

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA INYECCIÓN INTRAVÍTREA DE BEVACIZUMAB (“AVASTÍN”) EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO.

(Leyes 26.529 - 26742 y Decreto Reglamentario 1089 / 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.

DERECHO A NO RECIBIR INFORMACIÓN SANITARIA

Ejerceré mi derecho a no recibir información sanitaria vinculada a mi patología ocular, los procedimientos diagnósticos relacionados ni los tratamientos planificados.

Firma del paciente
DNI _____

Firma del profesional
DNI _____

Autorizo a disponer de la información sanitaria vinculada a mi patología ocular y a decidir sobre mi tratamiento a _____
DNI _____

Firma del paciente
DNI _____

Firma del representante legal
DNI _____

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 posibilidades alternativas terapéuticas que tengo a mi disponibilidad. Luego de leer en mi casa detenidamente con mis familiares esta información, he sido citado el día _____ para que el oftalmólogo aclare todas mis dudas.

2) ¿Qué es el edema macular diabético?

En la diabetes existen dos formas de compromiso de la retina que por separado o combinados pueden provocar disminución de la visión: 1) la maculopatía diabética y 2) la retinopatía diabética.

Maculopatía es una enfermedad de la mácula. La mácula es la parte central de la retina. A su vez la retina es la membrana sensible que tapiza el interior de la pared de nuestros ojos en su sector posterior. La retina es un tejido con células fotosensibles llamadas fotorreceptores (conos y bastones) que transforman la luz que les llega en una señal eléctrica que se transmite por el nervio óptico hacia el cerebro.

En la mácula se concentran el mayor número de las células fotorreceptoras llamadas “conos” gracias a los cuales podemos leer, distinguir pequeños detalles y diferenciar los colores.

En la diabetes se enferman los pequeños vasos sanguíneos (capilares) que transportan el oxígeno a la retina. Al comprometerse las paredes de estos vasos sanguíneos se deforman y dilatan (“microaneurismas”) y dejan pasar parte del líquido de la sangre (plasma) hacia la retina. Esta “inundación” o infiltración líquida de un tejido se llama “edema”. La retina aumenta su espesor como cuando tenemos un

edema en nuestras piernas por trastornos circulatorios. El problema es que la retina y su parte central (la mácula) es un tejido muy fino y con una pequeña cantidad de líquido alcanza para que sus células (los conos) dejen de funcionar correctamente. El paciente sufre entonces una disminución de la visión. El médico oftalmólogo detecta signos de edema macular al efectuar el fondo de ojo. Se trata de pequeñas manchitas amarillentas en la mácula denominadas exudados. El edema se puede medir mediante un estudio llamado Tomografía Óptica de la Retina (OCT) que consiste en una serie de imágenes de la mácula que permiten ver todo el espesor del tejido (como si fuera un microscopio) y medir cuan “engrosada” está la mácula (edema). A este cuadro se lo denomina “EDEMA MACULAR DIABÉTICO”.

Hay dos variedades de “EDEMA MACULAR DIABÉTICO”: A) Edema Macular diabético FOCAL; y B) Edema macular diabético “DIFUSO”.

En el primero se puede identificar el vaso sanguíneo patológico (microaneurisma) que está generando la filtración (el edema). En cambio en el edema difuso no existe un único punto de filtración y, además, es difícil identificar los múltiples puntos de filtración que generan el edema.

Si el oftalmólogo desea saber donde están esos pequeños vasos sanguíneos que dejan filtrar el líquido desde la sangre hacia el tejido de la mácula, indicará un estudio denominado angiografía fluoresceínica de la retina para lo cual hay que inyectar en una vena del brazo del paciente una sustancia de contraste y luego tomar una serie de fotografías que registran el paso de esa sustancia por los vasos sanguíneos de la retina. Este estudio tiene un bajo riesgo de complicaciones posibles propias de las inyecciones endovenosas de sustancias de contraste (en pacientes alérgicos a dichas drogas). Por ello hay que realizar previamente un test para descartar alergia.

Actualmente existe la posibilidad de realizar una angiografía sin necesidad de inyectar una sustancia de contraste (“ANGIO OCT”), pero estos equipos aún no están muy difundidos.

Hay dos formas de tratar el edema macular diabético: 1) cerrar los vasos sanguíneos enfermos que permiten la filtración de líquido mediante impactos de láser y/o 2) lograr que la pared de estos vasos sanguíneos no sean permeables (no permitan pasar el líquido). Hay sustancias descubiertas recientemente que “impermeabilizan” las paredes de estos pequeños vasos sanguíneos.

3) ¿En qué consiste el tratamiento del edema macular diabético mediante inyecciones intraoculares (intravítreas) de BEVACIZUMAB (“AVASTÍN”) y cuál es su fundamento?

Se sabe que en determinadas enfermedades como la diabetes, en donde está comprometida la microcirculación sanguínea, al no llegar suficiente oxígeno a los tejidos (isquemia), las células producen sustancias químicas que tienen dos efectos: generar nuevos vasos sanguíneos (neovasos) para intentar mejorar el aporte de oxígeno y además aumentan la permeabilidad de las paredes vasculares. Al aumentar la permeabilidad de los vasos sanguíneos, pasa líquido (que no debería pasar normalmente) desde la sangre hacia la retina provocando “edema”. Una de las más importantes de estas sustancias químicas es el FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL (VEGF según sus siglas en inglés). Recientemente se han descubierto drogas que logran impedir que este factor pueda actuar. Una de estas nuevas drogas es el BEVACIZUMAB, cuyo nombre comercial es AVASTÍN. Se trata de un anticuerpo monoclonal que inactiva todas las formas en las que se presenta el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial. El objetivo es impedir que este Factor se una a sus receptores en las células impidiéndole actuar. Las drogas antiangiogénicas originalmente fueron empleados para bloquear el crecimiento de vasos sanguíneos en tumores no oculares.

Posteriormente se los aplicó en oftalmología en el tratamiento de la maculopatía relacionada con la edad en su variante “húmeda” y ulteriormente en el edema macular de diferentes causas (entre ellas el diabético).

El BEVACIZUMAB (“Avastín”) se inyecta en el interior del ojo, en una cámara ubicada en la parte posterior del ojo, delante de la retina, denominada cámara vítrea, porque está ocupada por una gelatina llamada humor o cuerpo vítreo.

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

No se puede determinar previamente cuántas inyecciones serán necesarias. Esto lo ajustará el oftalmólogo de acuerdo con las características y la evolución de cada caso.

IMPORTANTE: CONCEPTO DE DROGA “OFF LABEL”

Bevacizumab (“Avastín”) es una droga antiangiogénica aprobada para el tratamiento de las metástasis del cáncer colorrectal pero que aún NO ha sido aprobada para su utilización en inyecciones intraoculares por los organismos de gobierno que controlan y regulan la utilización de drogas en humanos (ANMAT en argentina y FDA – Food and Drug Administration- en Estados Unidos).

Droga “off label” o “fuera de etiqueta” significa, precisamente, el uso de una droga en patologías diferentes para las que fue aprobada originalmente (y que por lo tanto no figuran en la “etiqueta” o “prospecto” del medicamento)

Como su efecto en el cáncer consistía en cerrar e inhibir el crecimiento de vasos sanguíneos que alimentaban a estos tumores esto motivó a los investigadores a evaluar su aplicación en el tratamiento de la forma exudativa o húmeda de la degeneración macular relacionada con la edad. Sabemos que en esta enfermedad el problema es, justamente, el crecimiento de vasos sanguíneos patológicos debajo de la retina central (mácula).

Inicialmente se administró el Avastín por vía endovenosa. Posteriormente se comenzó a utilizar el Avastín inyectándolo en el ojo para mejorar su acción sobre la retina y disminuir sus efectos en el resto del organismo.

En los últimos años una gran cantidad de trabajos científicos publicados en las revistas especializadas de mayor prestigio en el mundo, han demostrado resultados positivos en la utilización de esta droga mediante inyecciones intraoculares (intravítreas) en el tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada con la Edad de tipo Exudativa; en el edema macular presente en los diabéticos y en las personas que han sufrido una trombosis venosa en la retina.

La evidencia científica basada en estas publicaciones avala la utilización de esta droga. Al no estar envasada previendo su uso como inyección intraocular, es necesario fraccionarla con las más estrictas normas de bioseguridad.

Actualmente existen otras drogas antiangiogénicas aprobadas para efectuar inyecciones intraoculares en el tratamiento del edema macular diabético (entre otras enfermedades de la retina). La utilización de Bevacizumab (Avastín) se encuadraría en la figura del “**uso compasivo**” (además del concepto “**Off Label**”) cuando el paciente, por una cuestión de costo, no puede acceder a las otras drogas antiangiogénicas aprobadas (y carece de cobertura de salud).

4) Beneficio que se espera conseguir con la administración de BEVACIZUMAB (“Avastín”) en pacientes con edema macular diabético:

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

La novedad con los antiangiogénicos como el BEVACIZUMAB respecto a la opción anterior que era la aplicación de láser es que en un porcentaje importante de pacientes se logra una mejoría de la visión, incluso en la variante denominada edema macular difuso en la cual el láser es de muy baja eficacia.

El resultado se mide por la cantidad de letras “ganadas” es decir cuantas letras 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 línea. (Cartel ETDRS). En un estudio científico con controles durante dos años (BOLT) un 32 % de pacientes tratados con Bevacizumab ganaron al menos 15 letras de visión (3 líneas de la cartilla) en tanto que sólo el 4 % de los pacientes tratados con láser obtuvieron esa mejoría visual. Durante esos dos años el número de inyecciones intravítreas promedio fue 13. En otro estudio con un seguimiento también de dos años, el 52 % de los ojos tratados con Bevacizumab habían logrado una mejoría de la agudeza visual de 2 o más líneas; 44,5 % de los ojos mantenían estable su visión y 3,5 % habían sufrido un deterioro de dos o más líneas. El número promedio de inyecciones en esos dos años fue de 6 inyecciones por ojo (con un rango entre 1 y 15 inyecciones).- (Grupo Panamericano Colaborativo de Estudio de la Retina)

5) RIESGOS QUE PODRÍA GENERAR LA INYECCIÓN INTRAOCULAR DE BEVACIZUMAB (AVASTÍN)

Como fue explicado previamente, la droga del Avastín (Becavizumab) fue desarrollada inicialmente para el tratamiento de las metástasis del cáncer colorrectal.

En el tratamiento de dicho cáncer y sus metástasis se han descrito complicaciones tales como:

- ✓ Perforaciones gastrointestinales.
- ✓ Hemorragias.
- ✓ Tromboembolismo (formación de coágulos dentro de las arterias y/o las venas).
- ✓ Accidente cerebro-vascular: con sus posibles secuelas de parálisis y otras incapacidades.
- ✓ Infarto cardíaco y/o insuficiencia cardíaca.
- ✓ Proteinuria (pérdida de proteínas por la orina).
- ✓ Muerte del paciente.

Es muy importante que Ud. sepa que estas complicaciones fueron descritas en el tratamiento de las metástasis del cáncer colorrectal utilizando dosis 400 veces más altas de las que se utilizan en el tratamiento ocular.

Debemos distinguir entre:

- a) los riesgos que pueden comprometer la salud general y aún la vida del paciente;
- b) los riesgos para el ojo y la visión.

- a) **Respecto a los riesgos que pueden comprometer la salud general** del paciente y aún su vida son los ya explicados previamente. Estas complicaciones no han sido descritas con el uso mediante inyecciones intravítreas, pero, con una posibilidad muy remota, podrían ocurrir.

Las complicaciones en la salud general descritas con la inyección intravítrea de Avastín son:

- ✓ Hipertensión arterial. Frecuencia descrita: 21 casos en 10.000 (0,21%).
- ✓ Episodios de isquemia transitorios. Frecuencia descrita: 1 en 10.000.
- ✓ Accidente cerebro vascular. Frecuencia 7 casos en 10.000. (0,07%).
- ✓ Trombosis venosa profunda. Frecuencia descrita 1 caso en 10.000 (0,01%)
- ✓ Muerte vinculable a la inyección. Frecuencia descrita: 1 caso en 10.000. (luego de un accidente cerebro vascular).

Advertencias importantes. Notificar a su oftalmólogo y acudir inmediatamente a la guardia de un centro médico general si nota alguno de estos síntomas:

- ✓ dolor abdominal con o sin vómito.
- ✓ hemorragia de cualquier tipo.
- ✓ dolor en el pecho.
- ✓ dolor de cabeza
- ✓ dificultad para hablar.

- ✓ debilidad en una parte del cuerpo.

Si lo tienen que operar o debe efectuar un tratamiento odontológico debe informar que ha sido tratado con Avastín.

- b) Riesgos para el ojo inyectado y la visión.** Un concepto importante: toda inyección dentro del ojo tiene graves riesgos visuales potenciales. El riesgo más grave es la pérdida definitiva de la visión del ojo inyectado. Esto es muy infrecuente pero no es imposible.

1) Endoftalmitis. Una de las causas posibles de pérdida de la visión es la infección interna del ojo, denominada endoftalmitis. Una endoftalmitis puede ocurrir en inyecciones perfectamente realizadas por los oftalmólogos más expertos y aún cumpliendo con las más estrictas medidas de bioseguridad (asepsia). Es imposible la prevención de la endoftalmitis con un 100% de seguridad.

La frecuencia descrita oscila entre 0,03% a 0,16 %.

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 luego de la inyección presenta:

- ✓ dolor
- ✓ si nota disminución de la visión,
- ✓ si los párpados están inflamados,
- ✓ si el ojo está muy rojo o con secreción
- ✓ si nota sensibilidad a la luz.

Advertencia: no frotar el ojo inyectado ni nadar por siete días después de la inyección.

2) Hemorragia intraocular. Puede resolverse espontáneamente pero ciertos casos pueden requerir una cirugía ocular invasiva denominado vitrectomía.

Los casos más severos pueden generar un desprendimiento de retina con la posibilidad de pérdida definitiva de la visión.

3) Desprendimiento de retina. Frecuencia descrita: 0.04%. Una inyección intraocular en la cámara vítrea puede generar, como complicación, un desprendimiento de retina. Esto lleva a la necesidad de realizar una o más cirugías. Existe, aunque reducida, la posibilidad de la pérdida definitiva de la visión. En los casos en que coexiste el edema macular diabético con una retinopatía diabética proliferativa, el riesgo de generar un desprendimiento de retina luego de la inyección de Bevacizumab es mayor (5,2 %).

4) Catarata. Frecuencia descrita: 1 en 10.000. (0.01%). Toda inyección intraocular puede tener, como complicación, la generación de una catarata. Esta situación puede requerir de una cirugía.-

5) 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) Disminución de la visión. Luego de una inyección intraocular para tratar la degeneración macular relacionada con la edad puede surgir, como complicación posible, una pérdida visual, provocada, entre otras causas, por una hemorragia en la mácula, generada por los vasos sanguíneos patológicos o una obstrucción vascular en la retina. Esta pérdida puede ser definitiva. Frecuencia descrita: 20 casos en 10.000 (0.20%).

7) Otras posibles complicaciones

- ✓ **Hemorragia subconjuntival** (hemorragia transitoria superficial, en la pared blanca del ojo).
- ✓ **Flotadores vítreos** (el paciente percibe puntos negros, filamentos negros o una "nube" flotando en el campo visual). Generalmente es transitorio pero puede ser definitivo.
- ✓ **Aumento transitorio de la presión ocular.**
- ✓ **Inflamación ocular.**

6) ¿Existe otra posibilidad para tratar el edema macular diabético? (tratamientos alternativos)

Hasta la aparición de la nueva generación de drogas antiangiogénicas que como el Bevacizumab ("Avastín"), anulan el efecto del factor de crecimiento de vasos patológicos y de aumento de la permeabilidad vascular (generando edema), la terapéutica de elección era la aplicación de impactos de láser en la mácula. Esta terapéutica sigue teniendo su vigencia en la variedad de edema macular diabético denominada "FOCAL". En estos casos el láser se aplica sobre el vaso sanguíneo patológico (microaneurisma) que está provocando la filtración. El microaneurisma se cierra y esto en muchos casos lograr "secar" el edema macular y mejorar la agudeza visual. El tratamiento con láser reduce el riesgo de pérdida severa de agudeza visual en el 50% de estos pacientes. El objetivo del tratamiento es estabilizar la visión ya que sólo un pequeño porcentaje de casos mejora la agudeza visual. En la otra variedad de edema macular diabético denominada "Edema Macular Difuso" el láser es de baja eficacia. Con el Bevacizumab, en cambio, existe un significativo porcentaje de pacientes que notan una mejoría en su visión.

Una de las drogas antiangiogénicas que han sido aprobadas para el tratamiento del edema macular diabético es el Aflibercept ("Eylia").

En el estudio científico VISTA, los pacientes tratados con AFLIBERCEPT que ganaron al menos 15 letras fueron entre un 31% y 41 %, en tanto que en el grupo de pacientes tratados con láser sólo el 7,8 % lograron esa ganancia visual.-

Aún no existen seguimientos a largo plazo para determinar la duración de esta ganancia.

Otra droga aprobada dentro del mismo grupo de drogas antiangiogénicas es el RANIBIZUMAB (LUCENTIS). 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 Lucentis.

Todas las drogas que requieren una inyección intraocular (intravítrea) 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.

Otra opción que se puede combinar es la inyección de corticoides tanto intraocular como extraocular junto a la pared del ojo (esclera). Los corticoides tienen como complicaciones principales provocar un aumento de la presión ocular (glaucoma cortisónico) y generar catarata (además de las complicaciones descritas para todas las inyecciones intraoculares).

Con los corticoides se busca disminuir la permeabilidad de los vasos sanguíneos (para que no se "escape" líquido del plasma sanguíneo hacia la retina). Los corticoides como la dexametasona tienen esta función dentro de su acción anti-inflamatoria bloqueando a ciertos mediadores químicos.-

Recientemente se ha aprobado la inyección intravítrea de un dispositivo de liberación lenta de un corticoide: la dexametasona ("Ozurdex") para tratar, entre otras patologías de la retina, el edema macular diabético.

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

En un estudio de tres años de seguimiento el 22 % de los pacientes tratados con el implante intravítreo de liberación de corticoide de 0.7 mg de dexametasona ("Ozurdex") ganaron 15 o más letras (equivalente a tres o más líneas de letras de las cartillas de evaluación).

7) ¿Qué ocurre si no se trata el edema macular diabético?

Dejada la enfermedad a su libre evolución, el final, en muchos casos, es la pérdida de la capacidad de lectura y la presencia de una mancha (escotoma) en el centro del campo visual.

Es importante que Ud. 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) Autorización del consentimiento informado

Habiendo recibido este formulario con tiempo suficiente para su estudio y habiendo aclarado satisfactoriamente todas mis dudas, mi firma al pie certifica que doy voluntariamente mi autorización (consentimiento) para que se me realice una inyección intraocular de BEVACIZUMAB (“AVASTÍN”) para tratar el edema macular diabético en mi ojo _____ por el equipo médico constituido por los doctores _____

Firma del paciente: _____

Aclaración: _____

DNI: _____

Firma del testigo: _____

Aclaración: _____

DNI: _____

11) Fotografías y/o videos de la cirugía 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 preservando su identidad.- (Rodear con un círculo la opción elegida).

Firma del paciente: _____

Aclaración: _____

DNI: _____

Firma del testigo: _____

Aclaración: _____

DNI: _____

12) Revocación del consentimiento informado

Dejo asentado 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 una inyección intraocular de BEVACIZUMAB ("AVASTÍN") para tratar el edema macular diabético 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: _____