la técnica para inyecciones intravitreas. Al respecto, se divide el procedimiento en tres etapas: pre-inyección, inyección, y pos-inyección.

Las recomendaciones para la etapa de pre-inyección consideran la realización de un examen ocular externo, agudeza visual y control de la presión intraocular; llenar el formulario de consentimiento informado; anestesia sea por vía tópica o subconjuntival; y finalmente, la aplicación de yodo povidona al 10 % en párpados y pestañas, y al 5 % en superficie ocular.

La segunda etapa de aplicación de la inyección incluye la verificación del paciente, ojo a intervenir y medicación a usar; uso de guantes quirúrgicos o de examen; colocación de separador palpebral; aplicación de yodo povidona al 5 % en el sitio de inyección; uso de un calibrador para medir 3.5 a 4 mm posterior al limbo en el cuadrante preferido de inyección; punción con aguja de pequeño calibre (no mayor de 27 gauge) a través de la conjuntiva o esclerótica (perpendicular a la superficie o "tunelizada"); inyección lenta y constante de medicamento; contacto con torunda de algodón en el sitio de punción para evitar el reflujo; finalizando con la remoción del separador palpebral.

En la etapa de post-inyección, se recomienda la irrigación de la superficie ocular y periocular con cloruro de sodio; verificación de la perfusión de la arteria central de la retina; verificación de la presión intraocular; ungüento antibiótico tópico y/o gotas al final del procedimiento; y brindar recomendación de cuidado posterior al alta.

Heimann H (2007). Intravitreal Injections: Techniques and Sequelae. Chapter 5. Essentials in Ophthalmology (Heimann, 2007).

Es un capítulo de un libro de Oftalmología; en el punto 5.3 explica la técnica quirúrgica de la inyección intravítrea. Al respecto, se precisa que diversos aspectos del procedimiento no están basados en evidencia y divide al procedimiento en tres etapas: evaluación preoperatoria y preparación; inyección; y, evaluación posoperatoria.

Dentro de la primera etapa se considera que la administración de antibióticos tópicos preoperatorios es un punto de debate por la inducción de resistencia antibiótica. Asimismo, no se obtienen ventajas cuando se administra antibióticos tópicos sobre la desinfección con yodo povidona, por lo cual, en las GPC el uso de antibióticos preoperatorios es opcional. Al considerar el lugar del procedimiento, se menciona que en EE.UU., la gran mayoría de inyecciones son realizadas de forma ambulatoria comparado con Alemania o Reino Unido, en donde las inyecciones se aplican en centros quirúrgicos o en ambientes exclusivos de forma ambulatoria. Respecto a la preparación del ojo y anexos, se señala que el estándar de desinfección preoperatoria es con yodo povidona al 5 % y al 10 % en zonas de piel.



En la segunda etapa, la aguja recomendada es aquella entre 27 y 30 *gauge*, sin estar a favor de traccionar la conjuntiva o ingresar directamente. Al ingresar, se debe avanzar 6-7 mm hacia el centro del globo ocular, verificar la localización de la aguja mediante oftalmoscopia indirecta, ir administrando el medicamento de manera lente, y finalmente, retirar la aguja con un movimiento con aplicador de algodón.

Para la tercera etapa se recomienda que después de la inyección se realice un examen de fondo de ojo y medición de la presión intraocular dentro de los 60 minutos del posoperatorio.



IV. DISCUSIÓN

El presente documento recoge información recabada de GPC de organizaciones internacionales y en la literatura especializada en Oftalmología respecto a recomendaciones para la administración de la inyección intravítrea de bevacizumab. En tal sentido, se identificaron seis documentos, de los cuales dos corresponden a guías de práctica clínica, dos a libros de la especialidad, y una revisión narrativa que permiten dar respuesta al objetivo del presente documento.

Así, teniendo en consideración que bevacizumab está incluido dentro del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y por ello aprobado en EsSalud para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas al factor de crecimiento endotelial vascular, es menester proporcionar información técnica que ayude a las redes asistenciales de EsSalud a nivel nacional a elaborar sus protocolos de administración de este medicamento tomando en cuenta sus contextos específicos, según se establece en la normativa institucional vigente. En tal sentido, el presente documento brinda recomendaciones basadas en la evidencia sobre la aplicación de bevacizumab por inyección intravítrea. Es de notar que, aunque la literatura incluida y revisada menciona la falta de evidencia que permita llegar a identificar un procedimiento efectivo y seguro, los documentos incluidos en su mayor parte coinciden en sus recomendaciones originadas en consenso o juicio de expertos (The Royal College of Ophthalmologists, 2018).

Existe consenso respecto a dividir al procedimiento de inyección intravítrea en tres etapas, una pre-inyección, una de inyección y otra post-inyección. Dentro de la etapa de pre-inyección se brindan recomendaciones generales a todo procedimiento quirúrgico como la firma de un consentimiento informado o medidas para una cirugía segura. Cabe precisar que, bevacizumab es un medicamento que se administra para una indicación por fuera de etiqueta, por lo tanto, fue necesario el diseño de un consentimiento informado específico para los pacientes que usarán la tecnología en EsSalud, que oriente claramente: las indicaciones, limitaciones, administración, alternativas, complicaciones de la medicación e inyección y las responsabilidades del paciente ante el procedimiento. Por lo tanto, en la institución se estaría cumpliendo con las recomendaciones internacionales de la etapa de pre-inyección.

Respecto a la etapa de inyección, se incluyeron los pasos reportados y recomendados que fueron hallados en la búsqueda bibliográfica. Así, se puede apreciar algunos pasos en común al momento de realizar inyecciones intravítreas. En el caso del sitio de realización de la administración, existe consenso respecto a que este puede ser realizado, tanto en sala de operaciones como en tópico de procedimientos que reúnan características de esterilidad, asepsia y antisepsia. Asimismo, se recomienda la aplicación a nivel conjuntiva y en piel de orbita de yodo povidona al 5 % y 10 %, respectivamente, con la finalidad de reducir las tasas de endoftalmitis. No se recomienda la administración y/o aplicación de antibiótico profilaxis por la posible interferencia con

los anestésicos usados en el procedimiento. Otras recomendaciones propias de la técnica están descritas en el Anexo 1.

Se debe tener en cuenta que la administración de bevacizumab intravítreo implica algunos riesgos que se derivan mayormente del procedimiento (esto es, no relacionadas al medicamento *per se*), entre los que destaca la infección intraocular (endoftalmitis), elevación transitoria de la presión intraocular, catarata traumática, sangrado y desprendimiento de retina (menos frecuente). Por otro lado, existen los riesgos propios del medicamento (por ejemplo, reacciones alérgicas). En ese sentido, considerar las recomendaciones establecidas en el Anexo 1 permitirá que la administración intravítrea de bevacizumab, se realice tomando en cuenta una serie de medidas necesarias, en términos de cuándo y qué pasos seguir, lo que según la valoración de los especialistas permitirá reducir la variabilidad y las posibles complicaciones que puedan surgir como parte de la administración intravítrea.

En resumen, a la fecha los documentos de la literatura científica internacional basan sus recomendaciones para el procedimiento inyección intravítrea de bevacizumab en consensos y opinión de expertos. Por este motivo y con la literatura revisada sobre este procedimiento, se convocó a especialistas de EsSalud en el campo de la oftalmología para que emitieran sus opiniones con respecto a qué recomendaciones seguir con respecto a la administración intravítrea de bevacizumab; en base a la experiencia clínica que ellos tienen en la institución y la evaluación de los resultados de la búsqueda bibliográfica. Así, se consensuó una serie de recomendaciones que están esquematizadas en el Anexo 1 de este documento, las cuales están alineadas con la literatura encontrada y que quedan a disposición de las unidades prestadoras de servicios de salud de las redes asistenciales a nivel nacional en EsSalud para que puedan ser tomadas en cuenta cuando elaboren sus propios documentos y protocolos específicos y contextualizados a su realidad local, siguiendo lo especificado en la normativa vigente respecto a la elaboración de manuales de procedimientos asistenciales.



V. CONCLUSIÓN

El presente documento expone recomendaciones sustentadas en la revisión de literatura científica acerca de la administración de bevacizumab mediante inyección intravítrea. La literatura encontrada coincide en separar el procedimiento en tres periodos o etapas: pre-inyección, inyección y post-inyección; considerando medidas generales para la etapa pre-inyección o post-inyección, y recomendaciones específicas para la inyección intravítrea.

Los resultados del presente documento de revisión han sido complementados junto con un grupo de expertos en oftalmología para que en base a su experiencia clínica y los hallazgos de la literatura revisada se elaboren una serie de recomendaciones acerca de la administración de las inyecciones intravítreas de bevacizumab que se describen en el Anexo 1.

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI, toma esto como una oportunidad importante para generar recomendaciones acerca de la administración de bevacizumab mediante inyección intravítrea que realizan los médicos especialistas en EsSalud; lo que podría ser tomado en cuenta en la generación de los propios documentos y protocolos de las unidades prestadoras de salud de las redes asistenciales a nivel nacional y así ayudar a disminuir la variabilidad clínica y a mejorar los resultados en salud de nuestra población asegurada, de acuerdo a la normatividad vigente.



VI. RECOMENDACIONES

Se pone a disposición del área responsable de normar las prestaciones de salud en la institución, el presente documento de recomendaciones, para que considere la pertinencia de implementarlo a nivel institucional.



Cabe recordar, que los procedimientos médicos, deben ser aprobados por la máxima autoridad de cada establecimiento de salud, según lo establecido en la Directiva N° 09-GCPS-ESSALUD-2016 "Normas para la Elaboración del Manual de Procedimientos Asistenciales en el Seguro Social de Salud-ESSALUD" aprobado mediante Resolución de Gerencia Central de Prestaciones de Salud N° 58-GCPS-ESSALUD-2016.



ANEXO 1. RECOMENDACIONES REFERENCIALES SOBRE LA ADMINISTRACIÓN DE BEVACIZUMAB MEDIANTE INYECCIÓN INTRAVITREA

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	<ul style="list-style-type: none"> - 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*: <ol style="list-style-type: none"> 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 plana</i> mediante compás oftalmológico estéril en el cuadrante temporal superior o inferior, según criterio del oftalmólogo responsable del procedimiento.



	<ol style="list-style-type: none"> 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 gauge) de forma perpendicular a la esclera. 7) Administración lenta y constante de bevacizumab. 8) Extracción suave de la aguja con presión en el sitio de punción mediante hisopo o aplicador estéril. 9) Irrigación de la superficie ocular con solución salina. 10) Administración de dos gotas de moxifloxacino al 0.5 %. 11) Retiro del blefaróstato o separador palpebral estéril. 12) Exploración de la percepción luminosa y visión de objetos del ojo tratado. 13) Oclusión con parche ocular por dos a cuatro horas.
<p>Recomendaciones específicas pos-inyección</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Society of Retina Specialists. (2017). Global Trends in Retina Survey, 2017 Retrieved from <https://www.asrs.org/content/documents/2017-asrs-global-trends-in-retina-survey-results.pdf>



Andonegui, J., & Jiménez Lasanta, L. (2008). Edema macular diabético. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 31, 35-44.

Duh, E. J., Sun, J. K., & Stitt, A. W. (2017). Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*, 2(14). doi:10.1172/jci.insight.93751

Fagan, X. J., & Al-Qureshi, S. (2013). Intravitreal injections: a review of the evidence for best practice. *Clin Exp Ophthalmol*, 41(5), 500-507. doi:10.1111/ceo.12026

Gómez-Ulla, F., Basauri, E., Arias, L., & Martínez-Sanz, F. (2009). Manejo de las inyecciones intravítreas. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 84(8), 377-388.

Heimann, H. (2007). Intravitreal Injections: Techniques and Sequelae. In F. G. Holz & R. F. Spaide (Eds.), *Medical Retina* (pp. 67-87). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Horton, J. C. (2015). Disorders of the Eye. In D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. L. Jameson, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education.

IETSI-ESSALUD. (2015). Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 006-IETSI-ESSALUD-2015 - Incluir en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD, 64 productos farmacéuticos que están incluidos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales aprobado por Resolución Ministerial N° 399-2015/MINSA. Retrieved from http://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/normas/Resolucion_06_IETSI_ESSALUD_2015_inclusion_productos_farmaceuticos_petitorio.pdf

IETSI-ESSALUD. (2016). Protocolo de preparación de bevacizumab para uso Oftalmológico Carta N° 1509-IETSI-ESSALUD-2016. Retrieved from <http://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/directivas/CC174-IETSI-ESSALUD-2016-REDES-DIFUSION-DE-PROTOCOLO.pdf>

Jonas, J. B., Cheung, C. M. G., & Panda-Jonas, S. (2017). Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 6(6), 493-497. doi:10.22608/apo.2017251

Meyer, C. H., Krohne, T. U., Charbel Issa, P., Liu, Z., & Holz, F. G. (2016). Routes for Drug Delivery to the Eye and Retina: Intravitreal Injections. *Dev Ophthalmol*, 55, 63-70. doi:10.1159/000431143

Ministerio de Salud. (2015). Resolución Ministerial No 399-2015/MINSA - Aprueban el Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud. Retrieved from http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2015/RM_399-2015.pdf

Naghavi, M., Abajobir, A. A., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., Abera, S. F., . . . Murray, C. J. L. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1151-1210. doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9

National Guideline, A. (2018). National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines Age-related macular degeneration: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), National Institute for Health and Care Excellence 2018.

Ong, S. R., Crowston, J. G., Loprinzi, P. D., & Ramulu, P. Y. (2018). Physical activity, visual impairment, and eye disease. *Eye (Lond)*. doi:10.1038/s41433-018-0081-8

Semeraro, F., Morescalchi, F., Duse, S., Gambicorti, E., Cancarini, A., & Costagliola, C. (2015). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Anti-VEGF Drugs After Intravitreal Injection. *Curr Drug Metab*, 16(7), 572-584.

Shultz, R. W., & Bakri, S. J. (2013). Intravitreal Injections and Medication Implants D. J. Yanoff M (Ed.) *Ophthalmology*

Sociedad Española de Retina y Vítreo. (2012). Manejo de las inyecciones intravítreas Guías de Práctica Clínica de la SERV. Retrieved from https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia_SERV_02_primeraRevision.pdf

Solomon, S. D., Lindsley, K. B., Krzystolik, M. G., Vedula, S. S., & Hawkins, B. S. (2016). Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. *Ophthalmology*, 123(1), 70-77.e71. doi:10.1016/j.ophtha.2015.09.002

The Royal College of Ophthalmologists. (2018). Intravitreal injection therapy Ophthalmic Service Guidance. Retrieved from <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2018/02/Intravitreal-Injection-Therapy.pdf>

