



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA
EDAD**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N°22

2019

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidente Ejecutivo, 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
- Cañote Flores, Renzo. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Luján Donayre, Vanessa Cinthia. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Izarra Bejarano, Bertha Yesenia. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Trelles Burneo, Fabio Darvi. Hospital II Lima Norte Callao “Luis Negreiros Vega”, EsSalud.
- Cajo Castañeda, Jesús Manuel. Hospital III Suárez Angamos, EsSalud.
- Pacheco Barrios, Kevin Arturo. IETSI, EsSalud
- Montes Alvis, José Manuel. IETSI, EsSalud
- Timaná Ruiz, Raúl Alonso. IETSI, EsSalud

Revisor Clínico

Dra. Salvador Salvador, Fiorella. Médica Oftalmóloga.

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

Dr. Arias Gómez, Alejandro. Médico Oftalmólogo.

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

Revisor Metodológico

Dr. Taype Rondán, Álvaro Renzo. Médico Epidemiólogo.

Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI – ESSALUD.

Revisor Externo

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

Financiamiento

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

Citación

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

Agradecimientos

Grández Urbina, José Antonio

Pichardo Rodríguez, Rafael Martín

Carrera Acosta, Lourdes del Rocío

Mancilla Caceres, Karla

Datos de contacto

Timaná Ruiz, Raúl Alonso

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

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas	7
II.	Flujogramas del manejo	10
III.	Generalidades	11
	a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	11
	b. Siglas y acrónimos	12
	c. Finalidad, objetivos y población de la GPC	13
	d. Usuarios y ámbito de la GPC	13
IV.	Métodos	13
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica	13
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	14
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces ...	15
	d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO	15
	i. Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC:	16
	ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:	18
	iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:	19
	e. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.	20
	i. Evaluación de riesgo de sesgo	20
	ii. Evaluación de la calidad de la evidencia	20
	f. Formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas.	21
	g. Validación de la Guía de Práctica Clínica.	22
	h. Revisión externa	23
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	24
	a. Diagnóstico	24
	Pregunta 1: En personas mayores de 50 años, ¿cómo se debería diagnosticar y clasificar la DMRE?	24
	b. Intervenciones Preventivas	32
	Pregunta 2: En personas con DMRE, ¿qué intervenciones deben usarse para prevenir la progresión de la enfermedad?	32
	c. Tratamiento de Elección	37
	Pregunta 3: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar antiangiogénicos para el tratamiento de la enfermedad?	37
	d. Tratamiento Adyuvante	45
	Pregunta 4: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar la terapia fotodinámica como tratamiento adyuvante?	45
	Pregunta 5: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar corticoides intravítreos como tratamiento adyuvante?	49

e. Seguimiento	53
Pregunta 6: En personas con DMRE, ¿cuál es la mejor estrategia de seguimiento de la enfermedad?	53
VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica	61
VII. Plan de evaluación y monitoreo de la guía de práctica clínica	61
VIII. Referencias.....	62
IX. Anexos.....	65
Anexo A	65
Anexo B	68
Anexo C	71

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA

DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD

VERSIÓN EN EXTENSO

I. Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Diagnóstico		
Pregunta 1: En personas mayores de 50 años, ¿cómo se debería diagnosticar y clasificar la DMRE?		
1.1. En personas mayores de 50 años, la evaluación oftalmológica debe ser parte de la evaluación médica periódica, incluso en asintomáticos.	BPC	
1.2. En personas mayores de 50 años, se sospechará de DMRE cuando el paciente refiera disminución aguda de la agudeza visual, presencia de escotoma central (mancha oscura en el campo visual central) y/o metamorfopsia (líneas rectas de apariencia ondulante).	BPC	
1.3. En personas mayores de 50 años con sospecha de DMRE, recomendamos realizar examen de fondo de ojo con dilatación pupilar (sea con lámpara de hendidura o por oftalmoscopia indirecta) como prueba diagnóstica confirmatoria.	Recomendación fuerte a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
1.4. La DMRE puede clasificarse como exudativa (también conocida como húmeda o con neovascularización coroidea) o no exudativa (también conocida como seca o atrófica)	BPC	
1.5. En personas con DMRE, se sospecha de DMRE exudativa (neovascularización coroidea) cuando el paciente presenta alguno de los siguientes hallazgos en el fondo de ojo: hemorragia subretiniana, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR), presencia de fluido intraretinal o subretinal, fibrosis subretiniana.	BPC	
1.6. En personas con sospecha de DMRE exudativa (neovascularización coroidea), recomendamos realizar tomografía de coherencia óptica (OCT) como prueba diagnóstica confirmatoria.	Recomendación fuerte a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
1.7. En personas con DMRE con OCT no concluyente y que presenten pérdida de la agudeza visual o una nueva metamorfopsia no explicada por la evaluación oftalmológica, indicar angiofluoresceinografía retinal (AFG).	BPC	
Intervenciones Preventivas		
Pregunta 2: En personas con DMRE, ¿qué intervenciones deben usarse para prevenir la progresión de la enfermedad?		
2.1. En personas con DMRE, indicar abandono del tabaco.	BPC	
2.2. En personas con DMRE, indicar una dieta balanceada, rica en zeaxantina y luteína, presentes en general en frutas y verduras, pero con una mayor concentración en las espinacas, el brócoli y la yema de huevo. Además, indicar	BPC	

dieta rica en pescado de carne oscura y frutos secos (nueces, almendras), debido a su alto contenido en omega 3.		
2.3. En personas con DMRE, con la evidencia actual no se puede emitir una recomendación sobre el uso de suplementos multivitamínicos, minerales y antioxidantes para disminuir la progresión de la enfermedad.	BPC	
Tratamiento de Elección		
Pregunta 3: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar antiangiogénicos para el tratamiento de la enfermedad?		
3.1. En personas con DMRE exudativa, recomendamos utilizar antiangiogénicos intravítreos.	Recomendación fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
3.2. En personas con DMRE exudativa, el bevacizumab intravítreo es el tratamiento de primera línea.	Dictamen Definitivo de Evaluación de Tecnología Sanitaria	
3.3. Iniciar el tratamiento con bevacizumab intravítreo en personas con DMRE exudativa con pérdida de la agudeza visual aguda o subaguda y que no tengan daño estructural permanente de la fovea (atrofia o cicatriz fibrosa).	BPC	
3.4. Con respecto al uso de bevacizumab fuera de la etiqueta: <ul style="list-style-type: none"> • Realizar el consentimiento informado antes de su aplicación. • Aplicar 1.25 mg en 0.05 ml por inyección intravítrea. • Considerar usar el esquema: Tres dosis de carga con intervalo mensual, seguido de la aplicación del fármaco según necesidad (PRN) a criterio del médico tratante. • Seguir el protocolo de preparación y administración elaborado por IETSI EsSalud. 	BPC	
3.5. En personas con DMRE exudativa con atrofia o cicatriz fibrosa, considerar el tratamiento con bevacizumab intravítreo solo si se espera un beneficio en la función visual general de la persona (si el ojo afectado es el de mejor agudeza visual).	BPC	
Tratamiento Adyuvante		
Pregunta 4: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar la terapia fotodinámica como tratamiento adyuvante?		
4.1. En personas con DMRE exudativa, recomendamos no utilizar terapia fotodinámica como tratamiento adyuvante, para el manejo de la enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
Pregunta 5: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar corticoides intravítreos como tratamiento adyuvante?		
5.1. En personas con DMRE exudativa, recomendamos no utilizar corticoides intravítreos como tratamiento adyuvante, para el manejo de la enfermedad.	Recomendación fuerte en contra	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
Seguimiento		
Pregunta 6: En personas con DMRE, ¿cuál es la mejor estrategia de seguimiento de la enfermedad?		
6.1. En personas con DMRE, aconsejar que acuda lo antes posible a su establecimiento de salud para evaluación oftalmológica si presenta alguno de los siguientes signos de alarma en el ojo afectado o contralateral: <ul style="list-style-type: none"> • Disminución aguda de la agudeza visual • Nueva metamorfopsia • Nuevo escotoma central 	BPC	
6.2. En personas con DMRE no exudativa, recomendamos indicar la realización de automonitoreo para la detección de progresión de síntomas.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
6.3. Este automonitoreo debe realizarse al menos una vez al mes con la cartilla de Amsler o mediante la identificación de la	BPC	

distorsión de los bordes rectos de objetos con los que están familiarizados (Amsler ambiental), evaluando cada ojo por separado, con corrección (lentes de contacto o anteojos) en caso corresponda, en un entorno adecuadamente iluminado.		
6.4. En personas con DMRE no exudativa que no puedan realizar el automonitoreo de su visión, instruir a los familiares o cuidadores sobre cómo realizar dicho monitoreo de la visión.	BPC	
6.5. En personas con DMRE no exudativa, el intervalo de seguimiento será entre 6 a 12 meses, dependiendo de los hallazgos clínicos y según criterio del médico tratante.	BPC	
6.6. En personas con DMRE exudativa en tratamiento, recomendamos realizar seguimientos que incluyan la evaluación de la agudeza visual y la OCT.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
6.7. En personas con DMRE exudativa, el intervalo de seguimiento dependerá de los hallazgos clínicos y según criterio del médico tratante.	BPC	

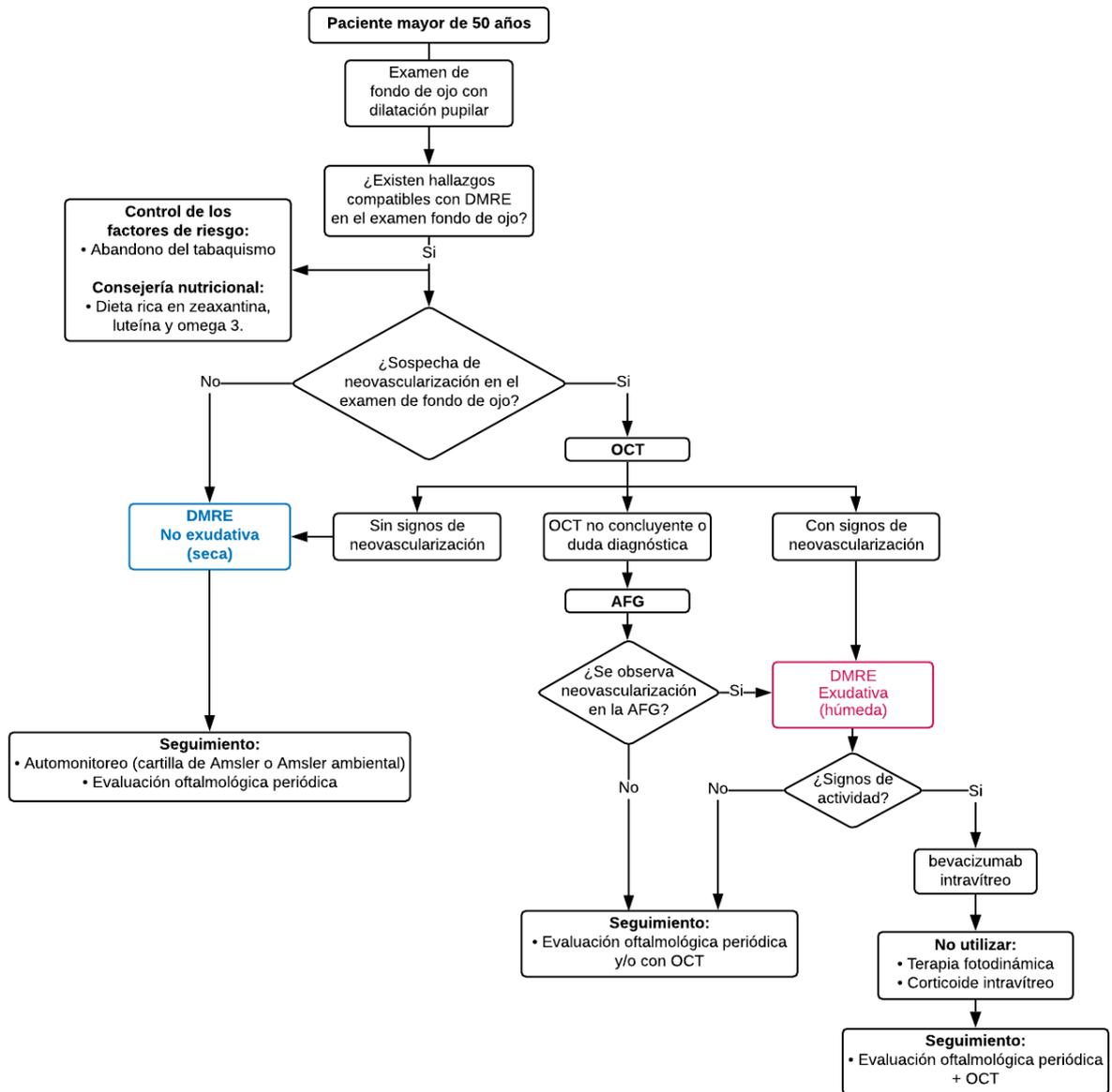
* Recomendación (R) o punto de buena práctica clínica (BPC)

** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC

DMRE: Degeneración macular relacionada a la edad; **DMRE** atrófica o seca; **DMRE** exudativa o húmeda; **OCT:** Tomografía de coherencia óptica; **AFG:** Angiofluoresceinografía retinal; **anti-VEGF:** Inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular.

II. Flujogramas del manejo

Flujograma del Diagnóstico y Tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada a la Edad



NOTA: No se emitieron recomendaciones para pacientes con DMRE exudativa refractaria a tratamiento con antiangiogénicos (anti-VEGF)

DMRE: Degeneración macular relacionada a la edad

OCT: Tomografía por coherencia óptica

AFG: Angiofluoresceinografía retinal

anti-VEGF: Inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular

III. Generalidades

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

La degeneración macular relacionada a la edad (DMRE, en inglés AMD) es una importante causa de disminución de agudeza visual y ceguera irreversible en pacientes de edad avanzada (típicamente mayores de 50 años) (1). De etiología multifactorial aún poco clara, es una enfermedad degenerativa que afecta la mácula y resulta primariamente en pérdida de la visión central.

Existe mayor información sobre la epidemiología de DMRE en países desarrollados: en EE.UU. se ha estimado que 1.75 millones de personas mayores de 40 años presentan signos de DMRE (DMRE neovascular o atrofia geográfica) en un ojo; y 7.3 millones de personas presentan signos de enfermedad de alto riesgo en uno o ambos ojos (2). Un metaanálisis encontró mayor prevalencia de DMRE temprana (11.2%) y a cualquier edad (12.3%) en población de etnicidad europea a comparación de otras etnias; siendo mayor el diagnóstico de DMRE en las regiones de Europa (18.3%) y Norteamérica (14.3%)(3). Hay menos información de DMRE en países en vías de desarrollo: el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2010 estima 3.2 millones con ceguera, y 26.6 con limitaciones visuales; el 1% se atribuye a DMRE, retinopatía diabética y otros, sin embargo, el 18% no tiene causa identificada(4). Esta aparente baja prevalencia puede estar relacionada a la poca disponibilidad de evaluaciones para confirmar la enfermedad (tomografía de coherencia óptica, angiografía, etc.), por lo que en Latinoamérica y el Caribe la evaluación de DMRE es limitada, y subreportada (5).

Una revisión de 15 estudios en países de América Latina evaluó la prevalencia y causas de visión funcional limitada (FLV) en pacientes de 50 años o más; en promedio 1.6% de la población tuvo FLV, y en 26% de ellos la principal causa fue clasificada como DMRE (6). En Sao Paulo, se reportó que, en mayores de 50 años, la prevalencia fue 16.4% de ceguera por DMRE (7). En una muestra representativa de la población peruana, un estudio sobre ceguera reportó que 11.5% de casos eran causados por DMRE (8). Otros estudios han evaluado poblaciones específicas con resultados heterogéneos, reportándose 3.1% en localidades cubanas (9), y 24.1% en una población peruana de pacientes en hemodiálisis (10).

El diagnóstico y tratamiento adecuado de los casos de DMRE reduciría las complicaciones y discapacidad generadas por esta condición. Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) con la finalidad de establecer lineamientos basados en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de la presente condición clínica.

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

b. Siglas y acrónimos

- **Bases de datos y buscadores:**
 - **CENTRAL:** The Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - **PUBMED:** Public Library of Medicine

- **Términos estadísticos**
 - **DE:** Desviación estándar
 - **HR:** Hazard ratio
 - **OR:** Odds ratio
 - **RR:** Riesgo relativo
 - **MD:** Diferencia de medias
 - **SMD:** Standardized mean difference
 - **WMD:** Weighted mean difference
 - **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
 - **RV:** razón de verosimilitud
 - **DMCI:** Diferencia mínima clínicamente importante

- **Tipos de estudios:**
 - **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
 - **OBS:** Estudio observacional
 - **RS:** Revisión sistemática

- **Términos clínicos:**
 - **DMRE:** Degeneración macular relacionada a la edad
 - **OCT:** Tomografía de coherencia óptica
 - **AFG:** Angiofluoresceinografía retinal
 - **PCV:** Vasculopatía coroidea polipoidea
 - **RAP:** Proliferación angiomasiosa retinal
 - **AV:** Agudeza visual
 - **MAVC:** Mejor agudeza visual corregida

- **Instituciones:**
 - **AAO:** American Academy of Ophthalmology
 - **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence
 - **EsSalud:** Seguro Social de Salud del Perú

- **Otros:**
 - **AGREE:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
 - **AMSTAR:** A Measurement Tool to Assess systematic Reviews
 - **GPC:** Guía de Práctica Clínica
 - **GEG:** Grupo Elaborador de la GPC
 - **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
 - **IETSI:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
 - **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Outcome

c. Finalidad, objetivos y población de la GPC

- **Finalidad de la GPC:**
 - Contribuir a reducir la morbilidad, las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con DMRE.
- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones basadas en evidencia para el adecuado diagnóstico y tratamiento de los pacientes con DMRE.
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Pacientes mayores de 50 años con sospecha de degeneración macular relacionada a la edad (DMRE).
 - No se incluyen pacientes con: Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP) y Vasculopatía Coroidea Polipoidea (VCP).

d. Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con DMRE.
 - Las recomendaciones serán aplicadas por oftalmólogos, retinólogos, médicos residentes de oftalmología, médicos gestores, enfermeros y químicos farmacéuticos, en todos los niveles de atención de EsSalud. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios de oftalmología o unidades de retina, en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

IV. Métodos

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

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en DMRE. El GEG se conformó con fecha 30 de abril del 2018 mediante Resolución de IETSI N° 34–IETSI-ESSALUD-2018. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica:

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/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 (GEG)

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

Nombre	Institución	Rol	Funciones
Cañote Flores, Renzo	Oftalmólogo retinólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico	aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Luján Donayre, Vanesa Cinthia	Oftalmóloga retinóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Experto Clínico	
Izarra Bejarano, Bertha Yesenia	Oftalmóloga retinóloga, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Experto Clínico	
Trelles Burneo, Fabio Darvi	Oftalmólogo, Norte Callao “Luis Negreiros Vega”, EsSalud.	Experto Clínico	
Cajo Castañeda, Jesús Manuel	Oftalmólogo, Hospital III Suárez Angamos, EsSalud.	Experto Clínico	
Pacheco Barrios, Kevin Arturo	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.
Montes Alvis, José Manuel			
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.

El Dr. Renzo Cañote laboró en EsSalud hasta la etapa de discusión de la evidencia y validación con expertos, después el mencionado médico pasó a laborar a IPRESS Oftalmosalud.

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés:

- 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 mayores de 50 años, ¿cómo se debería diagnosticar y clasificar la DMRE?
Intervenciones Preventivas	Pregunta 2: En personas con DMRE, ¿qué intervenciones deben usarse para prevenir la progresión de la enfermedad?
Tratamiento de Elección	Pregunta 3: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar antiangiogénicos para el tratamiento de la enfermedad?
Tratamiento Adyuvante	Pregunta 4: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar la terapia fotodinámica como tratamiento adyuvante?
	Pregunta 5: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar corticoides intravítreos como tratamiento adyuvante?
Seguimiento	Pregunta 6: En personas con DMRE, ¿cuál es la mejor estrategia de seguimiento de la enfermedad?

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.

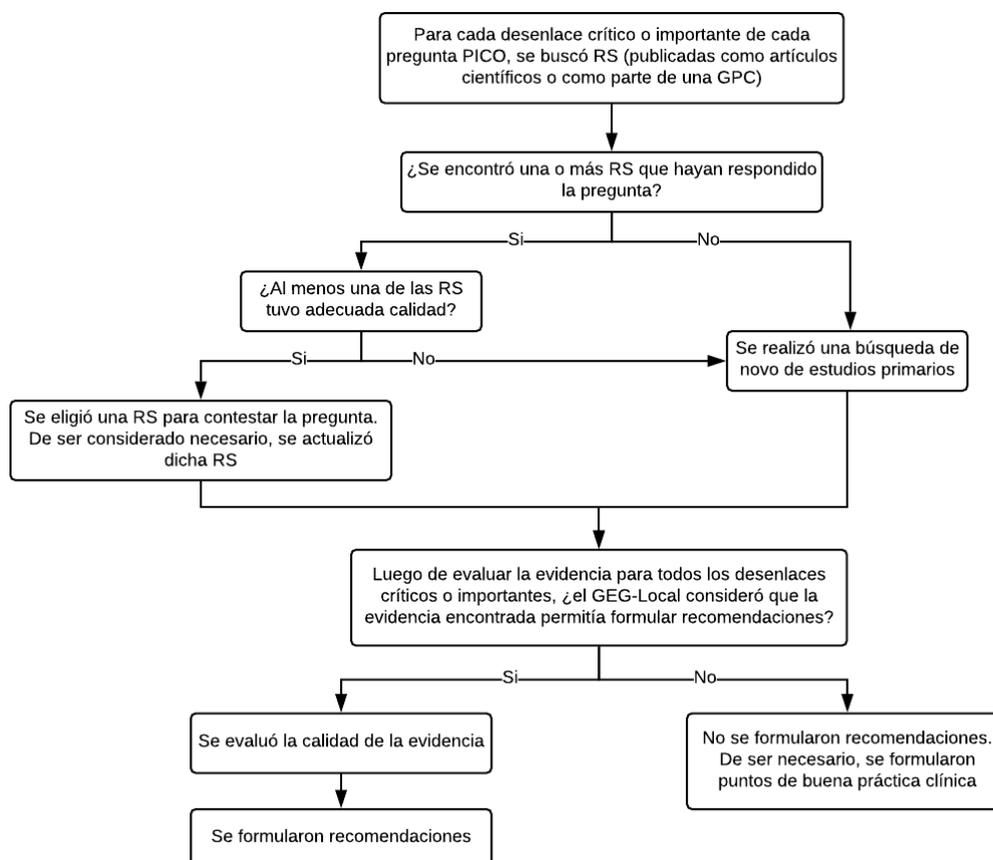
d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

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 buenas prácticas clínicas



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 (ver **Tabla N° 3**). 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
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Guideline - Age-related macular degeneration: diagnosis and management.	UK	2018	Sí
Finnish National Health Institute	The Finnish national guideline for diagnosis, treatment and follow-up of patients with wet age-related macular degeneration.	Finlandia	2017	Sí
American Academy of Ophthalmology (AAO)	Retina and Vitreous Panel. "Preferred Practice Pattern Guidelines. Age-Related Macular Degeneration.	USA	2015	Sí

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreertrust.org/agree-ii/>) (11). 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 (12). 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

Ítems	GPC NICE 2018	GPC Finlandia 2017	GPC AAO 2016
1. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	97.2%	66.7%	66.7%
2. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	71.4%	44.4%	44.4%
3. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	80.2%	61.5%	61.5%

Ítems	GPC NICE 2018	GPC Finlandia 2017	GPC AAO 2016
4. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	100.0%	90.1%	86.1%
5. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	75.0%	66.7%	58.3%
6. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	100.0%	58.3%	58.3%
7. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	83.3%	66.7%	61.7%
8. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	82.3%	61.7%	61.7%
Total	75.1%	66.5%	60.2%

GPC NICE 2018: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guideline - Age-related macular degeneration: diagnosis and management. 2018 (13).

GPC Finlandia 2017: The Finnish national guideline for diagnosis, treatment and follow-up of patients with wet age-related macular degeneration. 2017 (14)

GPC AAO 2015: American Academy of Ophthalmology - Retina and Vitreous Panel. "Preferred Practice Pattern Guidelines. Age-Related Macular Degeneration.". San Francisco, CA. 2015. (15)

De esta manera, se seleccionaron finalmente 3 GPC que realizaron RS para responder al menos una de las preguntas de interés para la GPC:

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

1. 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.
2. American Academy of Ophthalmology - Retina and Vitreous Panel. "Preferred Practice Pattern Guidelines. Age-Related Macular Degeneration.". San Francisco, CA.2015.

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 Pubmed 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 Pubmed 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 (16), 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 Pubmed 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 (17).
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (18).
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (19).

ii. Evaluación de la calidad de la evidencia

Para evaluar la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (20). Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja (**Tabla N° 5**).

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

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

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias para cada pregunta PICO (**Anexo N° 4**). Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se 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 buenas prácticas clínicas.

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

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo a esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: el balance entre efectos deseables e indeseables, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (20). 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 (21) (Ver **Tabla N° 6**).

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

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> • 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”.
<ul style="list-style-type: none"> • 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:	
<ul style="list-style-type: none"> • A favor 	Se recomienda a favor de realizar cierta acción.
<ul style="list-style-type: none"> • En contra 	Se recomienda en contra de realizar cierta acción.

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

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local

para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

g. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con expertos

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

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

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

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

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Pimentel Pantigoso, Edgar Amadeo	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Médico Oftalmólogo
Quiroz Cerna, Doris Amparo	Hospital Nacional Guillermo Almenara Yrigoyen	Médico Oftalmólogo
Illa Pantigoso, Oscar	Hospital Nacional Guillermo Almenara Yrigoyen	Médico Oftalmólogo
Pecho Trigueros, Jenny Cecilia	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Médico Oftalmólogo
Manchego Lombardi, Michael	Hospital II Luis Negreiros Vega	Médico Oftalmólogo

Validación con tomadores de decisiones.

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

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

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

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

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

Validación con Pacientes

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

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

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

Nombre	Hospital
Lacroix Strobbe, Alain Rene	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Piatti Jungbluth, Lilia Isabel	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Gutiérrez Lucchine, Máximo	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Palacios Ramírez, Magdalena Luz	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Navarro Galarza, Pedro Julio	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Jordán Álvarez, Juana Delfina	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

h. Revisión externa.

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

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

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

a. Diagnóstico

Pregunta 1: En personas mayores de 50 años, ¿cómo se debería diagnosticar y clasificar la DMRE?

Conceptos previos:

La degeneración macular relacionada a la edad presenta diferentes estadios clínicos que van desde una lesión incipiente hasta un daño extenso con compromiso de la agudeza visual del paciente. Dentro de este espectro clínico se encuentra la forma exudativa o neovascularización coroidea, una de las más severas de la enfermedad. Se caracteriza por la formación de nuevos vasos sanguíneos anormales de origen coroideo en el espacio subretiniano, que ocasionan pérdidas de fluidos y sangre. Este proceso causa un daño permanente en la retina, generando cicatrices y comprometiendo la visión central. (22) El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) cumple un rol fundamental en la fisiopatología de la enfermedad, como mediador del incremento de la permeabilidad vascular y del desarrollo de la neovascularización coroidea (23).

Estos cambios morfológicos en la retina generan alteraciones de la agudeza visual, fundamentalmente en el campo visual central. Dichos cambios estructurales de la retina pueden ser evidenciados al examen de fondo de ojo, o también visualizándose: drusas (depósitos de lipofuscina), anormalidades en el epitelio pigmentario de la retina (hipo o hiperpigmentación, atrofia geográfica), pseudo-drusa reticular o neovascularización coroidea (24).

Las características mencionadas (alteración del fondo de ojo y agudeza visual), definen a la enfermedad. Esta definición de enfermedad potencialmente puede realizarse por el examen clínico o fotografía de fondo de ojo, o también por procedimientos más avanzados como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la angiofluoresceinografía retinal (AFG).

Justificación de la pregunta:

Tomando en cuenta que la DMRE tiene características definitorias de la enfermedad que incluyen hallazgos clínicos (alteración en el fondo de ojo y agudeza visual). Es prioritario evaluar si el examen clínico oftalmológico es suficiente para detectar y clasificar la enfermedad o, por el contrario, son necesarias otras opciones de imágenes (OCT y AFG) para mejorar la precisión diagnóstica. Por ello, la presente GPC aborda esta pregunta, para evaluar la precisión diagnóstica de la evaluación clínica, fotografía de fondo de ojo, OCT y AFG.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1.1	Pacientes con sospecha de DMRE no exudativa	Evaluación Clínica / OCT / AFG / Fotografía de fondo de ojo	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • RV + • RV -
1.2	Pacientes con sospecha de DMRE exudativa	OCT / AFG	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • RV + • RV -

RV +: Razón de verosimilitud positiva; **RV -:** Razón de verosimilitud negativa

OCT: Tomografía de coherencia óptica; **AFG:** Angiofluoresceinografía retinal

Búsqueda de RS:

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

Se encontró que la guía NICE (2018) (13) realizó una RS sobre esta pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
NICE (2018) (13)	14/16	enero 2017	15 estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • RV + • RV -

RV +: Razón de verosimilitud positiva; **RV -:** Razón de verosimilitud negativa

Resumen de la evidencia:

Decidimos tomar como referencia la RS de NICE (2018) (13), debido a que es la única, de buena calidad, en la que se realizó una búsqueda reciente e incluyó estudios observacionales que responden la pregunta. Debido a que se busca la confirmación de la DMRE mediante el uso de las pruebas diagnósticas evaluadas, el estimado de especificidad es el más importante para tomar una decisión, y secundariamente la RV +.

PICO 1.1: Pacientes con sospecha de DMRE no exudativa:

Fotografía de fondo de ojo vs Evaluación clínica para detectar atrofia geográfica

- El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:

- La RS de NICE (2018) (13) reportó un serie de casos prospectivos (Pirbhai 2005) que incluyó 223 ojos (118 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la fotografía de fondo de ojo en comparación con la evaluación clínica, encontrando un estimado de sensibilidad del 66.0% (IC95% 51.5, 78.0) y de especificidad del 86.9% (IC95% 81.1, 91.2). Además, se reportó una RV + de 5.05 (IC95% 3.27; 7.78) y una RV - de 0.39 (IC95% 0.26, 0.59).

Fotografía de fondo de ojo vs Evaluación clínica para detectar desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR)

- El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de NICE (2018) (13) reportó un serie de casos prospectivos (Pirbhai 2005) que incluyó 223 ojos (118 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la fotografía de fondo de ojo en comparación con la evaluación clínica, encontrando un estimado de sensibilidad del 40.0% (IC95% 21.44, 61.6) y de especificidad del 94.1% (IC95% 90.5, 96.9). Además, se reportó una RV + de 6.77 (IC95% 3.14; 14.58) y una RV - de 0.64 (IC95% 0.45, 0.91).

Tomografía de coherencia óptica (OCT) vs Fotografía de fondo de ojo para detectar DMRE no exudativa

- El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de NICE (2018) (13) reportó un estudio de caso control (Mokwa 2013) que incluyó 120 ojos (66 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la de la OCT en comparación con la fotografía de fondo de ojo, encontrando un estimado de sensibilidad del 89.3% (IC95% 81.5, 95.2) y de especificidad del 75.6% (IC95% 62.2, 86.8). Además, se reportó una RV + de 3.65 (IC95% 2.17; 6.14) y una RV - de 0.14 (IC95% 0.07, 0.28).

Angiofluoresceinografía retinal (AFG) vs Fotografía de fondo de ojo para detectar DMRE no exudativa

- El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de NICE (2018) (13) reportó un estudio de caso control (Mokwa 2013) que incluyó 120 ojos (66 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la de la AFG en comparación con la fotografía de fondo de ojo, encontrando un estimado de sensibilidad del 92.0% (IC95% 84.9, 97.0) y de especificidad del 82.2 (IC95% 69.9; 91.8). Además, se reportó una RV + de 5.18 (IC95% 2.75; 9.73) y una RV - de 0.10 (IC95% 0.04, 0.21).

Fotografía de fondo de ojo para detectar DMRE no exudativa

- El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de NICE (2018) (13) reportó un estudio de serie de casos (Lim 2002) que incluyó 33 ojos (17 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la fotografía de fondo de ojo, encontrando un estimado de sensibilidad del 50.0% (IC95% 9.4, 90.6) y de especificidad del 98.4 (IC95% 79.4; 99.9). Además, se reportó una RV + de 32.0 (IC95% 1.64; 625.10) y una RV - de 0.51 (IC95% 0.16, 1.58).

Fotografía de fondo de ojo para detectar desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR)

El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.

- Resumen de la evidencia:
 - La RS de NICE (2018) (13) reportó un estudio de serie de casos (Lim 2002) que incluyó 33 ojos (17 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la fotografía de fondo de ojo, encontrando un estimado de sensibilidad del 50.0% (IC95% 18.5, 81.5) y de especificidad del 98.2 (IC95% 77.0; 99.9). Además, se reportó una RV + de 28.0 (IC95% 1.63; 481.68) y una RV - de 0.51 (IC95% 0.24, 1.07).

PICO 1.2: Pacientes con sospecha de DMRE exudativa:

Tomografía de coherencia óptica (OCT) vs Angiofluoresceinografía retinal (AFG) para detectar DMRE exudativa

- El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de NICE (2018)(13) realizó un MA de 4 estudios observacionales retrospectivos (Talks 2007; Wilde 2015; Mathew 2014; Mokwa 2013) que incluyó 854 ojos (759 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la OCT en comparación con la AFG, encontrando un estimado de sensibilidad del 93.5% (IC95% 79.2 a 98.8) y de especificidad del 89.2% (IC95% 74.8 a 95.8). Además, se reportó una RV + de 6.72 (IC95% 3.19, 14.14) y una RV - de 0.08 (IC95% 0.02, 0.30).
 - La RS de NICE (2018)(13) realizó un MA de 3 estudios prospectivos (Do 2012; Padnick 2012; Sandhu 2005) que incluyó 295 ojos (282 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la OCT en comparación con la AFG, encontrando un estimado de sensibilidad del 84.4% (IC95% 49.0 a 96.8) y de especificidad del 75.0% (IC95% 48.6 a 90.5%). Además, se reportó una RV + de 3.27 (IC95% 1.27, 8.43) y una RV - de 0.21 (IC95% 0.05, 0.96).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

El GEG consideró importante señalar que el diagnóstico y clasificación de DMRE se realiza habitualmente en base a la evaluación clínica y pruebas diagnósticas complementarias como OCT y AFG de estar indicadas.

Además, se acordó que tanto la sensibilidad como la especificidad son desenlaces críticos para emitir la recomendación sobre pruebas diagnósticas, debido a que falsos negativos conllevarían a un mayor riesgo de desarrollar estadios avanzados de enfermedad tratables, ocasionando pérdida de agudeza visual potencialmente prevenible y comprometiendo la calidad de vida de los pacientes. Así mismo, numerosos falsos positivos ocasionarían un uso inadecuado de recursos, sobrecarga en los servicios especializados de oftalmología, angustia innecesaria en las personas e incluso prolongar los tiempos de espera para las atenciones por consulta externa para el diagnóstico, monitoreo y tratamiento de pacientes con DMRE exudativa.

Pacientes con sospecha de DMRE no exudativa:

Fotografía de fondo de ojo vs Evaluación clínica para detectar DMRE no exudativa

- Teniendo como prueba de referencia estándar a la evaluación clínica, la fotografía de fondo de ojo presentó:
 - Para la detección de DMRE no exudativa:
 - Sensibilidad de 66.0% (IC95% 51.5, 78.0)
 - Especificidad de del 86.9% (IC95% 81.1, 91.2)
 - La razón de verosimilitud positiva fue de 5.05 (IC95% 3.27; 7.78)
 - La razón de verosimilitud negativa fue de de 0.39 (IC95% 0.26, 0.59)

El GEG señaló que aunque en los estudios incluidos en la RS de NICE (2018) (13) se reportaron diferentes comparaciones entre las diferentes pruebas diagnósticas disponibles para DMRE, en base a la práctica clínica de los expertos, la prueba estándar para el diagnóstico de DMRE no exudativa se basa en la presencia de síntomas oculares y hallazgos en el examen de fondo de ojo con dilatación pupilar, sea en lámpara de hendidura o por oftalmoscopia indirecta.

- **Conclusión:** La fotografía de fondo de ojo no presenta una adecuada sensibilidad para el diagnóstico de DMRE no exudativa (calidad de la evidencia: **Muy Baja** ver Anexo N° 4).

Pacientes con sospecha de DMRE exudativa:

OCT vs AFG para detectar DMRE exudativa

- Teniendo como prueba de referencia estándar a angiofluoresceinografía retinal (AFG), la tomografía de coherencia óptica (OCT) presentó:
 - Para la detección de DMRE exudativa:
 - Sensibilidad de 84.4% (IC95% 49.0 a 96.8) a 93.5% (IC95% 79.2 a 98.8)
 - Especificidad de 75.0% (IC95% 48.6 a 90.5%) a 89.2% (IC95% 74.8 a 95.8)

- La razón de verosimilitud positiva fue de 3.27 (IC95% 1.27, 8.43) a 6.72 (IC95% 3.19, 14.14)
- La razón de verosimilitud negativa fue de 0.08 (IC95% 0.02, 0.30) a 0.21 (IC95% 0.05, 0.96)

- **Conclusión:** La tomografía de coherencia óptica (OCT) presenta una adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de DMRE exudativa (calidad de la evidencia: **Muy Baja**, ver **Anexo N° 4**).

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

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que un importante grupo de pacientes/familiares preferirían métodos no invasivos como el examen clínico, fotografía de fondo de ojo y un grupo importante de pacientes/familiares no estarían de acuerdo con métodos invasivos como la AFG, que requieren la administración de contraste.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los médicos especialistas aceptarían con facilidad la realización del examen clínico, OCT y AFG como pruebas diagnósticas confirmatorias según el estadio de enfermedad.

Factibilidad: El GEG consideró que la realización del examen clínico es más factible que la fotografía de fondo de ojo y que el uso de OCT es más factible que la AFG, ya que esta última requiere de un entrenamiento para los médicos especialistas.

Uso de recursos: El GEG consideró que el examen clínico es menos costoso, sin embargo, en el contexto de personas con sospecha de DMRE exudativa el uso de OCT, podría ser a largo plazo menos costoso debido a que la detección y tratamiento oportuno de la DMRE exudativa contribuiría en la prevención de complicaciones como la ceguera irreversible.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:**

Examen de fondo de ojo con dilatación pupilar: Aunque no fue posible determinar la precisión diagnóstica del examen clínico al no haber sido comparado con un gold standard; se consideró que en la actualidad el examen clínico es la prueba de referencia para diagnosticar DMRE, siendo esto aceptado por los médicos especialistas, por lo que se decidió formular una recomendación **a favor del examen de fondo de ojo con dilatación pupilar** como prueba diagnóstica confirmatoria en pacientes con DMRE no exudativa.

Tomografía de coherencia óptica (OCT): Aunque la especificidad de la OCT reportada en los estudios incluidos fue inadecuada, se consideró que en la actualidad la OCT es el gold standard para el diagnóstico de DMRE; siendo esto aceptado por los médicos especialistas, por lo que se decidió formular una recomendación **a favor de la tomografía de coherencia óptica (OCT)** como prueba diagnóstica confirmatoria en personas con DMRE exudativa.

- **Fuerza de la recomendación:**

Examen de fondo de ojo con dilatación pupilar: A pesar de que la calidad de la evidencia fue muy baja, se consideró que el examen clínico es preferido por los pacientes, aceptado por los médicos especialistas, y es factible de aplicar; por lo que se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Tomografía de coherencia óptica (OCT): A pesar de que la calidad de la evidencia fue muy baja, se consideró que la OCT es preferida por los pacientes, aceptada por los médicos especialistas y es factible de aplicar; por lo que se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buenas prácticas clínicas:

1. El GEG relevó la importancia de la evaluación oftalmológica en personas mayores de 50 años en relación al incremento de la prevalencia de DMRE a partir de esa edad, siendo más pronunciada luego de los 65 años con o sin síntomas al momento del diagnóstico (25) (26).
2. El GEG consideró importante mencionar que la sospecha de DMRE en personas mayores de 50 años, se basa en presencia de síntomas como la disminución aguda de la agudeza visual, escotoma central (mancha oscura en el campo visual central) y/o metamorfopsia (líneas rectas de apariencia ondulante), tal como señala la American Academy of Ophthalmology (AAO) (2015) (15).
3. El GEG consideró optó por la clasificación de la DMRE como exudativa (también conocida como húmeda o con neovascularización coroidea) o no exudativa (también conocida como seca o atrófica) para fines clínicos y terapéuticos. Se encontró que los diferentes sistemas de clasificación; incluido los más recientes (27, 28), presentan criterios que difieren entre sí para catalogar a la DMRE temprana/intermedia, siendo además limitadas las intervenciones terapéuticas en esos estadios de enfermedad. Adicionalmente, estudios recientes abordan la problemática de no contar con un sistema de clasificación unificado que permita la comparación entre estudios, evidenciando la necesidad de mayor investigación sobre la etiología y patogenia de la DMRE temprana/intermedia y los factores relacionados a la progresión a DMRE tardía, para poder identificar intervenciones preventivas o terapéuticas. (29, 30)
4. El GEG consideró importante mencionar como hallazgos clínicos sugestivos de neovascularización: hemorragia subretiniana, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR), presencia de fluido intraretinal o subretinal, fibrosis subretiniana, tal como señala la American Academy of Ophthalmology (AAO) (2015) (15).
5. El GEG consideró como indicación para la angiofluoresceinografía retinal (AFG), en personas con DMRE con OCT no concluyente (que no descarte neovascularización) y que presenten pérdida de la agudeza visual o una nueva metamorfopsia no explicada por la evaluación oftalmológica.

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En personas mayores de 50 años, la evaluación oftalmológica debe ser parte de la evaluación médica periódica, incluso en asintomáticos.
2. En personas mayores de 50 años, se sospechará de DMRE cuando el paciente refiera disminución aguda de la agudeza visual, presencia de escotoma central (mancha oscura en el campo visual central) y/o metamorfopsia (líneas rectas de apariencia ondulante).

Recomendación 1:

3. En personas mayores de 50 años con sospecha de DMRE, recomendamos realizar examen de fondo de ojo con dilatación pupilar (sea con lámpara de hendidura o por oftalmoscopia indirecta) como prueba diagnóstica confirmatoria.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

4. La DMRE puede clasificarse como exudativa (también conocida como húmeda o con neovascularización coroidea) o no exudativa (también conocida como seca o atrófica).
5. En personas con DMRE, se sospecha de DMRE exudativa (neovascularización coroidea) cuando el paciente presenta alguno de los siguientes hallazgos en el fondo de ojo: hemorragia subretiniana, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR), presencia de fluido intraretinal o subretinal, fibrosis subretiniana.

Recomendación 2:

6. En personas con sospecha de DMRE exudativa (neovascularización coroidea), recomendamos realizar tomografía de coherencia óptica (OCT) como prueba diagnóstica confirmatoria.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

7. En personas con DMRE con OCT no concluyente y que presenten pérdida de la agudeza visual o una nueva metamorfopsia no explicada por la evaluación oftalmológica, indicar angiofluoresceinografía retinal (AFG).

b. Intervenciones Preventivas

Pregunta 2: En personas con DMRE, ¿qué intervenciones deben usarse para prevenir la progresión de la enfermedad?

Conceptos previos:

Diferentes estudios epidemiológicos han reportado la presencia de diversos factores de riesgo asociados a la progresión y desarrollo de DMRE en pacientes con o sin riesgo genético de padecerla (23).

Dentro de este grupo de factores, la alimentación del paciente es un tema de constante debate con resultados diversos de múltiples investigaciones. Dentro de los factores dietéticos, encontramos a los alimentos ricos en grasa animal como una variable que incrementa el riesgo de padecer DMRE (23), lo cual es compatible con la hipótesis vascular de la etiología de la DMRE, que considera que un daño producido a nivel de los vasos sanguíneos de la coroides debida a la aterosclerosis, origina un incremento de la resistencia vascular, afectando así la oxigenación, difusión de nutrientes entre otros produciendo un daño de la capa epitelial pigmentaria de la retina y de la coroides, dando origen a las drusas, cambios pigmentarios y llegando posteriormente a la DMRE (31).

Otra teoría sostiene que el origen de la DMRE se produce debido a un daño provocado por radicales libres a nivel de la membrana de Bruch y coriocapilaris, originándose una inflamación y daño por estrés oxidativo, originando drusas con alteración de la difusión de oxígeno, micronutrientes, entre otros, llegando posteriormente a la DMRE (32).

En base a ello, hay diferentes intervenciones que han sido propuestas para el control del daño oxidativo a nivel de la retina. Entre estas opciones se encuentra a la luteína y zeaxantina, carotenoides que son recomendados para la protección retiniana, debido a que estas últimas se acumulan a nivel de dicho tejido, generando una capa protectora, actuando como un filtro natural contra la luz, sumado al efecto antioxidante que tienen. Así como estas, se han propuesto como intervenciones a antioxidantes, vitaminas y minerales que reducirían los radicales libres a nivel de la retina y así el daño debido al estrés oxidativo. Los omega-3 de la carne de pescado también tendrían un efecto benéfico sobre la retina (33).

Justificación de la pregunta:

Ante la necesidad de un adecuado tratamiento que evite la progresión de la enfermedad se han propuesto varias intervenciones experimentales. Dentro de ellas el uso de antioxidantes, vitaminas y minerales, son los que tiene mayor evidencia, sin embargo, sigue siendo escasa, heterogénea y de difícil interpretación. Por ello la presente GPC, incluyo la pregunta sobre intervenciones preventivas para evaluar la eficacia y seguridad de su uso.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
2.1	Pacientes con DMRE no exudativa	Suplemento multivitamínico, antioxidantes y minerales	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión a etapas tardías de DMRE. • Calidad de vida • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

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

Se encontró que la guía NICE (2018) (13) realizó una RS sobre esta pregunta. Se encontró, además, la RS de Evans (2017) (34), que respondía la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
NICE (2018) (13)*	13/16	enero 2017	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión a etapas tardías de DMRE
Evans (2017) (34)	14/16	marzo 2017	4 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Progresión a etapas tardías de DMRE • Calidad de vida

Resumen de la evidencia:

Se decidió-tomar como referencia la RS de Evans (2017) (34), debido a que es de buena calidad y en la que se realizó una búsqueda reciente incluyendo el mismo número de ECA que la RS de NICE.

- **Progresión a etapas tardías de DMRE (exudativa, atrófica o ambas)**
 - El GEG consideró no actualizar la RS de Evans (2017) (34), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Evans (2017) (34) realizó un MA de 3 ECA (n=2445) que encontró que la progresión a etapas tardías de DMRE **fue menor** en el grupo tratado con un **suplemento compuesto por vitaminas, minerales y antioxidantes** (AREDS 2001, CARMIS 2011, CARMA 2013) (n=1243) en comparación con el grupo placebo (n=1202) (OR: 0.72; IC 95%: 0.74 a 0.90). La heterogeneidad de los estudios fue muy baja, sin embargo, el tipo de diseño (crossover) del principal ECA (AREDS 2001) y el desbalance en las características basales entre grupos (el número de pacientes con mejor pronóstico debido

a una menor etapa de la enfermedad, es mayor en el grupo de intervención, en comparación con el grupo placebo), hace que los resultados deban ser analizados críticamente.

	Vitamina C	Vitamina E	Beta caroteno	Luteína	Zeaxantina/Astaxantina	Zinc	Cobre
AREDS 2001	500 mg	400 UI	15 mg	-	-	80 mg	2 mg
CARMIS 2011	180 mg	30 mg	-	10 mg	1 mg / 4 mg	22.5 mg	1 mg
CARMA 2013	150 mg	15 mg	-	12 mg	0.6 mg	20 mg	0.4 mg

- **Calidad de vida**

- El GEG consideró no actualizar la RS de Evans (2017) (34), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de Evans 2017 (34) resumió un ECA (CARMIS 2011) (n=110). Se comparó un suplemento compuesto por vitaminas, minerales y antioxidantes (vitamina C 180 mg, vitamina E 30 mg, zinc 22.5 mg, cobre 1 mg, luteína 10 mg, zeaxantina 1 mg y astaxantina 4 mg) (n=84) versus no tratamiento (n=26). de La diferencia de medias de la escala de calidad de vida entre ambos grupos fue de 12.30 (IC95% 4.24 a 20.36) **a favor** del uso del **suplemento multivitamínico**. Sin embargo, el pequeño tamaño muestra y el desbalance entre los grupos de comparación, dificultan la interpretación de los resultados.

- **Eventos adversos**

- Ninguna de las RS encontradas brinda datos de eventos adversos serios de la intervención con los multivitamínicos.

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el placebo, los suplementos con multivitamínicos, antioxidantes y minerales presentaron:
 - Un aparente menor riesgo de progresión de la degeneración macular. (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
 - Mayor calidad de vida. (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - No se reportaron eventos adversos serios relacionados a ninguno de los dos grupos.
- **Conclusión:** Con la evidencia actual no se puede evaluar la verdadera eficacia del uso de suplementos multivitamínicos y minerales.

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

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes/familiares preferirían los suplementos con multivitamínicos, antioxidantes y minerales en comparación con placebo.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los médicos especialistas aceptarían el uso de multivitamínicos, antioxidantes y minerales en comparación con placebo.

Factibilidad: El GEG consideró que el uso de multivitamínicos y minerales a dosis exactas del estudio AREDS 2011, no es factible debido a que, según los especialistas, el suplemento mencionado en un solo comprimido no está disponible en nuestro país, además que las dosis exactas de los multivitamínicos y minerales no son replicables con los productos disponibles por separado en nuestro país.

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso de multivitamínicos, antioxidantes y minerales implicaría mayor uso de recursos.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el uso de multivitamínicos, antioxidantes y minerales presenta un potencial beneficio, aun con dudas en cuanto a la certeza de dicho efecto, el GEG decidió no formular una recomendación al respecto, hasta que, en futuras actualizaciones de la guía, se tenga nueva evidencia de mejor calidad.
- **Fuerza de la recomendación:** No aplica.

Planteamiento de puntos de buenas prácticas clínicas:

1. El GEG consideró importante señalar como principal factor de riesgo modificable al abandono del tabaquismo, siendo demostrada su relación dosis con el riesgo de desarrollar DMRE (35, 36) , lo cual es avalado por la American Academy of Ophthalmology (AAO) (2015) (15) y la GPC NICE (2018) (13).
2. El GEG consideró importante indicar una dieta balanceada, rica en zeaxantina, luteína y en omega 3, dada su relación con la disminución de riesgo de progresión a estadios avanzados hallada en estudios observacionales (37-40)
3. El GEG consideró importante mencionar que con la evidencia actual no se puede emitir una recomendación sobre el uso de suplementos multivitamínicos, minerales y antioxidantes para disminuir la progresión de la enfermedad, dada las limitaciones en el diseño y diferencias basales en los grupos del estudio principal. (13, 41)

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En personas con DMRE, indicar abandono del tabaco.
2. En personas con DMRE, indicar una dieta balanceada, rica en zeaxantina y luteína, presentes en general en frutas y verduras, pero con una mayor concentración en las espinacas, el brócoli y la yema de huevo. Además, indicar dieta rica en pescado de carne oscura y frutos secos (nueces, almendras), debido a su alto contenido en omega 3.
3. En personas con DMRE, con la evidencia actual no se puede emitir una recomendación sobre el uso de suplementos multivitamínicos, minerales y antioxidantes para disminuir la progresión.

c. Tratamiento de Elección

Pregunta 3: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar antiangiogénicos para el tratamiento de la enfermedad?

Conceptos previos:

La degeneración macular relacionada a la edad presenta diferentes estadios clínicos que van desde una lesión incipiente hasta un daño extenso con compromiso de la agudeza visual del paciente. Dentro de este espectro clínico se encuentra la forma exudativa, una de las formas más severas de la enfermedad. Este estadio clínico se caracteriza por la presencia y crecimiento de neovasos de origen coroideo en el espacio subretiniano, lo cual altera la perfusión tisular y con ello la difusión de nutrientes y oxígeno. (22) Este daño de manera sostenida termina ocasiona microhemorragias y exudados en la retina, lo que finalmente conduce a la ceguera. En el proceso de neoangiogénesis, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) cumple un rol fundamental en la fisiopatología de la enfermedad, ya que la estimulación tisular por parte de este factor origina y perpetúa la neovascularización (42).

Conociendo la fisiopatología, se diseñaron fármacos para inhibir la acción del VEGF, estos fármacos denominados antiangiogénicos han demostrado tener efecto significativo, mejorando la agudeza visual en estos pacientes (43).

Justificación de la pregunta:

Debido a que existen múltiples fármacos antiangiogénicos disponibles es necesario evaluar la evidencia científica de cada uno de ellos para determinar cuál será el fármaco de elección en el manejo de esta enfermedad. Por ello la presente GPC, incluyó la pregunta sobre el uso de antiangiogénicos para evaluar la eficacia y seguridad de su uso.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
3.1	Pacientes con DMRE exudativa	anti-VEGF intravítreo versus control	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de ≥ 15 de AV al año • Pérdida de < 15 letras de AV • Calidad de vida • Eventos adversos
3.2	Pacientes con DMRE exudativa	anti-VEGF intravítreo versus anti-VEGF intravítreo	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de ≥ 15 de AV al año • Pérdida de < 15 letras de AV • Calidad de vida • Eventos adversos

PICO 3.1 anti-VEGF intravítreo vs control:

Búsqueda de Evidencia:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Solomon (2019) (44)	14/16	enero 2018	6	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de ≥ 15 letras de AV al año • Pérdida de < 15 letras de AV al año • Calidad de vida • Eventos adversos
NICE (2018) (13)	13/16	enero 2017	6	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de ≥ 15 letras de AV al año • Pérdida de < 15 letras de AV al año • Eventos adversos

Resumen de la evidencia:

Se decidió tomar como referencia la RS de Solomon (2019) (44), debido a que es de buena calidad y en la que se realizó una búsqueda reciente incluyendo el mismo número de ECA que la RS de NICE.

Los ECA incluidos en la RS de Solomon (2019) (44) tuvieron como anti-VEGF intravítreo a ranibizumab (ANCHOR 2006; MARINA 2006; PIER 2008), bevacizumab (ABC 2010; Sacu 2009) y pegaptinib (VISION 2004). Además, la mayoría de ECA tuvieron como grupo control a las inyecciones simuladas.

• **Ganancia de ≥ 15 de AV al año**

- El GEG consideró no actualizar la RS de Solomon (2019) (44), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de Solomon (2019) (44) realizó un MA de 6 ECA (n=2667) que encontró que la ganancia de 15 letras o más de AV al año **fue mayor** en el grupo tratado con **anti-VEGF** (n=1847) en comparación con el grupo control (n=820) (RR: 4.19; IC 95%: 2.32 a 7.55).

• **Pérdida de < 15 de AV al año**

- El GEG consideró no actualizar la RS de Solomon (2019) (44), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de Solomon (2019) (44) realizó un MA de 6 ECA (n=2667) que encontró que la pérdida de menos de 15 letras de AV al año **fue mayor** en el grupo tratado con **anti-VEGF** (n=1847) en comparación con el grupo control (n=820) (RR: 1.40; IC 95%: 1.27 a 1.55).

- **Calidad de vida relacionada con la visión al año**
 - El GEG consideró no actualizar la RS de Solomon (2019) (44), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Solomon (2019) (44) realizó un MA de 2 ECA (n=1134) que encontró que la diferencia de medias del puntaje de calidad de vida relacionada con la visión al año fue 6.69 (3.38 a 9.99) **a favor** del grupo tratado con anti-VEGF (n=754) en comparación con el grupo control (n=380).

- **Eventos adversos sistémicos al año**
 - El GEG consideró no actualizar la RS de Solomon (2019) (44), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Solomon (2019) (44) realizó un MA de 6 ECA (n=2667) que encontró que la incidencia de eventos adversos sistémicos al año **fue similar** en el grupo tratado con **anti-VEGF** en comparación con el grupo control (RR: 0.17; IC 95%: 0.01 a 4.24 – RR: 2.08; IC 95%: 0.23 a 18.45).

- **Eventos adversos oculares al año**
 - El GEG consideró no actualizar la RS de Solomon (2019) (44), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Solomon (2019) (44) realizó un MA de 6 ECA (n=2667) que encontró que la incidencia de eventos adversos oculares al año **fue similar** en el grupo tratado con **anti-VEGF** en comparación con el grupo control (RR: 0.52; IC 95%: 0.03 a 8.25 – RR: 2.71; IC 95%: 1.36 a 5.42).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el grupo control, la inyección intravítrea de antiangiogénicos presentó:
 - Mayor ganancia de 15 letras o más de AV al año (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
 - Mayor pérdida de menos de 15 letras de AV al año (calidad de la evidencia: **Alta**, ver **Anexo N° 4**)

- Mayor calidad de vida relacionada a la visión al año (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
- Similar incidencia de eventos adversos sistémicos (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
- Similar incidencia de eventos adversos oculares (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
- **Conclusión:** La inyección intravítrea de es más beneficioso que no darla (calidad de la evidencia: **Moderada**).

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

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes/familiares estarían de acuerdo con recibir la inyección intravítrea de antiangiogénico, debido a que es de rápida administración y de uso ambulatorio.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los médicos especialistas aceptarían con facilidad el uso de la inyección intravítrea de antiangiogénico, ya que es una práctica habitual.

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

Uso de recursos: El GEG consideró que el uso de la inyección intravítrea de antiangiogénico es a largo plazo menos costoso, dado que el tratamiento oportuno de la DMRE exudativa previene la ceguera y la discapacidad relacionada.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que la inyección intravítrea de antiangiogénico es más beneficiosa que no darla, en el tratamiento de la DMRE exudativa, se decidió emitir una recomendación **a favor del uso de la inyección intravítrea de antiangiogénico**.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la calidad de la evidencia fue moderada; y que el uso de la inyección intravítrea de antiangiogénico es factible, aceptada por los pacientes y especialistas, se decidió establecer una recomendación como **fuerte**.

PICO 3.2 anti-VEGF intravítreo vs anti-VEGF intravítreo:

Búsqueda de Evidencia:

Para esta pregunta no se realizó una búsqueda ya que se contó con el Dictamen de IETSI-EsSalud 2017 (33) que respondía a la PICO abordada por la pregunta. A continuación, se resume las características del dictamen encontrado:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
IETSI-EsSalud (2017) (45)	12/16	Enero 2017	1 RS (7 ECA) 1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de 15 letras o más al año. • Ganancia de 15 letras o más a los 2 años. • Eventos adversos • Costo-minimización

Resumen de la evidencia:

Tratándose de una normativa institucional se decidió tomar como fundamento el Dictamen de IETSI-EsSalud 2017 (45). El Dictamen precitado resumen la evidencia de la siguiente manera:

- **Mejora en la agudeza visual corregida a los 12 meses**
 - El Dictamen de IETSI-EsSalud 2017, muestra la evidencia de 8 ECA (3144 pacientes) en los que se comparó el uso de bevacizumab (n=1542) versus ranibizumab (n=1602). No se hallaron diferencias entre los grupos para una mejora en la agudeza visual corregida a los 12 meses (ganancia mayor o igual a 15 letras) (bevacizumab: 371/1542= 24,0%; ranibizumab: 403/1602= 25,1%; RR 0.96; IC95% 0.85 – 1.08).

- **Mejora en la agudeza visual a los 24 meses**
 - El Dictamen de IETSI-EsSalud 2017 muestra la evidencia 2 ECA (1295 pacientes) en los que se comparó el uso de bevacizumab (n=629) versus ranibizumab (n=666). No se hallaron diferencias entre los grupos para una mejora en la agudeza visual corregida a los 24 meses (ganancia mayor o igual a 15 letras) (bevacizumab: 153/629= 24,3%; ranibizumab: 188/666= 28,2%; RR 0.86; IC95% 0.72 – 1.03).

- **Eventos Adversos al año**
 - El Dictamen RS de IETSI-EsSalud 2017, muestra la evidencia de cuatro ECA (2486 pacientes) en la que se comparó el uso bevacizumab (n=1227) versus ranibizumab (n=1259). En ella se comparó 4 eventos adversos:
 - Muerte. No se halló diferencias entre los grupos con respecto a este evento adverso (bevacizumab: 25/1227= 2,0%; ranibizumab: 20/1259= 1.6%; RR 1.28; IC95% 0.72 – 2.30).

- Eventos aterotrombóticos. No se halló diferencias entre los grupos con respecto a este evento adverso (bevacizumab: 21/1227= 1,7%; ranibizumab: 23/1259= 1.82%; RR 0.94; IC95% 0.52 – 1.69).
 - Trombosis venosa. No se halló diferencias entre los grupos con respecto a este evento adverso (bevacizumab: 8/1227= 0,6%; ranibizumab: 2/1259= 0.15%; RR 3.06; IC95% 0.83 – 11.25).
 - Al menos un evento sistémico serio. Se halló una ligera diferencia entre los grupos con respecto a este evento adverso en contra de bevacizumab (bevacizumab: 228/1227= 18,6%; ranibizumab: 188/1259= 14.9; RR 1.24; IC95% 1.04 – 1.48). Sin embargo, el resultado es impreciso y el evento adverso incluye tanto los eventos adversos sistémicos relacionados y no relacionados al tratamiento, por lo cual hay variables confusoras que no fueron controladas al registrar este evento y por ende en su posterior análisis.
- **Eventos Adversos a los dos años**
 - El Dictamen de IETSI-EsSalud 2017, muestra la evidencia de dos ECA (1795 pacientes) en la que se comparó el uso bevacizumab (n=882) versus ranibizumab (n=913). En ella se compararon 4 eventos adversos:
 - Muerte. No se halló diferencias entre los grupos con respecto a este evento adverso (bevacizumab: 51/1227= 4,2%; ranibizumab: 47/1259=3.7%; RR 1.12%; IC95% 0.76 – 1.65).
 - Eventos aterotrombóticos. No se halló diferencias entre los grupos con respecto a este evento adverso (bevacizumab: 39/1227= 3,2%; ranibizumab: 41/1259= 3.3%; RR 0.98; IC95% 0.64 – 1.51).
 - Trombosis venosa. No se halló diferencias entre los grupos con respecto a este evento adverso (bevacizumab: 14/1227= 1,1%; ranibizumab: 6/1259= 0.48%; RR 2.42; IC95% 0.93 – 6.28).
 - Al menos un evento sistémico serio. Se halló una ligera diferencia entre los grupos con respecto a este evento adverso en contra de bevacizumab (bevacizumab: 314/1227= 25,6%; ranibizumab: 261/1259= 20.7%; RR 1.20; IC95% 1.05 – 1.37). De igual forma que en el resultado al primer año, la imprecisión del estimado y el no distinguir entre eventos relacionados y no relacionados al tratamiento, genera que la certeza de esta información no sea adecuada.
 - **Estudio de Costo-minimización:**
 - El uso bevacizumab en vez de Ranibizumab, implicaría menores gastos para la institución, permitiendo ahorrar 41 000 a 44 000 soles por cada paciente tratado en 2 años.

Dictamen Definitivo de Evaluación de Tecnología Sanitaria

El GEG consideró importante señalar al bevacizumab intravítreo como el tratamiento de elección para EsSalud, de acuerdo a la normativa vigente en el Dictamen de IETSI-EsSalud 2017 (45). El Dictamen precitado concluye que “la revisión de la evidencia científica sugiere 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.” En ese sentido, el dictamen recomienda excluir del petitorio farmacológico de EsSalud al producto farmacéutico ranibizumab, considerando que bevacizumab se encuentra incluido en el petitorio farmacológico de EsSalud y está indicado en DMRE (Dictamen Definitivo de Evaluación de Tecnología Sanitaria).

Planteamiento de puntos de buenas prácticas clínicas:

1. El GEG consideró importante señalar que el inicio de tratamiento con bevacizumab intravítreo se realizará en personas con DMRE exudativa con pérdida de la agudeza visual aguda o subaguda y que no tengan daño estructural permanente de la fovea (atrofia o cicatriz fibrosa), tal como recomienda la GPC NICE (2018) (13).
2. El GEG consideró importante mencionar las siguientes indicaciones en relación al uso de bevacizumab fuera de etiqueta:
 - Realizar el consentimiento informado antes de su aplicación.
 - Aplicar 1.25 mg en 0.05 ml por inyección intravítrea.
 - Considerar usar el esquema: Tres dosis de carga con intervalo mensual, seguido de la aplicación del fármaco según necesidad (PRN) a criterio del médico tratante.
 - Seguir el protocolo de preparación y administración elaborado por IETSI EsSalud.
3. El GEG consideró importante evaluar la posibilidad de administrar tratamiento con bevacizumab intravítreo en personas con DMRE exudativa con atrofia o cicatriz fibrosa, en quienes se espera un beneficio en la función visual general (si el ojo afectado es el de mejor agudeza visual), tal como recomienda la GPC NICE (2018) (13).

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Recomendaciones:

1. En personas con DMRE exudativa, recomendamos utilizar antiangiogénicos intravítreos.

Recomendación fuerte en a favor

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

Dictamen Definitivo de Evaluación de Tecnología Sanitaria

2. En personas con DMRE exudativa, el bevacizumab intravítreo es el tratamiento de primera línea en EsSalud.

Puntos de buena práctica clínica:

3. Iniciar el tratamiento con bevacizumab intravítreo en personas con DMRE exudativa con pérdida de la agudeza visual aguda o subaguda y que no tengan daño estructural permanente de la fovea (atrofia o cicatriz fibrosa).
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.
 - Considerar usar el esquema: Tres dosis de carga con intervalo mensual, seguido de la aplicación del fármaco según necesidad (PRN) a criterio del médico tratante.
 - Seguir el protocolo de preparación y administración elaborado por IETSI EsSalud.
5. En personas con DMRE exudativa con atrofia o cicatriz fibrosa, considerar el tratamiento con bevacizumab intravítreo solo si se espera un beneficio en la función visual general de la persona (si el ojo afectado es el de mejor agudeza visual).

d. Tratamiento Adyuvante

Pregunta 4: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar la terapia fotodinámica como tratamiento adyuvante?

Conceptos previos:

El uso de anticuerpos monoclonales con rol antiangiogénico ha cambiado el tratamiento de DMRE y su pronóstico. Sin embargo, en casos en los cuales no se tiene una adecuada respuesta, el elegir una terapia adyuvante es todo un reto en el manejo de estos pacientes.

Inicialmente el uso de terapia fotodinámica, en la cual se usa un compuesto fotosensible como la verteporfirina, la cual se administra de forma sistémica, alcanzando los vasos retinales, posterior a ello se irradia con un láser el fondo de ojo haciendo reaccionar la sustancia y produciendo su efecto terapéutico. Esta terapia inicialmente se usó como primera línea en la DMRE antes de la era de los antiangiogénicos, actualmente tiene indicaciones limitadas en esta enfermedad, dentro de las cuales podría estar el tratamiento adyuvante o de algún subgrupo de pacientes, lo cual aún está en debate (42).

Por otro lado, el uso de corticoides intravítreos también está pensado como alternativa adyuvante al uso de antiangiogénicos, debido a la potencial acción antiinflamatoria y supresora que podría tener en el metabolismo de los vasos retinales. Sin embargo, su uso aún no está claro.

Justificación de la pregunta:

Ante la pregunta de cuál sería un tratamiento adyuvante en los pacientes con DMRE, ante la falla terapéutica del uso de antiangiogénicos, el rol de la terapia fotodinámica es poco claro, a pesar de ser el tratamiento de elección por muchos años previo al uso de antiangiogénicos. Por ello la presente GPC, incluyó la pregunta sobre el uso de terapia fotodinámica, y evalúa su eficacia y seguridad como terapia adyuvante.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
4.1	Pacientes con DMRE exudativa	Terapia fotodinámica + antiangiogénicos vs antiangiogénicos	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de ≥ 3 líneas de AV a los 12 meses • Cambio promedio de la MAVC a los 12 meses • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

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

Se encontró que la guía NICE (2018) (13) realizó una RS sobre esta pregunta. Se encontró, además, la RS de Jun-Kang 2014 (46), que respondía la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
NICE (2018) (13)	14/16	enero 2017	14 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio promedio de la MAVC > a 3 meses • Ganancia de ≥ 15 letras en MAVC > a 3 meses • Eventos Adversos
Jun-Kang (2014) (46)	12/16	septiembre 2013	7 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de ≥ 0 líneas de AV a los 12 meses • Ganancia de ≥ 3 líneas de AV a los 12 meses • Cambio promedio de la MAVC a los 12 meses • Eventos adversos

Resumen de la evidencia:

tomar como referencia la RS de NICE (2018) (13), debido a que es de buena calidad, realizó una búsqueda reciente e incluyó un mayor número de ECA que la RS de Jun-Kang 2014 (46).

- **Cambio promedio de la MAVC > a 3 meses**
 - La RS de NICE (2018) (13) realizó un MA de 11 ECA (n=1025) que encontró que la diferencia de medias de la MAVC > a 3 meses fue -0.54 (-1.29 a 0.21) **no habiendo diferencias** en el grupo tratado con terapia fotodinámica más antiangiogénicos (n=554) en comparación con el grupo tratado con antiangiogénicos solo (n=471).

- **Ganancia de ≥ 15 letras en MAVC > a 3 meses**
 - La RS de NICE (2018) (13) realizó un MA de 9 ECA (n=923) que encontró que la ganancia de ≥ 15 letras en MAVC > a 3 meses **fue mayor** en el grupo tratado con antiangiogénicos solo (n=419) en comparación con el grupo tratado con terapia fotodinámica más antiangiogénicos (n=504) (RR: 0.76; IC95%: 0.63 a 0.92).

- **Eventos adversos oculares**
 - La RS de NICE (2018) (13) realizó un MA de 5 ECA (n=762) que encontró que la incidencia de eventos adversos oculares **fue similar** en el grupo tratado con terapia fotodinámica más antiangiogénicos (n=422) en comparación con el grupo tratado con antiangiogénicos solo (n=340) (RR: 1.03; IC95%: 0.88 a 1.21).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con la inyección intravítrea de antiangiogénico, la terapia fotodinámica más inyección intravítrea de antiangiogénico presentó:
 - Similar mejor agudeza visual corregida (calidad de la evidencia: **Alta**, ver **Anexo N° 4**)
 - Menor ganancia de letras en mejor agudeza visual corregida (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar incidencia de eventos adversos en comparación con antiangiogénico solo. (calidad de la evidencia: **Alta**, ver **Anexo N° 4**)
- **Conclusión:** La inyección intravítrea de antiangiogénico en combinación con terapia fotodinámica no es más beneficioso que la monoterapia con inyección intravítrea de antiangiogénico (calidad de la evidencia: **Moderada**).

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

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes/familiares preferirían de igual forma el uso de antiangiogénico solo o en combinación con terapia fotodinámica, debido a que la experiencia como usuario es similar.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los médicos especialistas tendrían resistencia para aceptar la inyección intravítrea de antiangiogénico en combinación con terapia fotodinámica en sus pacientes, ya que no es una práctica habitual.

Factibilidad: El GEG consideró que el uso de la inyección intravítrea de antiangiogénico en combinación con terapia fotodinámica no es más factible en comparación con la monoterapia.

Uso de recursos: El GEG consideró que la inyección intravítrea de antiangiogénico en combinación con terapia fotodinámica es a corto y largo plazo más costosa que la monoterapia con inyección intravítrea de antiangiogénico, sin beneficio adicional.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que la inyección intravítrea de antiangiogénico en combinación con terapia fotodinámica a largo plazo no presenta diferencias en eficacia y seguridad con respecto a la monoterapia con inyección intravítrea de antiangiogénico, en el tratamiento de la DMRE exudativa, se decidió emitir una recomendación **en contra del uso de la inyección intravítrea de anti angiogénico en combinación con terapia fotodinámica**.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la calidad de la evidencia fue moderada; y que el uso de antiangiogénico más terapia fotodinámica no es factible, aceptable y genera mayores gastos para la institución, se decidió establecer una recomendación como **fuerte**.

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Recomendaciones:

1. En personas con DMRE exudativa, recomendamos no utilizar terapia fotodinámica como tratamiento adyuvante, para el manejo de la enfermedad.

Recomendación fuerte en contra

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

Pregunta 5: En personas con DMRE exudativa, ¿se debería utilizar corticoides intravítreos como tratamiento adyuvante?

Conceptos previos:

El uso de anticuerpos monoclonales con rol antiangiogénico ha cambiado el tratamiento de DMRE y su pronóstico. Sin embargo, en casos en los cuales no se tiene una adecuada respuesta, el elegir una terapia adyuvante es todo un reto en el manejo de estos pacientes.

Inicialmente, se aplicaba la terapia fotodinámica en la que se usaba un compuesto fotosensible como la verteporfirina, administrada de forma sistémica, alcanzando los vasos retinales. Luego se irradiaba con un láser el fondo de ojo, haciendo reaccionar la sustancia y produciendo su efecto terapéutico. Esta terapia inicialmente se usó como primera línea en la DMRE antes de los antiangiogénicos; actualmente se postula su uso como tratamiento adyuvante o como alternativa para un determinado subgrupo de pacientes, usos que aún están en debate (42).

Por otro lado, el uso de corticoides intravítreos también está pensado como alternativa adyuvante al uso de antiangiogénicos, debido a la potencial acción antiinflamatoria y supresora que podría tener en el metabolismo de los vasos retinales. Sin embargo, su uso aún no está claro.

Justificación de la pregunta:

Desde los años 50 se han ensayado y aplicado corticoides intravítreos para el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas la DMRE y retinopatía diabética. Los resultados y estudios son heterogéneos y no hay resultados claros acerca de su eficacia en DMRE neovascular al ser usado como monoterapia o en combinación con anticuerpos monoclonales (23, 42).

Ante la pregunta de cuál sería un tratamiento adyuvante en los pacientes con DMRE, ante la falla terapéutica del uso de anti angiogénicos, el rol de los corticoides intravítreos aún no está del todo claro. Por ello la presente GPC, incluyó la pregunta sobre el uso de corticoides intravítreos, y evalúa su eficacia y seguridad como terapia adyuvante.

Búsqueda de RS:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
4.1	Pacientes con DMRE exudativa	corticoide intravítreo + antiangiogénico intravítreo vs antiangiogénico intravítreo	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio promedio de la MAVC > a 3 meses • Ganancia de ≥ 15 letras en MAVC > a 3 meses • Eventos Adversos

Resumen de Evidencia:

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

Se encontró que la guía NICE (2018)(13) realizó una RS sobre esta pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
NICE (2018) (13)	14/16	enero 2017	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio promedio de la MAVC > a 3 meses • Ganancia de ≥ 15 letras en MAVC > a 3 meses • Eventos Adversos

Resumen de la evidencia

Decidimos tomar como referencia la RS de NICE (2018) (13), debido a que es la única, de buena calidad, en la que se realizó una búsqueda reciente e incluyó 3 ECA que responden la pregunta.

- **Cambio promedio de la MAVC > a 3 meses**
 - La RS de NICE (2018) (13), realizó un MA de 3 ECA (n=267) que encontró que la diferencia de medias de la MAVC > a 3 meses fue 0.82 (-1.91 a 3.55) **no habiendo diferencias** en el grupo tratado con corticoides más antiangiogénicos (n=130) en comparación con el grupo tratado con antiangiogénicos solo (n=137).

- **Ganancia de ≥ 15 letras en MAVC > a 3 meses**
 - La RS de NICE (2018) (13), realizó un MA de 2 ECA (n=923) que encontró que la ganancia de ≥ 15 letras en MAVC > a 3 meses **fue similar** en el grupo tratado con corticoides más antiangiogénicos (n=75) en comparación con el grupo tratado con antiangiogénicos solo (n=77) (RR: 1.20; IC95%: 0.53 a 2.70).

- **Eventos adversos oculares**
 - La RS de NICE (2018) (13), incluyó 1 ECA (n=239) que encontró que la incidencia de eventos adversos oculares **fue similar** en el grupo tratado con corticoides más antiangiogénicos (n=121) en comparación con el grupo tratado con antiangiogénicos solo (n=118) (RR: 1.13; IC95%: 0.83 a 1.55).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con la inyección intravítrea de antiangiogénico, la inyección intravítrea de corticoide más antiangiogénico presentó:
 - Similar mejor agudeza visual corregida (calidad de la evidencia: **Moderada**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar ganancia de letras en mejor agudeza visual corregida (calidad de la evidencia: **Muy Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar incidencia de eventos adversos (calidad de la evidencia: **Muy Baja**, ver **Anexo N° 4**)
- **Conclusión:** La inyección intravítrea de antiangiogénico en combinación con corticoide intravítreo no es más beneficioso que la monoterapia con inyección intravítrea de antiangiogénico (calidad de la evidencia: **Muy Baja**).

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados serían relevantes para los pacientes los pacientes/familiares preferirían el uso de la monoterapia con bevacizumab intravítreo debido a que la experiencia como usuario es menos invasiva.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los médicos especialistas tendrían resistencia para aceptar la inyección intravítrea de bevacizumab más corticoide a sus pacientes, ya que no es una práctica habitual.

Factibilidad: El GEG consideró que el uso de la inyección intravítrea de bevacizumab es más factible que el uso de bevacizumab intravítreo más corticoide.

Uso de recursos: El GEG consideró que la inyección intravítrea de bevacizumab en combinación con corticoide es a corto y largo plazo más costoso que la monoterapia con bevacizumab intravítreo.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que la inyección intravítrea de bevacizumab en combinación con corticoide es a largo plazo igual de eficaz que la monoterapia con bevacizumab intravítreo en el tratamiento de la DMRE exudativa, y sin ventajas en el perfil de seguridad, se decidió emitir una recomendación **en contra del uso de la inyección intravítrea de bevacizumab en combinación con corticoide**.
- **Fuerza de la recomendación:** A pesar de que la calidad de la evidencia fue muy baja; se consideró que el uso de corticoides intravítreos es poco aceptado por los especialistas, genera mayores gastos para la institución y no es factible de aplicar; por lo que se decidió asignarle una fuerza **fuerte** a esta recomendación.

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Recomendaciones:

1. En personas con DMRE exudativa, recomendamos no utilizar corticoides intravítreos como tratamiento adyuvante, para el manejo de la enfermedad.

Recomendación fuerte en contra

Calidad de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

e. Seguimiento

Pregunta 6: En personas con DMRE, ¿cuál es la mejor estrategia de seguimiento de la enfermedad?

Conceptos previos:

La degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) es una enfermedad que va progresando hacia la ceguera, si no se trata adecuadamente. Por ello, las estrategias de seguimiento de estos pacientes son fundamentales para detectar signos tempranos de progresión hacia formas neovasculares que requieren tratamiento. Es importante mencionar que el uso de estas estrategias de seguimiento no reemplazan en ninguna circunstancia el examen clínico oftalmológico, el cual sigue siendo fundamental en DMRE (23).

Las estrategias de seguimiento más usadas son: el automonitoreo, que consiste en usar una cartilla estandarizada (Amsler), la cual está conformada por una serie de líneas horizontales y verticales formando una rejilla, con un punto negro central. El procedimiento consiste en visualizar el punto negro, de manera alternada ambos ojos, si hay progresión de DMRE se evidenciarán las líneas de las rejillas de forma ondulada o distorsionada (47). Si bien es cierto es necesario un adecuado entrenamiento a los pacientes y familiares/cuidadores para su uso correcto, es una intervención potencial para detectar precozmente los cambios de la enfermedad.

Otra estrategia de seguimiento es el uso de imágenes como la tomografía de coherencia óptica (OCT), esta intervención permite visualizar la estructura retinal y evidenciar la aparición de neovasos (23). Los ensayos clínicos que evaluaron el uso de anti angiogénicos utilizaron la OCT como medida de seguimiento (48), ya que tiene una alta tasa de detección de cambios en el complejo epitelio pigmentario retiniano-coroideas, presencia de líquido subretiniano o neovascularización coroidea, por lo que no se reportan estudios usando otro tipo de imagen en el seguimiento de pacientes con DMRE exudativa (42).

Justificación de la pregunta:

En pacientes con DMRE las estrategias de seguimiento de estos son fundamentales para detectar signos tempranos de progresión hacia formas neovasculares que requieren tratamiento, o signos de no respuesta al tratamiento anti angiogénico, para indicar cambios en el esquema terapéutico. Sin embargo, hay una gran variabilidad en las estrategias usadas y gran debate sobre cuál sería la mejor estrategia. Por ello la presente GPC aborda esta pregunta para evaluar la mejor estrategia de seguimiento de la enfermedad (automonitoreo u OCT).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
6.1	Pacientes con DMRE no exudativa	Automonitoreo / Examen clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de detección de neovascularización • Cambio promedio de la AV a los 12 meses • Eventos adversos
6.2	Pacientes con DMRE exudativa	OCT / Examen clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de detección de neovascularización • Sensibilidad • Especificidad • RV + • RV -

PICO 6.1 Automonitoreo en DMRE no exudativa:

Búsqueda de RS:

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

Se encontró que la guía NICE (2018) (13) realizó una RS sobre esta pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
NICE* (2018) (13)	14/16	enero 2017	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio promedio de la MAVC • Proporción de participantes con MAVC \geq 20/40 • Tasa de detección de DMRE exudativa

*Esta RS no realiza metaanálisis

Resumen de la evidencia:

Decidimos tomar como referencia la RS de NICE (2018) (13), debido a que es la única, de buena calidad, realizó una búsqueda reciente e incluyó 2 ECA que responden la pregunta.

- **Cambio promedio de la MAVC**
 - La RS de NICE (2018) (13), incluyó 1 ECA (n=81) que encontró que la diferencia de medias de MAVC fue 5.20 (-1.48 a 11.88) **no habiendo diferencias** en el grupo que recibió la intervención con automonitoreo (n=51) en comparación con el grupo control (n=30).

- **Proporción de participantes con MAVC \geq 20/40**
 - La RS de NICE (2018) (13), incluyo 1 ECA (n=81) que encontró que la proporción de participantes con MAVC \geq 20/40 **fue similar** en el grupo que recibió la intervención con automonitoreo (n=51) en comparación con el grupo control (n=30) (RR: 1.31; IC95%: 0.94 a 1.81).
- **Tasa de detección de DMRE exudativa**
 - La RS de NICE (2018) (13), incluyo 1 ECA (n=1520) que encontró que la tasa de detección de DMRE exudativa **fue mayor** en el grupo que recibió la intervención con automonitoreo (n=763) en comparación con el grupo control (n=757) (RR: 1.63; IC95%: 1.06 a 2.52).

PICO 6.2 OCT vs AFG en DMRE exudativa:

Búsqueda de RS:

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

Se encontró que la guía NICE (2018) (13) realizó una RS sobre esta pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
NICE (2018) (13)	14/16	enero 2017	8 OBS	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de detección de neovascularización • Sensibilidad • Especificidad • RV + • RV -

Resumen de la evidencia:

No se encontró evidencia directa para resolver esta pregunta en la RS de NICE (2018). Tampoco se encontró estudios que comparen dichas intervenciones en el seguimiento de pacientes con DMRE neovascular con o sin tratamiento. Cabe resaltar que en todos los ensayos clínicos de tratamiento de esta enfermedad el seguimiento se realizó usando OCT y examen clínico (13), por lo que teóricamente todas los estudios lo consideran como método de seguimiento estándar durante el tratamiento con antiangiogénicos.

La evidencia indirecta encontrada es la siguiente:

- **Detección de fugas de fluido (neovascularización)**
 - La RS de NICE (2018) (13), realizó un MA de 2 estudios observacionales retrospectivos (Giani 2011; Khurana 2010) que incluyó 152 ojos (149

personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la SD-OCT en comparación con la AFG, encontrando un estimado de sensibilidad del 92.3% (IC95% 83.9 a 96.5) y de especificidad del 35.8% (IC95% 25.3 a 47.8). Además, se reportó una RV + de 1.37 (IC95% 1.15 a 1.63) y una RV - de 0.22 (IC95% 0.10 a 0.50).

- **Detección de desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR)**
 - La RS de NICE (2018) (13), reportó 1 estudio observacional retrospectivo (Van de Moere 2006) que incluyó 93 ojos (93 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la SD-OCT en comparación con la AFG, encontrando un estimado de sensibilidad del 38.5% (IC95% 25.8 a 51.9) y de especificidad del 68.3% (IC95% 53.5 a 81.4). Además, se reportó una RV + de 1.21 (IC95% 0.69 a 2.14) y una RV - de 0.90 (IC95% 0.67 a 1.22).

- **Detección de fluido intraretinal**
 - La RS de NICE (2018) (13), reportó 1 estudio observacional retrospectivo (Khurana 2010) que incluyó 59 ojos (56 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la SD-OCT en comparación con la AFG, encontrando un estimado de sensibilidad del 65.5% (IC95% 47.6 a 81.4) y de especificidad del 63.3% (IC95% 45.7 a 79.3). Además, se reportó una RV + de 1.79 (IC95% 1.04 a 3.06) y una RV - de 0.54 (IC95% 0.31 a 0.96).

- **Detección de fluido subretinal**
 - La RS de NICE (2018) (13), reportó 1 estudio observacional retrospectivo (Khurana 2010) que incluyó 59 ojos (56 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la SD-OCT en comparación con la AFG, encontrando un estimado de sensibilidad del 69.0% (IC95% 51.3 a 84.1) y de especificidad del 76.7% (IC95% 60.3 a 89.7). Además, se reportó una RV + de 2.96 (IC95% 1.48 a 5.91) y una RV - de 0.41 (IC95% 0.23 a 0.72).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

Automonitoreo en DMRE no neovascular

- En comparación con la atención habitual (examen clínico), el automonitoreo presentó:
 - Similar cambio promedio de la MAVC (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar proporción de participantes con MAVC \geq 20/40 (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Mayor tasa de detección de DMRE exudativa (calidad de la evidencia: **Baja**, ver **Anexo N° 4**)

El GEG consideró que si bien las intervenciones de automonitoreo de los estudios incluidos en la RS de NICE (2018) (13) (ForseeHome Device; Vision and Memory Stimulating Journal) obtuvieron una mayor tasa de detección de DMRE exudativo, no se reportaron otros parámetros a largo plazo como la agudeza visual o calidad de vida. Además, no se compararon con intervenciones tradicionales y de menor costo como la cartilla de Amsler.

- **Conclusión:** El automonitoreo es más beneficioso que la atención habitual (examen clínico) (calidad de la evidencia: **Baja**).

OCT vs AFG en DMRE exudativa en tratamiento

- Teniendo como prueba de referencia estándar a angiofluoresceinografía retinal (AFG), la tomografía de coherencia óptica (OCT) presentó:
 - Para la detección de fugas de fluido (neovascularización):
 - Sensibilidad de 92.3% (IC 95%: 83.9 a 96.5)
 - Especificidad de 35.8 (IC 95%: 25.3 a 47.8)
 - La razón de verosimilitud positiva fue de 1.37 (1.15 a 1.63)
 - La razón de verosimilitud negativa fue 0.22 (0.10 a 0.50)

El GEG señaló que la detección de fugas de fluido (neovascularización) es más relevante que la detección de los otros parámetros de forma individual (desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR), fluido intraretinal, fluido subretinal) para valorar la precisión diagnóstica de la OCT.

Aunque la sensibilidad de la OCT fue adecuada (92%), se reportó una baja especificidad (36%), la cual podría ser explicada por haberse considerado como prueba de referencia a la angiofluoresceinografía retinal (AFG) en los estudios incluidos en la RS de NICE (2018) (13), ya que no es una prueba perfecta y la presencia de falsos negativos de la prueba de referencia subestiman la real especificidad. Además, es importante señalar que la sensibilidad se considera como el desenlace más importante para el monitoreo de pacientes en tratamiento, ya que los resultados falsos negativos debidos a una baja sensibilidad conducirían a una pérdida de oportunidad terapéutica comprometiendo la visión de las personas.

- **Conclusión:** La tomografía de coherencia óptica (OCT) presenta una adecuada sensibilidad para la detección de neovascularización en personas con DMRE exudativa en seguimiento (calidad de la evidencia: **Baja**).

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

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que en pacientes con DMRE no exudativa los pacientes/familiares preferirían el automonitoreo, y en DMRE exudativa en tratamiento, preferirían el uso de OCT.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los médicos especialistas aceptarían con facilidad el uso de cualquiera de las dos alternativas, según la condición el estadio de DMRE de cada paciente.

Factibilidad: El GEG consideró que en pacientes con DMRE no exudativa, el realizar automonitoreo es factible. En pacientes con DMRE exudativa en tratamiento, la factibilidad de OCT está comprometida debido a la necesidad adquisición de equipos y capacitación.

Uso de recursos: El GEG consideró que en DMRE no exudativa, el realizar automonitoreo es menos costoso. En DMRE exudativa en tratamiento, el uso de OCT, podría ser a largo plazo menos costoso.

- **Dirección de la recomendación:**

Automonitoreo: Aunque las estrategias de automonitoreo en nuestro contexto son diferentes a las reportadas en los estudios incluidos, se consideró que otras estrategias como el uso de la cartilla de Amsler o Amsler ambiental son aceptadas por los médicos especialistas, son factibles y menos costosas, por lo que se decidió formular una recomendación **a favor del automonitoreo** como estrategia diagnóstica de seguimiento en personas con DMRE no exudativa.

Tomografía de coherencia óptica (OCT): Aunque la especificidad de la OCT reportada en los estudios incluidos fue inadecuada, se consideró que en la actualidad la OCT es el gold standard para el diagnóstico de DMRE exudativa y principal prueba diagnóstica de seguimiento en los ensayos clínicos de pacientes con DMRE exudativa en tratamiento; siendo esto aceptado por los médicos especialistas, por lo que se decidió formular una recomendación **a favor de la tomografía de coherencia óptica (OCT)** como estrategia diagnóstica de seguimiento en personas con DMRE exudativa.

- **Fuerza de la recomendación:**

Automonitoreo: A pesar de que la calidad de la evidencia fue baja, se consideró que el automonitoreo es preferido por los pacientes, aceptada por los médicos especialistas y factible de aplicar; por lo que se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Tomografía de coherencia óptica (OCT): A pesar de que la calidad de la evidencia fue baja, se consideró que la OCT es preferida por los pacientes, aceptada por los médicos especialistas y factible de aplicar; por lo que se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buenas prácticas clínicas:

1. El GEG consideró importante señalar como signos de alarma en personas con DMRE: la disminución aguda de la agudeza visual, nueva metamorfopsia y/o nuevo escotoma central o paracentral; que al estar presentes ameritan la evaluación lo antes posible por un oftalmólogo, tal como indica la American Academy of Ophthalmology (AAO) (2015) (15) y la GPC NICE (2018) (13).
2. El GEG consideró importante indicar en personas con DMRE no exudativa, la realización del automonitoreo al menos una vez al mes con la cartilla de Amsler o la identificación de la distorsión de los bordes rectos de objetos con los que están familiarizados (Amsler ambiental), evaluando cada ojo por separado, con

corrección (lentes de contacto o anteojos) en caso corresponda, en un entorno adecuadamente iluminado. Esta estrategia de seguimiento es recomendada en la GPC NICE (2018) (13).

3. El GEG consideró importante mencionar el rol de los familiares o cuidadores en el monitoreo de síntomas de aquellos pacientes que presenten dificultades para su evaluación de la visión, siendo clave la instrucción de familiares o cuidadores como parte de la atención, tal como recomienda la GPC NICE (2018) (13).
4. El GEG consideró importante mencionar que en personas con DMRE no exudativa, el intervalo de seguimiento será entre 6 a 12 meses, dependiendo de los hallazgos clínicos y según criterio del médico tratante, tal como recomienda la American Academy of Ophthalmology (AAO) (2015).
5. En personas con DMRE exudativa, el intervalo de seguimiento dependerá de los hallazgos clínicos y según criterio del médico tratante, tal como recomienda la American Academy of Ophthalmology (AAO) (2015).

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En personas con DMRE, aconsejar que acuda lo antes posible a su establecimiento de salud para evaluación oftalmológica si presenta alguno de los siguientes signos de alarma en el ojo afectado o contralateral:
 - Disminución aguda de la agudeza visual
 - Nueva metamorfopsia
 - Nuevo escotoma central

Recomendación 1:

2. En personas con DMRE no exudativa, recomendamos indicar la realización de automonitoreo para la detección de progresión de síntomas.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

3. Este automonitoreo debe realizarse al menos una vez al mes con la cartilla de Amsler o mediante la identificación de la distorsión de los bordes rectos de objetos con los que están familiarizados (Amsler ambiental), evaluando cada ojo por separado, con corrección (lentes de contacto o anteojos) en caso corresponda, en un entorno adecuadamente iluminado.
4. En personas con DMRE no exudativa que no puedan realizar el automonitoreo de su visión, instruir a los familiares o cuidadores sobre cómo realizar dicho monitoreo de la visión.
5. En personas con DMRE no exudativa, el intervalo de seguimiento será entre 6 a 12 meses, dependiendo de los hallazgos clínicos y según criterio del médico tratante.

Recomendación 2:

6. En personas con DMRE exudativa en tratamiento, recomendamos realizar el seguimiento con la evaluación de la agudeza visual y de la OCT.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

7. En personas con DMRE exudativa, el intervalo de seguimiento dependerá de los hallazgos clínicos y según criterio del médico tratante.

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

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

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

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

Tema	Indicador	Numerador	Denominador	Valor esperado
Diagnóstico	Proporción de personas diagnosticadas de DMRE mediante evaluación oftalmológica	Personas diagnosticadas de DMRE mediante evaluación oftalmológica	Total de personas evaluadas en los servicios de oftalmología	≥ 90%
Diagnóstico	Proporción de personas diagnosticadas de DMRE exudativa usando OCT.	Personas diagnosticadas de DMRE exudativa usando OCT.	Total de personas diagnosticadas de DMRE exudativa	≥ 90%
Tratamiento	Proporción de personas con DMRE exudativa tratadas con bevacizumab intravítreo	Personas diagnosticadas de DMRE exudativa tratadas con bevacizumab intravítreo	Total de personas diagnosticadas de DMRE exudativa	≥ 90%

VIII. Referencias

1. Jager RD, Mieler Wf Fau - Miller JW, Miller JW. Age-related macular degeneration. (1533-4406 (Electronic)).
2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2004;122(4):564-72.
3. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health*. 2014;2(2):e106-16.
4. World Health Organization. Global Data on Visual Impairments 20102012 November 2017]. Available from: <http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf>.
5. Furtado JM, Lansingh VC, Carter MJ, Milanese MF, Pena BN, Ghersi HA, et al. Causes of blindness and visual impairment in Latin America. *Survey of ophthalmology*. 2012;57(2):149-77.
6. Limburg H, Espinoza R, Lansingh VC, Silva JC. Functional low vision in adults from Latin America: findings from population-based surveys in 15 countries. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2015;37:371-8.
7. Salomao SR, Cinoto RW, Berezovsky A, Araujo-Filho A, Mitsuhiro MR, Mendieta L, et al. Prevalence and causes of vision impairment and blindness in older adults in Brazil: the Sao Paulo Eye Study. *Ophthalmic epidemiology*. 2008;15(3):167-75.
8. Campos B, Cerrate A, Montjoy E, Dulanto Gomero V, Gonzales C, Tecse A, et al. Prevalencia y causas de ceguera en Perú: encuesta nacional. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2014;36:283-9.
9. Llerena Díaz AY, Pérez Rodríguez AE. Principales afecciones oftalmológicas en el municipio de Guanés, Pinar del Río. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2010;23:122-35.
10. Herrera Añazco P, Díaz Sánchez MG, Palacios Guillén M, Núñez Talavera L, López Herrera A, Valencia Rodríguez J, et al. Compromiso ocular en pacientes en hemodialysis. *Acta Médica Peruana*. 2013;30:116-9.
11. 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.
12. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSa; 2015.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guideline - Age-related macular degeneration: diagnosis and management. 2018.
14. 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.
15. American Academy of Ophthalmology - Retina and Vitreous Panel. "Preferred Practice Pattern Guidelines. Age-Related Macular Degeneration.". San Francisco, CA.2015.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Gass JD, Agarwal A, Lavina AM, Tawansy KA. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2003;23(6):741-51.
23. Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D, Abecasis GR, Curcio CA, Swaroop A. Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together. *Annual review of genomics and human genetics*. 2014;15:151-71.
24. Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Progress in retinal and eye research*. 2016;54:64-102.
25. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1998;116(5):653-8.
26. Munoz B, Klein R, Rodriguez J, Snyder R, West SK. Prevalence of age-related macular degeneration in a population-based sample of Hispanic people in Arizona: Proyecto VER. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2005;123(11):1575-80.
27. Klein R, Meuer SM, Myers CE, Buitendijk GH, Rochtchina E, Choudhury F, et al. Harmonizing the classification of age-related macular degeneration in the three-continent AMD consortium. *Ophthalmic epidemiology*. 2014;21(1):14-23.
28. Liew G, Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, Wang JJ. Validating the AREDS Simplified Severity Scale of Age-Related Macular Degeneration with 5- and 10-Year Incident Data in a Population-Based Sample. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1874-8.
29. Brandl C, Zimmermann ME, Günther F, Barth T, Olden M, Schelker SC, et al. On the impact of different approaches to classify age-related macular degeneration: Results from the German AugUR study. *Scientific Reports*. 2018;8(1):8675.
30. Spaide RF. Improving the age-related macular degeneration construct: a new classification system. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2018;38(5):891-9.
31. Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, van Lookeren Campagne M, Henry EC, Brittain C. The pathophysiology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration and the complement pathway as a therapeutic target. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2017;37(5):819.
32. Anderson RE, Kretzer FL, Rapp LM. Free radicals and ocular disease. *Free Radicals in Diagnostic Medicine*: Springer; 1994. p. 73-86.
33. Yolton D, Kaminski M, Yolton R. Free radicals and antioxidant supplementation: a review of their roles in age-related macular degeneration. *Journal of the American Optometric Association*. 1993;64(12):871-8.
34. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;7:Cd000254.
35. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JR, Bradley M, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(1):75-80.
36. Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *Jama*. 1996;276(14):1147-51.

37. Mares JA, Volland RP, Sondel SA, Millen AE, Larowe T, Moeller SM, et al. Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 2011;129(4):470-80.
38. Merle BM, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;102(5):1196-206.
39. Tan JS, Wang JJ, Flood V, Rochtchina E, Smith W, Mitchell P. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(2):334-41.
40. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL, 3rd, Gensler G, Lindblad AS, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 2007;125(9):1225-32.
41. Gorusupudi A, Nelson K, Bernstein PS. The Age-Related Eye Disease 2 Study: Micronutrients in the Treatment of Macular Degeneration. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md). 2017;8(1):40-53.
42. Yonekawa Y, Miller JW, Kim IK. Age-related macular degeneration: advances in management and diagnosis. *Journal of clinical medicine*. 2015;4(2):343-59.
43. Hodgson N, Wu F, Zhu J, Wang W, Ferreyra H, Zhang K, et al. Economic and quality of life benefits of anti-VEGF therapy. *Molecular pharmaceutics*. 2016;13(9):2877-80.
44. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;3:Cd005139.
45. 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.
46. Si J-K, Tang K, Bi H-S, Guo D-D, Guo J-G, Du Y-X, et al. Combination of ranibizumab with photodynamic therapy vs ranibizumab monotherapy in the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of ophthalmology*. 2014;7(3):541.
47. Kampmeier J, Zorn M, Lang G, Botros Y, Lang G. Comparison of Preferential Hyperacuity Perimeter (PHP) test and Amsler grid test in the diagnosis of different stages of age-related macular degeneration. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2006;223(9):752-6.
48. Rosenfeld PJ. Optical coherence tomography and the development of antiangiogenic therapies in neovascular age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(9):OCT14-OCT26.

IX. Anexos

Anexo A



Propuesta de consentimiento informado para el uso de bevacizumab en oftalmología

INDICACIONES

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

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

LIMITACIONES Y ADMINISTRACIÓN

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

ALTERNATIVAS

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

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

En el mercado peruano existen otros medicamentos similares al bevacizumab (Avastin) por su acción antiangiogénica y por sus riesgos / beneficios: ranibizumab (Lucentis) y el aflibercept (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. _____

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: <ul style="list-style-type: none"> - La pérdida de aproximadamente 0,4 mL por retención de líquido por las paredes y en el tapón de jebes 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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.

	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <p>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.</p>
Control Microbiológico	<p>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.</p>
Conservación y estabilidad	<p>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.</p> <p>Para casos en que se desee conservar hasta 9 días, considerar que el producto debe ser estar refrigerado (2 a 8°C) y protegido de la luz, siempre y cuando se cuente con las siguientes condiciones:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>Jeringas cargadas con líquido transparente e incoloro. El contenido no debe presentar turbidez, partículas en suspensión ni cristalización.</p>
Transporte y distribución	<p>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.</p> <p>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.</p>
Dosis de Administración	<p>bevacizumab 1.25 mg (0.05 ml)</p>

Anexo C
RECOMENDACIONES REFERENCIALES SOBRE LA ADMINISTRACIÓN DE BEVACIZUMAB
MEDIANTE INYECCIÓN INTRAVITREA

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

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

Diagnóstico/condición de salud	Degeneración macular relacionada a la edad (DMRE), edema macular diabético (EMD), y otras enfermedades oftalmológicas asociadas al factor de crecimiento endotelial vascular.
Grupo etario	Adultos.
Denominación del procedimiento	Inyección intravítrea.
Recomendaciones específicas pre-inyección	<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	<p>Propuesta de secuencia del procedimiento*:</p> <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</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.

	<p>8) Extracción suave de la aguja con presión en el sitio de punción mediante hisopo o aplicador estéril.</p> <p>9) Irrigación de la superficie ocular con solución salina.</p> <p>10) Administración de dos gotas de moxifloxacino al 0.5 %.</p> <p>11) Retiro del blefaróstato o separador palpebral estéril.</p> <p>12) Exploración de la percepción luminosa y visión de objetos del ojo tratado.</p> <p>13) Oclusión con parche ocular por dos a cuatro horas.</p>
<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.*