

## **Consentimiento informado para la inyección de un dispositivo intraocular de liberación de corticoide en el edema macular secundario a una oclusión de rama venosa de la retina (dexametasona, Ozurdex)**

(Leyes 26.529 y 26.742 / Decreto reglamentario 1.089/2012)

Nota: El diseño y contenido de este consentimiento, evaluado y aprobado por el Consejo Argentino de Oftalmología, es autoría del Prof. Dr. Roberto Borrone. Su texto original no debe ser modificado.

### **1) Constancia de recepción del formulario**

En el día de la fecha, ....., recibí de mi oftalmólogo, Dr. ...., este formulario que contiene información sobre mi enfermedad ocular, el tratamiento que me ha propuesto, sus riesgos y las alternativas terapéuticas existentes. Luego de leer en mi casa detenidamente con mis familiares esta información, he sido citado el día ..... para que mi oftalmólogo aclare todas mis dudas.

### **2) ¿Qué es el edema macular secundario a una oclusión de rama venosa de la retina?**

La retina es la membrana sensible que tapiza por dentro la pared posterior del ojo como si fuera el empapelado de una habitación. En ella hay células fotorreceptoras (conos y bastones) que reciben la luz y la convierten en una señal eléctrica que es transportada hacia el cerebro por intermedio del nervio óptico.

La retina tiene una gran actividad metabólica y por ello necesita un aporte importante de oxígeno que le llega por sus vasos y capilares sanguíneos.

La sangre oxigenada llega a las capas internas de la retina por intermedio de la arteria central de la retina. Este vaso sanguíneo se subdivide en múltiples pequeñas arterias que terminan en diminutos capilares. A ese nivel, el oxígeno pasa desde la sangre hacia las células de la retina. Los capilares se continúan con las venas. La sangre abandona la retina por medio de ramas venosas que desembocan en una vena mayor denominada vena central de la retina. Cuando se obstruye una de aquellas ramas venosas hablamos de oclusión de rama venosa de la retina. Al detenerse parcial o totalmente el retorno de la sangre venosa (que viene de la retina y se dirige al sistema venoso mayor por fuera del ojo) se altera la nutrición de la retina. No llega la necesaria cantidad de oxígeno y a esta situación la llamamos isquemia. Como el requerimiento de oxígeno por parte de la retina es muy alto (debido a su gran actividad metabólica), rápidamente las células de la retina isquémica sintetizan una sustancia llamada factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés). Esta sustancia crea nuevos vasos sanguíneos denominados neovasos (a este proceso lo llamamos angiogénesis) para tratar de transportar sangre oxigenada a la retina. Estos neovasos tienen paredes muy frágiles, lo que puede generar hemorragias y también pueden tironear la retina provocando su desprendimiento. Además, esta sustancia VEGF provoca un aumento importante en la permeabilidad de los pequeños vasos sanguíneos de la retina (capilares). El resultado es lo que denominamos edema. Esto significa que pasa líquido desde los vasos sanguíneos hacia la retina provocando su engrosamiento, es decir, un aumento de su espesor. Cuando este edema afecta la parte central de la retina (denominada mácula) se produce un edema macular. En esta situación se altera el funcionamiento de las células fotorreceptoras de la mácula (los conos) y esto provoca una gran disminución de la agudeza visual. En síntesis, la oclusión venosa de rama de la retina puede provocar un edema macular al aumentar la presión dentro de los capilares por la dificultad en el retorno venoso y paralelamente por la producción del factor VEGF. Además, como ya se explicó, el factor VEGF puede generar neovasos.

Las oclusiones de rama venosa se clasifican en isquémicas y no isquémicas, de acuerdo con la superficie de la retina que quedó sin el aporte necesario de oxígeno. Cuando la superficie de retina isquémica es importante y se detecta el inicio de crecimiento de neovasos, está indicado el tratamiento con láser (fotocoagulación).

En cuanto a las causas que generan una oclusión venosa de la retina, los factores de riesgo conocidos más frecuentes son: la hipertensión arterial, las hiperlipidemias, la diabetes, la edad (más frecuente en mayores de 55 años), el glaucoma, la hiperhomocistinemia y todos los cuadros en los que existe una hipercoagulabilidad de la sangre: policitemia, síndrome antifosfolípido, resistencia a la proteína C activada, déficit de proteína C, mutación del

gen de protrombina, déficit del factor XII, cuadros de periflebitis oclusivas (enfermedad de Behcet, sarcoidosis), etc.

Los corticoides como la dexametasona (droga contenida en el dispositivo Ozurdex) son drogas que logran impedir que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) se genere y pueda actuar, y además bloquean otras sustancias que intervienen en los procesos inflamatorios (citoquinas y prostaglandinas). También mejoran la hermeticidad de la unión entre las células que forman la pared de los vasos sanguíneos para que actúen como una barrera que impida el escape de líquido hacia la retina.

### **3) ¿En qué consiste el tratamiento del edema macular secundario a una oclusión de rama venosa de la retina mediante el implante intraocular de un dispositivo de liberación de corticoide dentro de la cavidad vítrea (Ozurdex)?**

La dexametasona es el corticoide ubicado dentro del dispositivo de liberación lenta biodegradable (Ozurdex 0.7 mg). El dispositivo mide 0,46 mm de diámetro y 6 mm de longitud.

El dispositivo de liberación de dexametasona (Ozurdex) se inyecta en el interior del ojo, en una cámara ubicada en la parte posterior del globo ocular delante de la retina, denominada cámara vítrea (ocupada por una gelatina llamada humor o cuerpo vítreo).

Este procedimiento se efectúa bajo estrictas condiciones de asepsia, equivalentes a las de una cirugía ocular. Se realiza con anestesia local y en forma ambulatoria.

El dispositivo se ubica dentro de la cámara vítrea del ojo mediante un inyector provisto en una unidad sellada. El cirujano realiza la inyección a través de la pared blanca del ojo (esclera) realizando una delicada punción autosellante.

El dispositivo puede liberar el corticoide (dexametasona) durante un período de hasta 6 meses.

El médico oftalmólogo tratante decidirá, de acuerdo con la evolución (agudeza visual y espesor de la mácula) si es necesario realizar nuevas inyecciones del dispositivo intravítreo (Ozurdex).

### **4) Beneficio que se espera conseguir con el implante de liberación de corticoide en la cámara vítrea del ojo (Ozurdex) en pacientes con edema macular secundario a una oclusión de rama venosa de la retina**

El beneficio que se espera conseguir es la mejora de la visión mediante la reducción del edema macular.

El resultado se mide por la cantidad de letras “ganadas”, es decir, la cantidad de letras que pueden leer los pacientes luego de la inyección (y que antes de la inyección no leían) en un cartel de prueba de la visión que tiene 5 letras por renglón (cartel ETDRS).

En uno de los estudios realizados, la mejor visión corregida (con la corrección óptica que cada paciente requiera) a los 6 meses de realizada la inyección del implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex) significó una ganancia de 15 letras o más en el 37.3% de los pacientes respecto de la visión que tenían antes del tratamiento.

Es frecuente que parte de la mejoría de la agudeza visual se pierda y sea necesario repetir la inyección del dispositivo intraocular.

### **5) Riesgos y/o complicaciones que podría generar el procedimiento de inyección intraocular de un implante de liberación de corticoide (Ozurdex)**

Un concepto importante: todo procedimiento intraocular tiene graves riesgos visuales potenciales. El riesgo más grave es la pérdida definitiva de la visión del ojo en el que se efectúa el implante intraocular. Esto sería excepcional pero no es imposible.

Algunas de las más frecuentes y/o más graves complicaciones posibles son:

- **Ojo rojo por hemorragia subconjuntival** (hemorragia en la pared blanca del ojo). Se reportó en el 20% de los casos y se resuelve espontáneamente.
- **Visión borrosa.** Es en general temporario. Es recomendable evitar la conducción de vehículos inmediatamente después del procedimiento.
- **Inflamación interna del ojo no infecciosa.**
- **Aumento de la presión ocular (glaucoma cortisónico).** Se lo ha reportado en el 25% de los pacientes luego de un procedimiento, pero en los casos que requirieron tres procedimientos se eleva al 40%. En este tipo de glaucoma la presión ocular se controla habitualmente con medicación local (gotas). Sólo algunos pacientes requerirán una intervención quirúrgica para controlar la presión ocular.

- **Partículas flotando en el campo visual o flotadores vítreos.** El paciente percibe puntos negros, filamentos negros o una “nube” flotando en el campo visual. Generalmente es transitorio pero puede ser definitivo. Fue reportado en el 1% de los casos.
- **Lagrimeo.** Reportado en el 1,7% de los casos.
- **Migración (desplazamiento) del implante dentro del ojo.**
- **Hipotonía del ojo.**
- **Hemorragia intraocular.** Puede resolverse espontáneamente pero ciertos casos pueden requerir una cirugía ocular invasiva denominada vitrectomía. Los casos más severos pueden generar un desprendimiento de retina con la posibilidad de pérdida definitiva de la visión.
- **Desgarro en la retina.**
- **Oclusión de una vena de la retina.** Reportado en el 1% de los casos.
- **Desprendimiento de retina.** Requiere una o más intervenciones quirúrgicas con el riesgo infrecuente de pérdida de la visión.
- **Endoftalmitis (infección interna del ojo).** En ciertos casos puede evolucionar hacia la pérdida de visión del ojo a pesar de un oportuno y correcto tratamiento. Una endoftalmitis puede ocurrir en inyecciones intraoculares perfectamente realizadas por los oftalmólogos más expertos. Aun cumpliendo con las más estrictas medidas de bioseguridad (asepsia) es imposible la prevención de una endoftalmitis con un 100% de seguridad. En prácticamente todos los casos el germen que la causa está en los tejidos vecinos al ojo del propio paciente. Es sumamente grave y puede terminar con la pérdida definitiva de la visión e inclusive del ojo. Es fundamental el diagnóstico precoz. ***Usted debe consultar inmediatamente si en el postoperatorio siente:***
  - dolor
  - si nota disminución de la visión
  - si los párpados están inflamados
  - si el ojo está muy rojo o con secreción
- **Advertencia:** no frotar el ojo tratado ni nadar al menos por siete días después de la cirugía.
- **Catarata cortisónica.** Los corticoides pueden generar la opacificación del cristalino (lente interna del ojo). Esta situación requiere habitualmente una cirugía. Luego de un procedimiento se ha detectado catarata en el 30% de los pacientes, pero si se requirieron tres procedimientos se eleva al 50%.
- **Atrofia del globo ocular (ptisis bulbi).** Un ojo que pierde la visión ya sea como consecuencia de una infección (endoftalmitis) o por un desprendimiento de retina, puede sufrir la disminución de su tamaño. A esta situación se la denomina ptisis bulbi.

## 6) ¿Existe otra posibilidad para tratar el edema macular secundario a una oclusión de rama venosa de la retina? (tratamientos alternativos)

Una opción son las inyecciones intraoculares (intravítreas) de drogas antiangiogénicas.

Estas drogas bloquean la acción de una sustancia denominada factor de crecimiento vascular endotelial (generado por las células de la retina isquémica). Esta sustancia, en el caso específico de la oclusión de rama venosa de la retina, genera un aumento en la permeabilidad de las paredes vasculares de la mácula con “filtración” de líquido desde la sangre hacia la retina (edema).

El problema es que se requiere varias de estas inyecciones (dosis de ataque y luego de mantenimiento).

Una de las drogas más recientes es el aflibercept (nombre comercial: Eylia).

En un estudio se comparó la mejoría en la visión luego de las inyecciones intraoculares de aflibercept (Eylia) con el tratamiento convencional con láser (estudio VIBRANT). A las 24 semanas de iniciado el tratamiento, el porcentaje de pacientes cuya agudeza visual aumentó en 15 o más letras fue del 52,7% en los tratados con aflibercept versus 26,7% en el grupo tratado con láser.

Respecto de los riesgos de este tipo de drogas antiangiogénicas debemos distinguir entre: los que pueden comprometer a la salud general y los riesgos para el ojo.

### ***Riesgos que pueden comprometer la salud general***

Son potencialmente los que se denomina eventos tromboembólicos arteriales, es decir oclusiones de las arterias que pueden generar, por ejemplo, un infarto agudo de miocardio o un accidente cerebrovascular (ACV). En los estudios Galileo y Copérnico, entre las 76 y las 100 semanas se registró un evento trombótico arterial en el 0,6% de los pacientes.

Otros efectos generales muy infrecuentes que potencialmente puede generar la inyección de un antiangiogénico en el ojo son los siguientes:

- Hipertensión arterial.
- Trombosis venosa profunda.
- Muerte presuntamente vinculable a la inyección (luego de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio).
- Desórdenes gastrointestinales (dolor abdominal, colitis, obstrucción intestinal).
- Perforaciones gastrointestinales.
- Nasofaringitis.
- Anemia.
- Accesos de tos.
- Artralgias.
- Sinusitis.

### ***Riesgos para el ojo inyectado con las sustancias antiangiogénicas***

Un concepto importante: toda inyección dentro del ojo tiene graves riesgos visuales potenciales. El más grave es la pérdida definitiva de la visión del ojo inyectado. Esto es muy infrecuente pero no es imposible.

- Ojo rojo por hemorragia subconjuntival (hemorragia en la pared blanca del ojo).
- Visión borrosa.
- Inflamación interna del ojo no infecciosa.
- Desgarro del epitelio pigmentario de la retina.
- Aumento transitorio de la presión ocular.
- Partículas flotando en el campo visual.
- Dolor ocular.
- Lagrimeo.
- Desgarro en la retina.
- Endoftalmitis (infección interna del ojo) que en ciertos casos puede evolucionar hacia la pérdida de visión del ojo a pesar de un oportuno y correcto tratamiento.
- Hemorragia intraocular. Puede resolverse espontáneamente pero ciertos casos pueden requerir una cirugía ocular invasiva denominada vitrectomía. Los casos más severos pueden generar un desprendimiento de retina con la posibilidad de pérdida definitiva de la visión.
- Desprendimiento de retina. Esto lleva a la necesidad de realizar una o más cirugías. Aunque reducida, existe la posibilidad de pérdida definitiva de la visión.
- Catarata. Toda inyección intraocular puede tener como complicación la generación de una catarata. Esta situación puede requerir una cirugía de la catarata.
- Atrofia del globo ocular (ptisis bulbi). Un ojo que pierde la visión ya sea como consecuencia de una infección (endoftalmitis) o por un desprendimiento de retina, puede sufrir la disminución de su tamaño. A esta situación se la denomina ptisis bulbi.

Existe una droga similar en su acción al aflibercept denominada bevacizumab (Avastin). Su utilización en inyecciones intraoculares no ha sido aprobada aún para su uso en oftalmología por las agencias gubernamentales como la FDA en los Estados Unidos o la ANMAT en la Argentina. Sin embargo, existe una gran cantidad de publicaciones científicas internacionales de primer nivel que avalan su utilización demostrando una eficacia y seguridad equivalente al aflibercept.

Su uso en estas condiciones se lo considera “off label”, es decir que su administración en inyecciones intraoculares no está contemplado en el prospecto por el laboratorio que elabora la droga.

Otra droga dentro del mismo grupo de drogas antiangiogénicas es el ranibizumab (Lucentis). Esta droga cuenta con la aprobación para el uso intraocular tanto de la FDA como de la ANMAT. Sus beneficios y riesgos potenciales son similares a los del aflibercept. La ventaja del aflibercept sería la de necesitar en muchos casos un menor número de dosis y su eficacia en ciertos casos que no responden al ranibizumab.

Todas las drogas que requieren inyecciones intraoculares reiteradas (intravítreas) comparten los riesgos de infección (endoftalmitis), hemorragia intraocular, desgarros retinales, desprendimiento de retina, catarata, oclusiones vasculares de la retina y aumento de la presión ocular.

### Otros corticoides intraoculares

Existen otros corticoides que se utilizan en inyecciones intraoculares (intravítreas) como la triamcinolona o en implantes intravítreos como la fluocinolona (Retisert). Sus efectos sobre la presión ocular (glaucoma cortisónico) y la opacificación del cristalino (catarata cortisónica) son significativos. Entre un 80% y un 87% de cataratas en tanto que 5% a 8% de los pacientes con glaucoma secundario al implante de fluocinolona requirieron cirugías para controlar la presión ocular.

La ventaja del dispositivo biodegradable de liberación de corticoide es precisamente evitar esas inyecciones reiteradas (en muchos casos mensuales). El número de procedimientos de inyección del dispositivo siempre es menor al número de inyecciones intraoculares que requieren las drogas antiangiogénicas. El resultado en cuanto a recuperación visual es estadísticamente mejor con las drogas antiangiogénicas. Una opción que también se utiliza es el tratamiento combinado.

### Tratamiento con láser

La opción terapéutica en casos de edema macular persistente en oclusiones venosas de rama (antes de la disponibilidad de la inyección intraocular de las drogas antiangiogénicas ó del implante de liberación de corticoide) era la aplicación de impactos de láser en la mácula.

El estudio SCORE en oclusiones venosa de rama demostró una efectividad similar entre la inyección de corticoides y el láser (entre el 26% y el 29% de los pacientes ganaron 15 o más letras de visión a los 12 meses versus sólo el 7% de los controles no tratados). En el caso del dispositivo intraocular de liberación de corticoide, en oclusiones venosas de rama, a los 6 meses el 41% de los tratados ganó 15 o más letras versus el 23% de los controles.

### 7) ¿Qué ocurre si no se trata el edema macular secundario a una oclusión de rama venosa de la retina?

Dejado el edema macular a su libre evolución y sin ser tratado, el final en algunos casos puede ser un profundo deterioro de la agudeza visual, la pérdida de la capacidad de lectura del ojo afectado y la presencia de una mancha (escotoma) en el centro del campo visual. Es importante que usted entienda que esta situación NO *significa ceguera total*, ya que el ojo mantiene el campo visual periférico.

### 8) Características particulares que presenta su caso

### 9) Espacio para anotar dudas o preguntas

### 10) Consentimiento (autorización para efectuar el procedimiento)

Luego de haber recibido este formulario con tiempo suficiente para su lectura detallada y habiendo aclarado satisfactoriamente todas mis dudas, mi firma al pie certifica que doy voluntariamente mi autorización (consentimiento) para que se me realice un procedimiento de inyección de un dispositivo intraocular de liberación de corticoide (Ozurdex) en mi ojo ..... a cargo del equipo médico constituido por los doctores .....

Firma del paciente: .....

Aclaración: .....

DNI: .....

Firma del testigo: .....

Aclaración: .....

DNI: .....

### 11) Fotografías y/o videos con finalidad científico-técnica

El paciente SI / NO autoriza al equipo médico a obtener fotografías, videos o registros gráficos para difundir resultados o iconografía en publicaciones médicas y/o ámbitos científicos (rodear con un círculo la opción elegida).

Firma del paciente: .....

Aclaración: .....

DNI: .....

Firma del testigo: .....

Aclaración: .....

DNI: .....

**12) Revocación del consentimiento informado**

Dejo asentada mi voluntad de ejercer mi derecho a revocar el consentimiento Informado previamente firmado en el que autorizaba al equipo médico integrado por los Dres. .... a efectuarme un procedimiento de inyección de un dispositivo intraocular de liberación de corticoide (Ozurdex) en mi ojo ..... He sido informado sobre las consecuencias previsibles (riesgos) de esta decisión, descritas en el ítem 7 de este formulario.

Firma del paciente: .....

Aclaración: .....

DNI: .....

Fecha: .....

Firma del representante legal (de corresponder): .....

Aclaración: .....

DNI: .....

Fecha: .....

Firma del médico: .....