CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA INYECCIÓN INTRAOCULAR DE FARICIMAB (“VABYSMO”) EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO.

(Leyes 26.529 - 26742 / 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.

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 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.

La maculopatía es una enfermedad de la mácula. La mácula es la parte central de la retina. La retina es la membrana sensible que tapiza el interior de la pared de nuestros ojos en su sector posterior. 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 concentra 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 ellos se deforman y dilatan (a estas pequeñas dilataciones las denominamos “microaneurismas”) y dejan pasar parte del líquido de la sangre (plasma) hacia la retina. Esta “inundación” o infiltración líquida del tejido de la retina 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 de Coherencia Óptica de la Retina (OCT por sus siglas en inglés) 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 cuán “engrosada” está la mácula (medimos el 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 efectuar este estudio hay que inyectar en una vena del brazo del paciente una sustancia de contraste y luego tomar una serie de imágenes 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 (teniendo en cuenta que no se puede descartar con un 100 % de seguridad la posibilidad de una reacción).

Actualmente existe la posibilidad de realizar una angiografía sin necesidad de inyectar una sustancia de contraste ("ANGIO OCT"), pero este estudio aún no reemplaza totalmente la información que ofrece una angiografía.

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 drogas 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 Faricimab ("Vabysmo") 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: a) generar nuevos vasos sanguíneos (neovasos) para intentar mejorar el aporte de oxígeno y b) 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) y otra sustancia es la ANGIOPOYETINA -2 Recientemente se han descubierto drogas (denominadas antiangiogénicas) que logran impedir que una o ambas sustancias pueda actuar. Una de estas nuevas drogas es el FARICIMAB , cuyo nombre comercial es "VABYSMO".

¿ QUÈ ES EL FARICIMAB?

Se trata de un anticuerpo humanizado producido mediante tecnología de ADN recombinante .

¿CÓMO ACTÚA EL FARICIMAB ?

Actúa a través de dos vías distintas : a) neutralizando la angiopoyetina -2 y b) neutralizando el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A) impidiendo que esta sustancia se una a sus receptores naturales. De esta forma se impide su acción.

La angiopoyetina 2 afecta la pared de los pequeños vasos sanguíneos de la retina generando tres efectos negativos: a) la fuga de plasma sanguíneo hacia el tejido de la retina (provocando edema) , b) también genera inflamación y c) sensibiliza a los vasos sanguíneos a la actividad del VEGF-A. En síntesis la angiopoyetina 2 y el VEGF-A se potencian ente sí para aumentar la

permeabilidad vascular (provocando edema) y estimulando el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos patológicos (neovascularización). Faricimab neutraliza a ambas sustancias y esto lo diferencia de otras drogas que sólo actúan sobre el VEGF

¿ DÓNDE SE INYECTA EL FARICIMAB ?

Faricimab (“Vabysmo”) se inyecta en el interior del ojo, en un espacio ubicado en la parte posterior del globo ocular, delante de la retina, denominada cámara vítrea. Este espacio está ocupado por una gelatina llamada humor vítreo.

La inyección se efectúa bajo estrictas condiciones de bioseguridad, equivalentes a las de una cirugía ocular. Previo a la inyección se gotea en la superficie del ojo un poderoso bactericida (iodopovidona).

En principio los protocolos establecen, en general, una fase inicial del tratamiento consistente en cuatro inyecciones intraoculares separadas cada una por un mes de intervalo. Posteriormente se repiten las inyecciones según los resultados de los controles. La frecuencia de las inyecciones depende de la respuesta lograda en cada paciente. El intervalo entre inyecciones puede ampliarse hasta una inyección cada 16 semanas (4 meses) aumentando el tiempo entre inyecciones en intervalos de 4 semanas.

En estos controles se evalúa la agudeza visual y se realizan tomografías de la retina (OCT) con las que se obtiene información de la estructura de la mácula y se mide su espesor – entre otros aspectos-. El espesor de la retina macular refleja la evolución del edema. El médico oftalmólogo puede necesitar también efectuar angiografías de la retina.

4) Beneficio que se espera conseguir con la inyección intraocular de FARICIMAB (“Vabysmo”) en pacientes con edema macular diabético:

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

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 (YOSEMITE) un 29.2% de pacientes tratados con FARICIMAB con un intervalo de 8 semanas ganaron al menos 15 letras de visión (3 líneas de la cartilla) y en el grupo que tuvo intervalos de hasta 16 semanas entre las inyecciones, el 35,5 % logró esa mejoría. Al terminar el segundo año de tratamiento esa mejoría fue lograda en el 37,2 % y 38,2 % de los pacientes, respectivamente. En otro ensayo clínico (RHINE) esa mejoría en la visión fue lograda , a los 2 años por el 39,8 % (inyecciones cada 8 semanas) y el 31,1 % (inyecciones cada 16 semanas)

5) Riesgos y/o complicaciones que podría generar la inyección intraocular de Faricimab (“Vabysmo”):

Es importante destacar que los riesgos que describiremos corresponden en algunos casos a riesgos que se produjeron en pacientes con la inyección de Faricimab pero otros son riesgos POSIBLES (aunque muy infrecuentes) que no han sido descritos con Faricimab pero que se pueden producir con las inyecciones intraoculares de las diferentes drogas antiangiogénicas utilizadas para tratar la degeneración macular relacionada con la edad de tipo neovascular o húmeda.

Debemos distinguir entre a) los riesgos que pueden comprometer la salud general y b) los riesgos para el ojo tratado.-

- a) Las complicaciones en la salud general (posibles pero sumamente infrecuentes con este tipo de drogas) son: los denominados EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS ARTERIALES (ETA), es decir obstrucciones de las arterias que pueden generar, por ejemplo, un infarto agudo de miocardio (corazón) ó un accidente cerebro vascular (ACV) ó una obstrucción vascular en otros órganos. Excepcionalmente se ha descrito con este tipo de drogas antiangiogénicas algún cuadro de fístula o perforación gastrointestinal.

Usted debe notificar a su médico 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 Faricimab ("Vabysmo").

b) Riesgos posibles para el ojo inyectado:

Un concepto importante es que 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 sumamente infrecuente pero no es imposible.

Para que Ud. conozca los potenciales riesgos oculares de una inyección intraocular pero teniendo en cuenta la frecuencia estadística de estas complicaciones adoptamos la siguiente clasificación: A) complicaciones muy frecuentes (1 o más casos cada 10 tratados), B) complicaciones frecuentes (1 o más casos cada 100 pacientes tratados) y C) complicaciones poco frecuentes (menos de 1 caso cada 1.000 tratados).

Complicaciones oculares muy frecuentes:

Ojo rojo por hemorragia subconjuntival (hemorragia en la pared blanca del ojo).-

Complicaciones oculares *frecuentes*

Inflamación interna del ojo no infecciosa

Partículas flotando en el campo visual (4%)

Dolor ocular (3 %);

Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (2,9 %)

Aumento transitorio de la presión ocular;

Desprendimiento del vítreo.

Complicaciones oculares *poco frecuentes*:

Endoftalmitis

Una de las causas posibles de pérdida de la visión es la infección interna del ojo, denominada endoftalmitis pero no toda endoftalmitis termina con pérdida de la visión.

Una endoftalmitis puede ocurrir en inyecciones intraoculares (de cualquier droga) perfectamente realizadas por los oftalmólogos más expertos. Aún cumpliendo con las más estrictas medidas de bioseguridad (asepsia) es imposible la prevención de una endoftalmitis con un 100% de seguridad. Su frecuencia con drogas similares al Faricimab es del 0.5 %.

En prácticamente todos los casos el germen que la causa está en los tejidos vecinos al ojo del propio paciente. 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**

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.

Desgarro en la retina

Desprendimiento de retina (0.1 %)

Una inyección intraocular en la cámara vítrea (de cualquier droga) puede generar, como complicación un desprendimiento de retina. Esto lleva a la necesidad de realizar una ó más cirugías. Existe, aunque reducida, la posibilidad de la 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.

Uveítis

Inflamación de los tejidos internos del ojo

Pérdida visual moderada respecto a los niveles previos a la inyección.

Pérdida visual severa respecto a los niveles previos a la inyección .

Nota: se entiende por pérdida moderada de visión dejar de ver entre 15 y 29 letras del cartel tomado como guía (ETDRS). Pérdida severa es dejar de ver 30 o más letras.

Atrofia del globo ocular (ptisis bulbi)

Un ojo que pierde la visión ya sea como consecuencia de una infección (endofalmitis) 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 diabético? (Tratamientos alternativos).

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

En el estudio científico VISTA, los pacientes tratados con Aflibercept que ganaron al menos 15 letras fueron entre un 31% y 41 %.

Otra droga aprobada dentro del mismo grupo de drogas antiangiogénicas es el Ranibizumab. 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 una inyección intraocular (intravítrea) comparten los riesgos de infección (endofalmitis); 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.-

Otra opción es el implante intravítreo 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).

La ventaja comparativa de Faricimab respecto a las otras drogas de inyección intravítrea es el menor número de inyecciones necesarias.

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

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

8) Características particulares que presenta su caso:

9) Espacio para anotar dudas o preguntas

10) Consentimiento. (Autorización para efectuar el tratamiento):

Habiendo 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 el tratamiento del edema macular diabético mediante inyecciones intraoculares de Faricimab ("Vabysmo") 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 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 el tratamiento del edema macular diabético mediante inyecciones intraoculares de Faricimab ("Vabysmo") 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: _____