

Inyecciones intravítreas. Efectividad y seguridad en función del lugar del procedimiento

Intravitreal injections.
Effectiveness and safety based
on the place of the procedure

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Inyecciones intravítreas. Efectividad y seguridad en función del lugar del procedimiento

Intravitreal injections.
Effectiveness and safety based
on the place of the procedure

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Inyecciones intravítreas. Efectividad y seguridad en función del lugar del procedimiento. Maceira Rozas MC, Cantero Muñoz P. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.

1 archivo PDF (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 680-17-004-4

Depósito legal: C 57-2017

1. Tecnologías sanitarias I. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t) II. Madrid. Ministerio

Dirección: Rosendo Bugarín González
Autoría: María del Carmen Maceira Rozas y Paula Cantero Muñoz
Documentalista: Beatriz Casal Acción

Este documento ha sido realizado por la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t)**, unidad dependiente de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 17 de junio de 2016).

Para citar este informe:

Maceira-Rozas MC, Cantero-Muñoz P. Inyecciones intravítreas. Efectividad y seguridad en función del lugar del procedimiento. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2016.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS agradece a Dra. **María Rosa Arroyo Castillo** Oftalmóloga en el Hospital Naval del Área Sanitaria de Ferrol y a Dr. **Ricardo Santamarina Pernas** Jefe de Servicio del HULA (Hospital Universitario Lucus Augusti), su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t), sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: La Dra. María Rosa Arroyo Castillo, revisora externa, declara haber recibido financiación por impartir un taller sobre corticoides intravítreos (Allergan) y dotación de material para el Servicio (Novartis y Bayer). El Dr. Ricardo Santamarina Pernas, revisor externo, declara haber recibido financiación para la asistencia a cursos y congresos de glaucoma (Alcon). No obstante, a pesar del conflicto existente, el equipo coordinador del proyecto, ha considerado relevante su participación. Su colaboración no ha requerido el acceso a material confidencial durante el desarrollo del informe de evaluación, y sólo ha tenido acceso a la información disponible del último borrador. Los autores de este proyecto, han declarado no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados en el informe de evaluación según el formulario de declaración de intereses de la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: diciembre 2016
Edita: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud
Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NIPO: 680-17-004-4

Depósito legal: C 57-2017

Contacto: avalia-t@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Inyecciones intravítreas. Efectividad y seguridad en función del lugar del procedimiento

Intravitreal injections.
Effectiveness and safety based
on the place of the procedure

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Resumen	9
Summary	11
Lista de abreviaturas	13
Lista de tablas	15
Lista de figuras	15
Justificación	17
1 Introducción	19
1.1 Descripción y características de la inyección intravítrea	19
1.2 Descripción de la población diana en la inyección intravítrea	21
1.3 Beneficios y riesgos de la inyección intravítrea	24
1.4 Cuáles son las consecuencias/carga de las enfermedades tratadas con IIV para la sociedad	26
1.5 Características de la inyección intravítrea	27
1.5.1 Regulación: licencias y autorizaciones	27
1.5.2 Utilización	28
1.5.3 Requerimientos de la inyección intravítrea	28
1.5.4 Financiación de la inyección intravítrea	29
2 Objetivos	31
2.1 Objetivos principales	31
2.2 Objetivos secundarios	31
3 Método	33
3.1 Metodología de elaboración del informe	33
3.1.1 Estrategia de la revisión. Criterios de selección de estudios	33
3.1.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica	34
3.1.3 Síntesis de la evidencia	35
3.1.4 Valoración de la calidad de la evidencia	35

4 Resultados	37
4.1 Descripción de la evidencia disponible	37
4.1.1 Resultados de la búsqueda	37
4.2 Seguridad clínica de la inyección intravítrea.	38
4.3 Efectividad clínica de la inyección intravítrea	44
4.3.1 Satisfacción y aceptabilidad del paciente	45
4.4 Estudios en marcha	46
4.4.1 Descripción de los estudios primarios en marcha	46
5 Consideraciones de implementación	47
5.1 Aspectos económicos	47
5.1.1 Estimación del impacto del presupuesto.	47
5.1.2 Eficiencia del procedimiento	48
5.2 Aspectos organizativos	49
6 Aspectos éticos, sociales y legales	51
6.1 Aspectos éticos y sociales	51
6.2 Aspectos legales.	51
7 Discusión	53
7.1 Discusión de la metodología	53
7.2 Discusión de los resultados de seguridad	55
7.3 Discusión de los resultados de efectividad	57
7.4 Discusión de la situación actual.	58
7.5 Discusión de los aspectos económicos y organizativos.	59
7.6 Discusión de los aspectos éticos, sociales y legales	60
7.7 Directrices futuras	61
8 Conclusiones	63
9 Bibliografía	65
Anexos	71
Anexo A. Estrategia de búsqueda.	71
Anexo B. Tablas de evidencia	75
Anexo C. Criterios para graduar la validez interna de un estudio.	89
Anexo D. Artículos excluidos.	91

Resumen

Introducción: las inyecciones intravítreas (IIV) son procedimientos mínimamente invasivos para la administración de fármacos en el ojo. Constituye un importante escalón terapéutico para el control de muchas patologías oftalmológicas como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el edema macular diabético (EMD), la oclusión de la rama venosa de la retina (ORVR) o la neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica.

Actualmente el lugar de administración de IIV depende del país en el que se lleve a cabo, así la mayoría de países europeos realiza las IIV en quirófano de cma (cirugía menor ambulatoria), mientras que en Estados Unidos o Canadá se lleva a cabo en consulta o sala limpia. Las fichas técnicas de los fármacos administrados por vía intravítrea, indexadas en la Agencia Europea del Medicamento, coinciden en la necesidad de realizarse bajo estrictas medidas de asepsia para evitar el riesgo de endoftalmitis, pero sin indicar lugar de realización.

Objetivo: evaluar la seguridad y efectividad de las IIV dependiendo del lugar de administración quirófano vs consulta o sala limpia.

Método: se realizó una búsqueda sistemática de la literatura médica sin límite temporal y hasta marzo de 2016 en las principales bases de datos biomédicas: PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, Cochrane, etc. Además, se completó con una búsqueda en bases de datos de estudios en marcha y una búsqueda general en Internet. Los estudios fueron seleccionados por dos evaluadores independientes en base a una serie de criterios de selección preestablecidos. Los datos fueron extraídos utilizando un formulario y sintetizados en tablas de evidencia. La calidad se evaluó a través de distintas escalas dependiendo de la naturaleza del trabajo.

Resultados y discusión: se localizaron 2 revisiones sistemáticas, 3 estudios primarios comparativos, 8 trabajos entre guías, protocolos y directrices de actuación y 2 encuestas una a profesionales y otra a pacientes.

Aunque algún estudio presentaba menor tasa de endoftalmitis en quirófano vs consulta, los resultados muestran que las IIV son seguras y presentan bajos riesgos de endoftalmitis, sin depender del lugar de realización. Los autores aconsejan realizar las IIV en condiciones de asepsia para minimizar los riesgos. Los estudios no describen resultados de efectividad, asumiendo que la efectividad del fármaco en sí mismo no depende del lugar

donde se lleven a cabo la IIV siempre y cuando se cumplan las medidas aconsejadas por los fabricantes para su administración. Los pacientes mostraban una preferencia por la realización del procedimiento en consulta/sala limpia frente a quirófano debido al menor tiempo en la lista de espera y a una mayor comodidad. Los costes generados por las IIV realizadas en quirófano son mayores que las realizadas en consulta o sala limpia debido, sobre todo, al aumento de personal.

Conclusiones: los resultados sugieren que las IIV pueden realizarse tanto en quirófano como en consulta o sala limpia, siempre y cuando se cumplan una serie de medidas de asepsia, como indican las fichas técnicas de los fármacos.

Summary

Introduction: Intravitreal injections (IVI) are minimally invasive procedures for administering drugs into the eye. They are an important therapeutic step for the control of many ophthalmological disorders, including age-related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema (DME), central retinal vein occlusion, and choroidal neovascularisation secondary to pathological or degenerative myopia.

Currently, the place where IVI are administered depends on the country in which they are performed, while in most European countries, IVI are performed in operating theatres used for minor ambulatory surgery, whereas in the United States or Canada they are performed in physicians consulting rooms or clean rooms. Although company core data sheets for drugs administered by intravitreal route, indexed in the European Medicines Agency, stress the need for this to be done under strict aseptic measures to prevent the risk of endophthalmitis, they do not specifically indicate the place of administration.

Objectives: To assess the safety and effectiveness of IVs, depending on the place of administration, operating theatre vs. consulting or clean room.

Methods: A systematic review of the literature no time limit was made of the medical literature until March 2014, contained both in leading computerised biomedical databases such as PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, Cochrane, etc., and in databases of ongoing studies. In addition, we conducted a general Internet search. The studies were selected by two independent assessors on the basis of a series of pre-established selection criteria. The data were then extracted using a purpose-designed form and summarised in evidence tables. Quality was assessed using different scales, depending on the nature of the study.

Results and discussion: The bibliographic search retrieved a total de 369 original papers. After a review of the abstracts, 28 were selected for full-text appraisal. Finally, 15 studies were included which fulfilled the pre-established inclusion criteria, comprising 2 systematic reviews, 3 primary comparative studies and 8 papers made up of guidelines, protocols, practice guidelines and 2 surveys, one of professionals and another of patients.

Although some studies reported lower rates of endophthalmitis in operating theatres than in consulting rooms, the outcomes showed that IVs were safe and posed a low risk of endophthalmitis, regardless of where they

were administered. The authors advise that IVI be administered under sterile conditions in order to minimise risk. The studies did not report results on effectiveness, assuming that a drug's effectiveness was not in itself dependent on the place where the IVI was administered, provided that the measures recommended by the manufacturers for its administration were complied with. Patients expressed a preference for having the procedure performed in consulting or clean rooms as opposed to operating theatres, due to shorter waiting-lists and greater comfort. The costs generated by IVI administered in operating theatres were higher than those administered in consulting or clean rooms due, above all, to the increase in staff.

Conclusions: The results suggest that IVI can be administered both in operating theatres and in consulting or clean rooms, provided that a series of aseptic measures are implemented in line with the indications contained in the company core data sheets.

Lista de abreviaturas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

cma: Cirugía menor ambulatoria

CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades-9ª edición-Modificación Clínica

DMAE: Degeneración macular relacionada con la edad

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EM: Edema macular

EMA: *European Medicines Agency* (Agencia Europea del Medicamento)

EMD: Edema macular diabético

EMQ: Edema macular quístico

FDA: *Food and Drug Administration*

IIV: Inyección intravítrea

INE: Instituto Nacional de Estadística

MP: Miopía patológica

NVC: Neovascularización coroidea

OR: Odds Ratio

ORVR: Oclusión de la rama venosa de la retina

OVCR: Oclusión de la vena central retiniana

OVH: Oclusión de la vena hemirretiniana

PICOS: *Patient, Intervention, Comparator, Outcome and Study Desing*

PIO: Presión intraocular

RS: Revisión sistemática

SERV: Sociedad Española de Retina y Vítreo

TFD: Terapia fotodinámica

TVM: Tracción vitreomacular

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular (*Vascular endothelial growt factor*)

Lista de tablas

Tabla 1	Algunas de las directrices generales para la administración de IIV.	22
Tabla 2	Línea de tiempo en el avance del uso de la inyección intravítrea	23
Tabla 3	Efectos adversos de las inyecciones intravítreas según fármaco administrado.	27
Tabla 4	Medicamentos aprobados en España para uso por vía intravítrea.	29
Tabla 5	Pregunta de investigación en formato PICO	35
Tabla 6	Criterios de inclusión y exclusión de los estudios	36
Tabla 7	Bases de datos utilizadas en la estrategia de búsqueda	36
Tabla 8	Resumen de datos recogidos en las revisiones sistemáticas.	42
Tabla 9	Resumen de datos recogidos en los estudios primarios comparativos .	44
Tabla 10	Resumen de datos recogidos en las guías, protocolos y directrices . . .	45
Tabla 11	Precios de venta al público de fármacos administrados mediante inyecciones intravítreas.	50

Lista de figuras

Figura 1	Imagen de inyección intravítrea.	21
Figura 2	Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión	40

Justificación

Las inyecciones intravítreas son procedimientos mínimamente invasivos, utilizados como vía de administración de medicamentos en distintas patologías oftalmológicas. En los últimos años se está produciendo un incremento del uso de esta técnica debido al aumento en el número de indicaciones y en el número de agentes que se pueden administrar.

El procedimiento consiste en la aplicación de fármacos, directamente en el humor vítreo, para maximizar el efecto a nivel local y minimizar los efectos adversos. Las inyecciones intravítreas deben realizarse en condiciones de asepsia para evitar complicaciones infecciosas. Las guías publicadas incluyen recomendaciones sobre el uso de estas condiciones asépticas, así como de la metodología del procedimiento, sin embargo no hacen referencia a recomendaciones sobre el lugar donde realizar el procedimiento (quirófano, consulta o sala de curas).

La ubicación del procedimiento es importante, y en ambos lugares presentan ventajas e inconvenientes. Si bien el quirófano implica un mayor nivel de esterilidad y por tanto un menor riesgo de infección, tiene el inconveniente de mayor carga emocional para el paciente y de costes más elevados tanto en personal como instalaciones. Por su parte la consulta o sala limpia presenta ventajas en la reducción de costes y disminución del tiempo en listas de espera, pero a priori implica mayor riesgo de endoftalmitis.

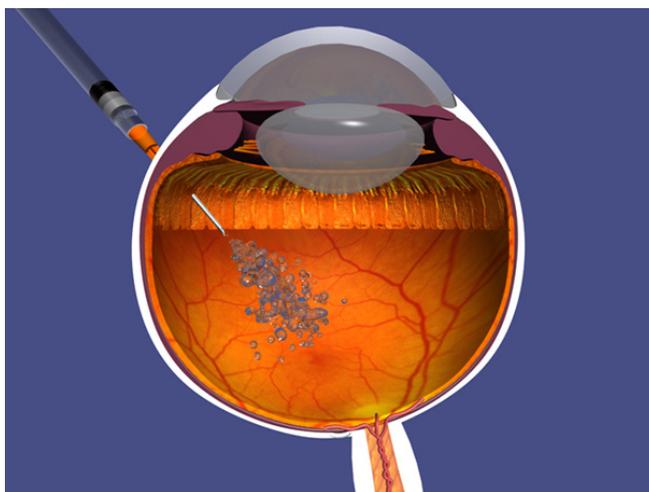
La Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación ha priorizado el informe sobre “Inyecciones intravítreas. Efectividad y seguridad en función del lugar del procedimiento”, a propuesta del Servicio Andaluz de Salud, proponiendo a la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t) su elaboración.

1 Introducción

1.1 Descripción y características de la inyección intravítrea

La inyección intravítrea (IIV) es una técnica mínimamente invasiva cada vez más utilizada para el tratamiento de distintas enfermedades oftalmológicas. Se trata de la administración de diversos agentes farmacológicos directamente al ojo (1-3) a través de la esclera y hacia la región situada posterior al cristalino, llamada cavidad vítrea. El procedimiento se realiza, por tanto, en el segmento posterior del ojo, en el lugar en el que se puede penetrar sin dañar las estructuras oculares (figura 1).

Figura 1. Imagen de inyección intravítrea



Fuente: <https://www.behance.net/gallery/3655047/Ilustraciones-Oftalmológicas>

La IIV es un pilar como vía de administración del tratamiento en oftalmología en procesos como la endoftalmitis, la retinitis vírica, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el edema macular quístico (EMQ) y diabético (EMD), así como en uveítis, oclusiones vasculares (oclusión de la rama venosa de la retina (ORVR) u oclusión de la vena central retiniana (OVCR)), neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP) u otras patologías y desprendimiento de retina, entre otros (3).

Con el fin de garantizar resultados óptimos y para minimizar las complicaciones, se requiere la adhesión estricta a procedimientos y directrices adecuadas. En mayo del 2004 Aiello et al. (4) crearon un comité de expertos entre investigadores, oftalmólogos experimentados y representantes de la industria, que formularon las recomendaciones de actuación en las IIV que son las bases de las guías actuales.

Hoy día existen distintos organismos y guías que abordan la IIV. En la tabla siguiente (tabla 1) podemos ver un compendio de algunas de las recomendaciones y directrices generales realizadas por estos autores. Las directrices recogidas parten de estudios desarrollados en distintos países (España, Reino Unido, EE. UU., Australia, Francia, Brasil e India) que representan la universalidad del procedimiento.

Tabla 1. Algunas de las directrices generales para la administración de IIV

Preprocedimiento
<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de paciente y valoración de riesgo/beneficio. • Consentimiento informado. • La IIV se puede realizar en hospital, en una clínica o en un consultorio médico. Es necesario respetar las normas asépticas ordinarias para reducir contaminación. • Verificación del ojo a tratar y del fármaco. • Comprobación de alergia a povidona yodada. • Posponer IIV si existe infección y considerar las anomalías de los párpados como factor de riesgo de endoftalmitis. • El procedimiento de inyección deberá realizarse en condiciones asépticas. Se recomienda el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes. • Uso de bata, paños quirúrgicos (opcional). • Uso de mascarilla (opcional) y evitar hablar durante el proceso. • Uso de antibióticos profilácticos (opcional). (NOTA: los datos son limitados y contradictorios sobre su uso). • Debe evitarse la manipulación excesiva de los párpados.
Procedimiento
<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación pupilar para una visualización adecuada (opcional). • Aplicar anestésico tópico según la práctica médica estándar. Anestesia subconjuntival (opcional). • Aplicar povidona yodada 10% en la superficie cutánea y al 5% en la conjuntiva. • Si alergia a povidona yodada: uso de clorhexidina al 0,05% en conjuntiva. • Uso de espéculo parpebral estéril (blefarostato) para evitar contacto de aguja con párpados o pestañas. Una vez colocado aplicar una gota de povidona yodada en el lugar de la inyección y cubrir el campo estéril es opcional. • Uso de pinzas, para limitar movimientos oculares (opcional). • Indicar al paciente que aleje la mirada del lugar de inyección. • Marcar el lugar de la inyección con ayuda de un medidor estéril, la zona debe estar situada en cuadrante temporal inferior entre 3,5-4,0 mm por detrás del limbo. • La inyección debe realizarse en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal, y en dirección al centro del globo ocular. • Uso de agujas de calibre menor o igual 27 mm y longitud 1/2 a 5/8 pulgadas. • La administración del fármaco debe realizarse lentamente y se retira la aguja con cuidado. Existe la posibilidad de uso de aplicador con punta de algodón para prevenir reflujo. • Administración del antibiótico tópico (opcional). • Control de la arteria central de la retina (opcional). • Comprobar que el paciente es capaz de percibir luz o que es capaz de ver objetos.

Postprocedimiento

- Uso de antibióticos (opcional), nunca más de 72 horas.
- Comprobar PIO < 35 mmHg (opcional).
- Visualizar nervio óptico para verificar la reperfusión.
- Información a los pacientes de los posibles efectos adversos y la precaución de no frotar el ojo.
- Seguimiento habitual de la enfermedad.

IIV: inyecciones intravítreas; PIO: presión intraocular
Elaboración propia con datos de distintos artículos (2, 4-12)

1.2 Descripción de la población diana en la inyección intravítrea

La IIV fue realizada por primera vez por Ohm en 1911 para la reparación del desprendimiento de retina, mediante la introducción de aire en el vítreo. En los años 1998, 2004 y 2006 la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó tres medicamentos para uso intravítreo, fueron fomivirsén, pegaptanib y ranibizumab (5). En las últimas dos décadas el uso de la IIV ha ganado aceptación en el manejo terapéutico de muchas enfermedades intraoculares, en particular en los trastornos que afectan al segmento posterior del ojo (13). En la tabla siguiente (tabla 2), podemos ver la línea temporal de los avances más importantes en el uso de IIV a lo largo de los años para tratar distintas enfermedades oculares.

En la línea temporal podemos ver como desde los años 40 se produce un aumento progresivo y generalizado del uso de las IIV, tanto en lo referente a agentes administrados que van desde medicamentos antiinfecciosos y antiinflamatorios, inmunomoduladores, agentes anticancerígenos, gas, o factor de crecimiento endotelial antivascular (3, 5), como en la amplia variedad de indicaciones retinitis por citomegalovirus, neovascularización coroidea secundaria a la DMAE, EMD, EMQ, MP, oclusiones venosas (ORVR y OVCR), etc (2, 16). Actualmente no existen otras vías alternativas que permitan introducir fármacos en el ojo.

Tabla 2. Línea de tiempo en el avance del uso de la inyección intravítrea

1910	1911; IIV de aire fueron las primeras utilizadas para la reparación del desprendimiento de retina.
1940	1943-7; fueron publicados informes iniciales de tratamiento de endoftalmitis con antibióticos mediante IIV.
1950	1952; se publicó una serie grande de pacientes con tratamiento mediante IIV de aire para el desprendimiento de retina.

1960	1962; IIV de aceite de silicona fue empleado en una serie de pacientes para tratar el desprendimiento de retina.
1970	1976-8; primeros estudios publicados donde agentes antimicrobianos fueron utilizados en IIV y tuvieron éxito en el tratamiento de la endoftalmítis.
1980	1982; IIV de 5-fluoruracilo fue probado para la proliferación de fibroblatos postvitrectomía.
	1987; una IIV de ganciclovir fue efectiva en el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
1990	1991; fue publicada la primera serie de casos que evaluaba el uso de la IIV de dexametasona para el tratamiento de la retinopatía diabética.
	1995; los resultados de un estudio piloto demostraron la eficacia de IIV de triamcinolona en el tratamiento de la degeneración macular exudativa.
	1997; IIV de metotrexato fue eficaz en el tratamiento del linfoma ocular en pequeñas series de pacientes.
	1998; la FDA aprobó el uso de la IIV con fomivirsén para tratamiento de la retinitis por citomegalovirus.
	1999; primer estudio publicado que informó sobre el éxito del tratamiento con IIV de activador del plasminógeno para la hemorragia submacular.
2000	2002; fueron presentados en la FDA los datos que acreditan la eficacia y seguridad de la IIV de hialuronidasa (ovina) en el manejo de la hemorragia vítrea.
	2002-3; fueron publicados los ensayos que evalúan la IIV de pegaptanib sódico para el tratamiento de la degeneración macular relacionada a la edad.
	2003; fueron publicados los primeros resultados que evaluaban la IIV de ranibizumab neovascular para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad.
	2005; generalización del bevacizumab anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), aunque todavía su uso intraocular no está aprobado por la FDA.
	2006; la FDA aprueba el uso intravítreo del ranibizumab y del aflibercept (medicamentos anti-VEGF) para el tratamiento de degeneración macular por la edad, oclusión venosa retiniana y el edema macular diabético.
2010	<ul style="list-style-type: none"> • El acetónido de triamcinolona ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la uveítis posterior. • Se publican estudios que presentan eficacia del tratamiento con acetónido de triamcinolona para el edema macular debido a la oclusión venosa de la retina o la diabetes.
	2012; ranibizumab (Lucentis®), aprobado en España desde principios de 2012 para las inflamaciones de la mácula que aparecen en las personas con diabetes.
	2014; Ozurdex (dexametasona 0,7 mg) aprobado por la FDA para la uveítis posterior, oclusión venosa retiniana y el edema macular diabético.
	2014; FDA aprueba el lluvien (acetónido de fluocinolona) indicado en el tratamiento del edema macular diabético en pacientes que han demostrado una falta de elevación de la PIO sensibles a esteroides. Ocriclasmina (Jetrea®) para el síndrome de tracción vítreo-macular Uso del ranibuzumab en la retinopatía de la prematuridad
<p>IIV: inyecciones intravítreas; FDA: Food and Drug Administration; anti-VEGF: anti-factor de crecimiento endotelial vascular. Fuente: Modificado de (13-15).</p>	

El número de IIV ha ido aumentando exponencialmente a medida y a la par que el número de agentes disponibles para tales inyecciones y el número de enfermedades en las que se han demostrado eficaces (17).

Analizando la epidemiología de algunas de las enfermedades tratadas mediante IIV podríamos aproximar el número esperado de IIV que se van a realizar en España. Así, la DMAE va aumentando con la edad y es similar en ambos sexos, es infrecuente en menores de 55 años y su prevalencia global se estima en 1% para las personas de 65-74 años, un 5% entre 75-84 años y un 13% a partir de los 85 años (18). En España, en enero del 2012, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) (www.ine.es) había 8 029 667 de personas mayores de 65 años por lo que se estima que la población afectada era superior a las 750 000 personas. La DMAE es una enfermedad degenerativa de la zona central de la retina, que provoca un daño progresivo de las células retinianas y del epitelio pigmentario de la retina, y como consecuencia, se produce una pérdida de visión central. Es la causa más frecuente de ceguera en países desarrollados y la causa principal de ceguera legal y baja visión en España. La DMAE puede ser en dos tipos, siendo el tratamiento diferente en cada una de ellas:

- forma exudativa o “húmeda” (frecuencia < del 20%): el tratamiento de elección es la IIV de fármacos anti-VEGF (1 inyección mensual en 3 ocasiones consecutivas y después una pauta diferente según la respuesta obtenida y el fármaco elegido). Otros tratamientos serían la fotocoagulación directa de la NVC con láser térmico, el tratamiento quirúrgico de la NVC peripapilar o la terapia fotodinámica (TFD) con visudyne (medicamento que contiene verteporfina) con otros fármacos anti-VEGF.
- forma atrófica o “seca” (frecuencia > 80%): suplementos con antioxidantes: luteína, zeaxantina, ácidos grasos omega 3, zinc y vitamina C y E. Hoy día hay ensayos clínicos en marcha para el tratamiento de esta forma seca con fármacos intravítreos.

El caso del EMD (edema macular diabético), es un problema de salud global, ya que hay un total de 336 millones de diabéticos en el mundo y se espera para el año 2030 un total de 552 millones. El EMD es la causa principal de pérdida de visión en los pacientes diabéticos. La prevalencia del EMD es distinta dependiendo del tipo de diabetes 1 o 2 y de la necesidad de tratamiento con insulina o con fármacos vía oral. Los datos indican que el 11,1% de los diabéticos tipo 1 tenían edema macular, frente al 8,4% de los tipo 2. En este último grupo los pacientes insulino-dependientes presentaban un 15% EMD vs al 3,7% de los que no necesitaban insulina (18).

En España, el 13% de la población es diabética, esto supondrá un total de 160 000 diabéticos que tienen o tendrán EMD. La retinopatía diabética es la causa más frecuente de ceguera en la edad activa y la segunda, después de la DMAE, en toda la población en los países desarrollados. Una persona diabética tiene una probabilidad 25 veces mayor de quedar ciega frente a personas no diabéticas. Algunos de los tratamientos para la EMD son:

- IIV de fármacos anti-VEGF: ranibizumab (Lucentis®) y aflibercept (Eylea®);
- corticoides intravítreos: dexametasona (Ozurdex®);
- fotocoagulación focal con láser;
- cirugía vítreo-retiniana, si existe un componente traccional.

En cuanto a la ORVR es la segunda enfermedad vascular retiniana en orden de prevalencia, solo por detrás de la retinopatía diabética (18). Es la causa frecuente de pérdida de visión en pacientes mayores de 50 años, sin preferencia por sexo, suele ser unilateral y afecta al 50-70% de los pacientes hipertensos, diabéticos o con arteriosclerosis. Se diferencian tres tipos de obstrucciones, la oclusión de la vena central de la retina (no isquémica/isquémica) (OVCR), la oclusión de la rama venosa de la retina (rama mayor/macular) (ORVR) y la oclusión de la vena hemirretiniana (no isquémica/isquémica) (OVH). En EE. UU., los estudios realizados en raza blanca, estiman una prevalencia del 0,5-2% para la ORVR y 0,1-0,2% para las OVCR (18).

Por último, la NVC secundaria a MP, afecta entre un 5-10% de la población con esta patología.

1.3 Beneficios y riesgos de la inyección intravítrea

Las IIV son generalmente consideradas seguras cuando se siguen las pautas, protocolos o directrices establecidos, una de las ventajas es la capacidad para maximizar los niveles intraoculares de los medicamentos y poder evitar las toxicidades asociadas con el tratamiento sistémico (3). Así, ocurre en el caso de la administración de agentes antivirales para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus, donde podría realizarse con una administración sistémica; la inyección directa de estos agentes en el vítreo de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida aumenta los niveles del fármaco, minimizando el riesgo de toxicidad asociada con la administración sistémica (3, 13).

También, la IIV de diversos gases (SF₆ y C₃F₈) ha sido utilizada como una alternativa menos invasiva que la cirugía escleral para el manejo de

desprendimiento de retina mediante la técnica denominada retinopexia neumática, y para la administración del activador del tejido plasminógeno en el tratamiento de la hemorragia submacular (13).

Sin embargo, a pesar de que los beneficios superan a los riesgos, hay que prestar la debida atención a estos, especialmente cuando implica múltiples inyecciones. Los efectos adversos más comunes son las molestias o el dolor en el lugar de la inyección, la hemorragia subconjuntival y la elevación temporal de la PIO (presión intraocular) (3, 13, 17).

Tabla 3. Efectos adversos de las inyecciones intravítreas según fármaco administrado

Nombre comercial	Principio activo	Riesgos asociados
Eylea®	Aflibercept	Poco frecuentes (>1/2200): ceguera, endoftalmitis, lesión grave en la retina o catarata Más frecuentes (1/20): hemorragia conjuntival, reducción de la visión, dolor ocular, desprendimiento del humor vítreo, cataratas, partículas flotantes en el humor vítreo, aumento PIO
Lucentis®	Ranibizumab	Poco frecuentes (>1/2200): ceguera, endoftalmitis, lesión grave en la retina o catarata Más frecuentes (1/10): aumento PIO, dolor de cabeza, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retinianas, alteración visualización, dolor oculares, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento de lagrimeo, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular, artralgia y nasofaringitis
Ozurdex®	Dexametasona	Más frecuentes (1/10): aumento PIO, hemorragia conjuntiva y cataratas
Triesence® (diagnóstico)	Triamcinolona	Poco frecuentes (>1/1000 a < 1/100): PIO aumentada, oclusión arterial retiniana Frecuencia no conocida (muy raras) endoftalmitis, endoftalmitis no infecciosas, hipopión, agudeza visual disminuida
Macugen®	Pegaptanilo	Poco frecuentes: endoftalmitis y hemorragia vítreo Más frecuentes (1/10): inflamación cámara anterior, dolor en el ojo, aumento de la PIO, queratitis punteada, partículas flotantes en el vítreo u opacidades
Jetrea®	Ocriplasmina	Más frecuentes (1/10): partículas flotantes en el vítreo, dolor ocular y fotopsia, hemorragia conjuntival

PIO: Presión intraocular; EMA: *European Medicines Agency*
Elaboración propia con datos de Ficha técnica EMA (21)

La complicación más importante de la IIV es la endoftalmitis, que puede provocar una pérdida de visión e incluso la necesidad de enucleación. La incidencia de endoftalmitis después de IIV es difícil de evaluar debido a la escasez de grandes estudios. Las tasas varían entre 1/1000 o 5000 dependiendo de las publicaciones (19), según el metanálisis de McCannel et al. (10) está entre 0,019% y 0,54%, y por otro lado el estudio retrospectivo multicéntrico realizado por Dossarps et al. (20) obtenía un riesgo de 0,021% con un IC 95% [0,016-0,026%].

La incidencia de endoftalmitis tras la IIV varía también dependiendo de si el estudio es retrospectivo (tasas entre 0,009-0,87%) o prospectivo (0-0,2%), o del fármaco inyectado: agentes antivirales mayor que gas y otros compuestos. La alta prevalencia en los compuestos antivirales se debe a la alta frecuencia de las inyecciones por paciente (desde cada dos meses a una vez por semana) y/o por el estado de inmunosupresión de los pacientes (3).

Además de la endoftalmitis, los eventos adversos más graves relacionados con las IIV son la catarata traumática, el desprendimiento de retina, la hemorragia intraocular, la uveítis/iritis y el hipopion (4).

Los riesgos asociados a cada uno de los agentes, podemos verlos en la tabla siguiente (tabla 3), según la información aportada en la ficha técnica de la EMA (*European Medicines Agency*) (21).

1.4 Cuáles son las consecuencias/carga de las enfermedades tratadas con IIV para la sociedad

Las consecuencias para la sociedad van a depender de cada una de las enfermedades a tratar por las IIV; sin embargo, como la mayoría de las enfermedades afectan a la pérdida de visión, se espera que estos pacientes presenten una disminución de las habilidades funcionales y de la calidad de vida, lo que podría apuntar a un aumento del consumo de recursos sanitarios. De forma general, los gastos no estarían imputados al sistema médico, sino a la asistencia y a la ayuda social. La mayoría de pacientes con enfermedades que necesitan IIV (fundamentalmente las que cursan con baja visión) pueden presentar dificultades para realizar tareas habituales, limitándose su independencia y su movilidad, lo que podría provocar un aumento de lesiones por caídas y depresión.

1.5 Características de la inyección intravítrea

1.5.1 Regulación: licencias y autorizaciones

Según datos de distintos organismos (21-23), existen seis medicamentos registrados en España que tienen autorización para ser administrados por vía intravítrea. En la tabla siguiente (tabla 4), podemos ver además del nombre comercial y el principio activo, la fecha de autorización del producto. Todos los medicamentos reflejados en la tabla refieren en su ficha técnica que deben ser administrados por un médico cualificado (oftalmólogo) y con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas; así como, que el procedimiento debe llevarse a cabo en condiciones de esterilidad.

Tabla 4. Medicamentos aprobados en España para uso por vía intravítrea

Nombre comercial, código nacional, presentación	Principio activo	Fecha autorización	Indicaciones aprobadas
Eylea® CN: 695741 (1 vial 40 mg/0,1ml)	Aflibercept	21/12/2012	<ul style="list-style-type: none"> • DMAE • OVCR • ORVR • EMD • NVC miopía
Lucentis® CN: 658407 (1 vial 10 mg/0,23 ml) CN: 701100 (1 jeringa precargada) CN: 704876 (1 vial 10 mg/0,23 ml + 1 aguja con filtro)	Ranibizumab	08/02/2007 26/12/2013 15/01/2015	<ul style="list-style-type: none"> • DMAE • EMD • EM por ORVR • NVC por MP
Ozurdex® CN: 665887 (1 implante, 700 MCG)	Dexametasona	28/10/2010	<ul style="list-style-type: none"> • EM • Uveitis no infecciosa
Triesence® CN: 683760 (1 vial 40 mg/ml)	Triamcinolona	24/10/2011	<ul style="list-style-type: none"> • Uso diagnóstico
Macugen® CN: 660122 (1 jeringa precargada de 0,3 mg/0,9 ml)	Pegaptanilo	17/12/2007	DMAE exudativa
Jetrea® CN: 697857 (1 vial 0,5 mg/0,2 ml)	Ocriplasma	26/04/2013	TVM

DMAE: degeneración macular asociada a la edad; TVM: tracción vitreomacular; OVCR: oclusión de vena central de la retina; ORVR: oclusión de la rama venosa retiniana; EMD: edema macular diabético; NVC: neovascularización corioides; EM: edema macular; MP: miopía patológica.
Elaboración propia con datos EMA, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y Vademecum (21-23).

1.5.2 Utilización

La administración de distintos agentes para el tratamiento de ciertas enfermedades oculares mediante la IIV está totalmente aceptada y actualmente su uso está generalizado y extendido a nivel mundial, reconociendo así sus ventajas frente a otras vías de administración (20, 24). Las IIV se han convertido en el procedimiento médico más comúnmente realizado en los EE. UU., se estima que se llevaron a cabo más de un millón en el año 2009 y que pasaron a cuatro millones en el 2013. En Francia, en un estudio retrospectivo multicéntrico nacional de series de casos, se incluyeron un total de 316 576 IIV que se realizaron entre el 2 de enero del 2008 y junio del 2013 (20). En el Reino Unido solo en el año 2013 se habían realizado aproximadamente 600 000 IIV, y se estimaba que a nivel mundial el número estaría entre los 15-20 millones de IIV (25).

Las IIV de los inhibidores del VEGF se han convertido en el estándar de tratamiento para la mayoría de las enfermedades maculares exudativas (26).

1.5.3 Requerimientos de la inyección intravítrea

Dado que la implantación de la técnica ya está generalizada, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad que es el encargado de regular el programa formativo de la especialidad de Oftalmología, incluye dentro de la formación específica de la Unidad de Vítreo-Retina Quirúrgica, la técnica de las inyecciones de gases expansibles e inyecciones intravítreas de fármacos (27). Por tanto, en España la administración de las IIV las realizan los especialistas de oftalmología.

En cuanto, a las instalaciones y suministros para la realización de las IIV no es necesario un equipamiento adicional o la adecuación específica de las instalaciones, siendo suficiente la dotación convencional de los servicios de oftalmología, tanto de quirófano como de consulta, y desarrollar el procedimiento en zonas limpias y en condiciones de asepsia.

La IIV se realiza en distintas ubicaciones así, en EE. UU., se llevan a cabo habitualmente en un entorno basado en la consulta, ya sea en una habitación o en una sala de curas, sin tener que cumplir los requisitos de un quirófano. Mientras que en Europa, los requisitos varían de país a país, y van desde una sala de curas, como en EE. UU., a quirófanos con los mismos requisitos que los utilizados en la cirugía intraocular (19), normalmente quirófanos de cma.

En España, no existe una normativa reglada sobre la ubicación del procedimiento de IIV. La Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) en el año 2012 realiza una revisión de la guía de práctica clínica sobre el “Manejo de las inyecciones intravítreas” (2), concluyendo que “No hay una recomendación específica sobre el lugar requerido para realizar el procedimiento (consulta, sala de curas o quirófano), siempre y cuando ese espacio presente la suficiente comodidad, tanto para el paciente como para el oftalmólogo, y así mismo permita la realización de una técnica estéril”

El Servicio Andaluz de Salud en el 2013 publicaba una aclaración sobre la codificación de la IIV con el CIE-9-MC (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.^a revisión, Modificación Clínica), definiendo el procedimiento como ambulatorio que no requiere de quirófano y que suele realizarse en las propias consultas, aunque aclara que algunos centros por razones organizativas pueden usar el quirófano (que no es necesario) (28). Sin embargo, centros como el Hospital General La Mancha Centro-GAI Alcázar de San Juan, indica en el “Protocolo de uso de agentes antiangiogénicos y corticoides intravítreos en patología ocular” del año 2015, que para los medicamentos (Eylea[®], Lucentis[®], Avastin[®] y Ozurdex[®]), el uso de quirófanos programados, como parte de los recursos utilizados (29).

1.5.4 Financiación de la inyección intravítrea

Todos los medicamentos administrados mediante IIV están autorizados, sujetos a dispensación mediante prescripción médica, y son financiados por el SNS. Según el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas son todos de uso hospitalario, están dados de alta y se comercializan. Solamente, la presentación del Eylea[®] en envase de 1 vial de 90 microlitros no está financiado, ni comercializado, pero si dado de alta.

2 Objetivos

2.1 Objetivos principales

Analizar la efectividad y seguridad de las inyecciones intravítreas realizadas en quirófano vs salas de curas o consultas.

2.2 Objetivos secundarios

Analizar la viabilidad de ampliar el número de pacientes que pueden ser tratados bajo unas condiciones homogéneas y de seguridad en todo el sistema sanitario público.

3 Método

3.1 Metodología de elaboración del informe

3.1.1 Estrategia de la revisión. Criterios de selección de estudios

Para la realización de la revisión sistemática (RS) se ha formulado un objetivo general que podemos ver en la tabla 5 desarrollado en formato PICOS (*Patient, Intervention, Comparator, Outcome and Study Desing*).

Tabla 5. Pregunta de investigación en formato PICO

Descripción	Alcance
Población	Pacientes con distintas enfermedades oftalmológicas que necesiten inyecciones intravítreas.
Intervención	Inyecciones intravítreas de cualquier fármaco u agente
Comparación	Lugar de realización del procedimiento: quirófano, consulta, sala de curas, hospital de día...
Resultados	Resultados de seguridad: todos aquellos efectos adversos que tengan que ver con el lugar del procedimiento como las infecciones Resultados de efectividad: resolución del problema a tratar
Diseño de estudios	Se seleccionaran guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis, protocolos clínicos de actuación, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi experimentales, estudios observacionales, estudios de casos y controles, que puedan dar respuesta a la pregunta de investigación.

Fuente: elaboración propia

Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda, se procedió a la selección de estudios incluidos mediante una serie de criterios previamente establecidos que se detallan a continuación (tabla 6), aplicados junto con el diseño de los criterios de la pregunta PICO, vistos en el apartado 3.1.1. Estos criterios de inclusión/exclusión vienen determinados por la necesidad de tener un grupo control, por tanto, cualquier estudio sin grupo de comparación ha sido eliminado.

Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios

Aspecto considerado	Criterios de inclusión/exclusión
Tipos de publicación	<u>Inclusión</u> : artículos originales de investigación, revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, guías, protocolos..., cualquier tipo de publicación que tenga un grupo de comparación, o recomendaciones sobre el lugar de realización <u>Exclusión</u> : cartas al director, artículos de opinión, editoriales, comunicaciones a congresos y cualquier estudio sin grupo de comparación o que no dé información sobre el lugar de ubicación para llevar a cabo las IV.
Tamaño muestral	No se estableció limitación sobre el tamaño muestral.
Variables de resultado	<u>Variables de seguridad</u> : incidencia de endoftalmitis y de cualquier efecto adverso encontrado. <u>Variables de efectividad</u> : resolución del problema de salud y recidivas.
Idioma	<u>Inclusión</u> : castellano, inglés, francés, portugués e italiano. <u>Exclusión</u> : otros idiomas.
Fuente: elaboración propia	

3.1.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para dar respuesta a la pregunta PICOS desarrollada anteriormente, se ha llevado a cabo una búsqueda de estudios en diferentes bases de datos electrónicas de literatura médica (tabla 7), la estrategia de búsqueda desarrollada se especifica en el anexo A.

En la estrategia de búsqueda se emplearon términos como “*Inject* and Intraocular*”, “*surgery theater*”, “*operating room*”, etc.

Tabla 7. Bases de datos utilizadas en la estrategia de búsqueda

Tipos	Bases
Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane library • HTA (CRD database)
Bases de datos de guías de práctica clínica	<ul style="list-style-type: none"> • National Guideline Clearinghouse • Tripdatabase • Guía salud
Bases de datos generales	<ul style="list-style-type: none"> • Medline (PubMed) • Embase (OvidSP) • ISI Web of Knowledge • Scopus (Elsevier)
Bases de datos de proyectos de investigación en curso	<ul style="list-style-type: none"> • Clinicaltrials.gov
Fuente: elaboración propia	

La búsqueda de la literatura científica, se realizó en marzo del 2016 sin limitación temporal y sin limitación por fármaco. Posteriormente se realizó una actualización antes de finalizar el informe.

Se realizó también una búsqueda manual en la bibliografía citada en los artículos seleccionados y una búsqueda en literatura gris accediendo a páginas web de sociedades científicas e instituciones relacionadas con el tema del informe.

El resultado de la búsqueda fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

3.1.3 Síntesis de la evidencia

Para el proceso de extracción de datos fueron utilizadas fichas de lectura crítica FLC 2.0 del programa realizado por Odei, S.A., para Osteba, donde se confeccionan las tablas de evidencia que se encuentran en el anexo B y que resumen las principales características y resultados de cada estudio.

3.1.4 Valoración de la calidad de la evidencia

La validez interna de los estudios (sesgos) y su calidad de evidencia científica fue valorada mediante los criterios de validez interna y la escala jerárquica del “*U.S. Preventive Task force*”, según su diseño metodológico (anexo C) (30).

Para evaluar la calidad de las guías se empleó el instrumento AGREE II (31) y la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas, se empleó el instrumento AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Reviews*) de la Agencia Canadiense para la Evaluación de Medicamentos y de Tecnologías en Salud (32).

4 Resultados

4.1 Descripción de la evidencia disponible

4.1.1 Resultados de la búsqueda

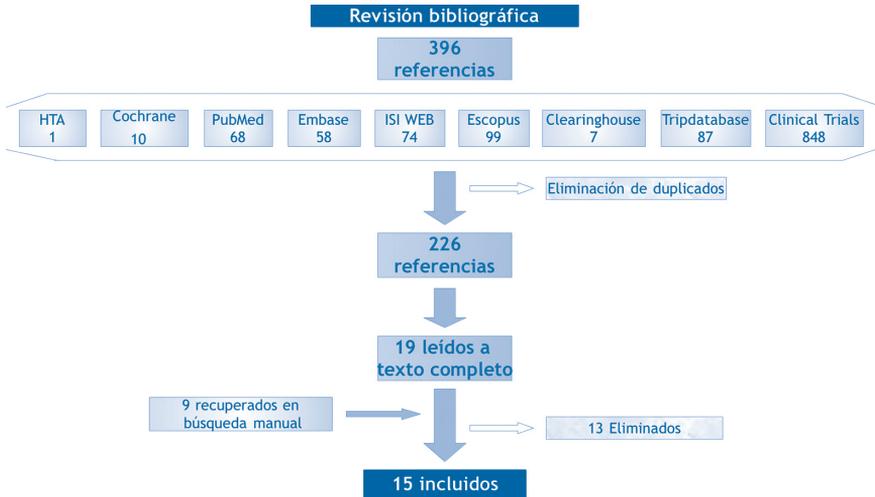
La búsqueda bibliográfica aportó 396 referencias de las que 170 eran duplicados. De los 226 resúmenes restantes se seleccionaron 19 artículos que cumplieron los criterios de inclusión establecidos (figura 2). Además, 9 artículos fueron recuperados a través de una búsqueda manual. Finalmente fueron excluidos 16 del total de 28 leídos a texto completo. En el anexo B se describen las principales características de los estudios incluidos en tablas de evidencia, y en el anexo D figura las causas de los excluidos, principalmente estudios sin grupo de comparación.

En total, del resultado de la búsqueda se han seleccionado 15 estudios que cumplían los criterios de inclusión previamente establecidos, de ellos 2 eran revisiones sistemáticas (19, 33), 3 eran estudios comparativos de IIV realizadas en quirófano vs sala de consulta (34-36) y 3 guías de práctica clínica (2, 4, 5) y la actualización de una de ellas (37), 2 protocolos y 2 directrices de actuación basados en consenso de expertos o de distintos organismos con diferente nivel de evidencia por la metodología empleada (6-8, 38). Además, se localizaron 2 estudios de encuestas sobre la realización en las IIV, uno en relación al uso en el país (26) y otro una encuesta de satisfacción a pacientes (39), estos dos trabajos fueron incluidos, ya que reflejaban la variabilidad de la práctica médica en la administración de las IIV.

En la búsqueda bibliográfica realizada se localizaron un total de 899 nuevos estudios en marcha sobre IIV, se recogen en el epígrafe 4.3. La actualización de la búsqueda no aportó ninguna referencia de interés para ser incluida.

La metodología utilizada para la realización de revisiones sistemáticas (40) recomienda que se lleve a cabo inicialmente una búsqueda de revisiones sistemáticas sobre el tema a tratar, para evitar la duplicación de estudios. Así, en este trabajo hemos recogido la evidencia aportada por dos revisiones (19, 33), una de ellas realizada en Australia en el 2013 y otra en EE. UU. en el 2015, respectivamente.

Figura 2. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión



4.2 Seguridad clínica de la inyección intravítrea

Revisiones sistemáticas

La revisión sistemática (RS) realizada por la Fagan et al. 2013 (33) sobre los procedimientos y prácticas comunes en las IIV indica respecto al lugar de realización de la técnica que no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre la seguridad de las IIV realizadas en consulta dado el bajo nivel de la evidencia:

- Una serie de casos prospectiva (Martin et al. 2012 (41)), sin grupo de comparación, con 2 años de seguimiento de 12 886 pacientes que reciben IIV en consulta, obtuvo un riesgo de endoftalmitis del 0,09% por inyección.
- Dos estudios retrospectivos, ambos sin comparador, realizaban las IIV en consulta, uno publicado en 2012 (Cheung et al. 2012 (42)) con un total de 14 895 pacientes y un riesgo de endoftalmitis de 0,057%, y el otro publicado en 2008 (Pilli et al. 2008 (43)) con 10 254 IIV realizadas y con un riesgo de endoftalmitis del 0,029%. Un estudio retrospectivo (Meyer et al. 2007 (44)) que comparaba las IIV realizadas en ambulatorio (n = 984) y a las que no se les aplicaba antibiótico tópico después de la IIV, frente a 860 IIV realizadas en

hospital y a las que sí se les administró antibiótico tópico después de la inyección. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de endoftalmitis entre los dos grupos.

Los autores recomiendan que idealmente el procedimiento debe ser lo más seguro posible y cómodo tanto para el paciente como para el oftalmólogo, rentable y eficiente.

Recientemente Sigford et al. 2015 (19) realizaron una RS cuyo objetivo era estudiar los factores de riesgo para la endoftalmitis después de la IIV de fármacos anti-VEGF (bevacizumab y ranibizumab). Se revisaron un total de 534 estudios de los cuales 281 eran prospectivos, con un total de 445 503 IIV (176 1124 bevacizumab (39,5%) y 269 379 de ranibizumab (60,5%). Del total de estudios incluidos 78 (14,6%) fueron realizados en quirófano, el resto se llevaron a cabo en consulta, salas específicas o no se conoce el lugar. Los autores encuentran que según el lugar del procedimiento:

- En 22 564 IIV realizadas en quirófano, solo 5 casos, un 0,022% sufrieron endoftalmitis, mientras en las 422 939 realizadas en consulta, salas o que no se conoce el lugar, la endoftalmitis apareció en 177 casos con una tasa de 0,042%, las diferencias no eran estadísticamente significativas.
- Cuando los autores compararon el tipo de cultivo encontrado (gram + o -), solo hubo casos de gram + en los pacientes de consulta, sala o sin determinar el lugar, ninguno de ellos pertenecía a pacientes a los que la IIV se les había realizado en quirófano.

Sabiendo que las IIV se realizan mayoritariamente en consulta en los EE. UU. y en quirófano en Europa, los autores analizaron los casos de endoftalmitis según el continente, encontrando que para un total de 172 991 IIV realizadas en EE. UU. se obtuvo una tasa de 0,046% frente a las 119 477 IIV realizadas en Europa que presentaban una tasa de endoftalmitis de 0,028%. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas $p = 0,54$, con un RR de 1,25 y un IC 95% [0,44-3,52].

Los autores no encuentran diferencias estadísticamente significativas en el riesgo global de endoftalmitis en el estudio de factores perioperatorias como el uso de povidona yodada como antiséptico, el uso de antibióticos, el uso de espéculo de párpados o el lugar donde se realiza el procedimiento.

Resumen

En la tabla siguiente (tabla 8) podemos ver un resumen de los datos aportados por las revisiones sistemáticas en cuanto a número de IIV realizadas en las distintas ubicaciones y tasas de endoftalmitis encontradas. Las diferencias en ambos casos no son significativas.

Tabla 8. Resumen de datos recogidos en las revisiones sistemáticas

Estudio	Número estudios incluidos	IIV consulta	IIV quirófano	Endoftalmitis	
				Consulta	Quirófano
Fagan et al. 2013 (33) Australia	4 (1 prospectivo y 3 retrospectivos)	38895	984	0,02-0,09%	0%*
Sigford et al. 2015 (19) EE. UU.	534 estudios (281 prospectivos)	172 991†	119 477†	0,04%	0,02%

*Estos datos están obtenidos del resumen del artículo (Meyer et al. 2007 (44)) incluido en la revisión Fagan et al. 2013 (33), no se ha podido leer el estudio a texto completo porque está en alemán.

† Los autores engloban en las IIV consulta todos los procedimientos que se realizan en EE. UU. y en IIV quirófano todos los que se realizan en Europa, los autores explican que en su mayoría las IIV de EE. UU. se realizan en consulta y que ocurre al contrario en Europa, donde en su mayoría se realizan en quirófano.

Conclusión

Los autores en ambos trabajos no encuentran diferencias estadísticamente significativas de riesgo de endoftalmitis en pacientes tratados en quirófano vs consulta. En ambos casos, las IIV deben realizarse en condiciones de asepsia que garantice la seguridad del paciente y en lugares cómodos tanto para el paciente como para el médico.

Estudios primarios comparativos

De los tres estudios comparativos incluidos (34-36), solo el de Abell et al. 2012 (34) es incluido en la RS de Sigford et al. 2015 (19). Debido a que la RS no presenta los datos de los estudios desagregados, hemos considerado interesante reflejar aquí los datos aportados por el estudio.

Alezzandrini et al. 2010 (35), publicaban un estudio multicéntrico retrospectivo de 6040 casos de IIV, donde 5418 (89,7%) se ejecutaban en quirófano y 632 (10,3%) en consulta, ambos realizados bajo estrictas condiciones de asepsia. Se encontraron dos pacientes con endoftalmitis tratados en quirófano, lo que suponía una tasa de riesgo de 0,03%. Los autores concluían que la baja incidencia de la endoftalmitis suponía que el tratamiento de pacientes con IIV es sumamente seguro independientemente del lugar de realización, siempre y cuando se tomen las medidas de asepsia recomendadas de forma universal.

Abell et al. 2012 (34) presentaban un estudio comparativo de cohorte retrospectiva cuyo objetivo era investigar y comparar las tasas de endoftalmitis después de realizar una IIV en quirófano vs consulta. El procedimiento se llevó a cabo por un mismo oftalmólogo, con un mismo procedimiento de técnica estéril y condiciones similares de profilaxis antiinfecciosa. Recogieron un total de 12 249 IIV en un total de 1146 pacientes, a lo largo de un período de 6 años, donde 3376 se realizaron en consulta, con criterios de sala blanca o limpia, y 8873 en quirófano. La tasa global de endoftalmitis fue de 0,03%. Sin embargo, todos los casos se desarrollaron en consulta, 4/3376 (tasa de riesgo de 0,12%) y 0% en quirófano, presentando una diferencia estadísticamente significativa $p = 0,006$. Para la obtención del riesgo relativo (RR), y debido a que no existían casos en el grupo de consulta, los autores añadieron un caso de endoftalmitis en cada uno de los grupos, el RR de poder desarrollar endoftalmitis después de una IIV realizada en consulta vs quirófano es de RR 13,1 (IC95% [1,54-111,42]) y (IC95% [1,18-94,2]). Los autores consideraron la posibilidad de que las diferencias pudieran ser debidas al diferente estatus socioeconómico (mayor en pacientes tratados en quirófano). La conclusión de los autores es que la endoftalmitis era menos común en pacientes tratados en un entorno de quirófano que de consulta, pero que el bajo nivel socioeconómico pudiera ser un factor adicional en el riesgo de endoftalmitis.

El otro estudio incluido fue el realizado por Tabandeh et al. (36) en el 2014, en un total de 11 710 IIV en una serie de casos retrospectivos, donde 8647 fueron realizadas en consulta y 3063 IIV en quirófano. El estudio encontró un total de 5 pacientes con endoftalmitis, 3 del grupo de consulta (0,035% de tasa de riesgo) y 2 de quirófano (tasa de riesgo 0,065%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,611$), entre los dos grupos. El odds ratio (OR) encontrado para la endoftalmitis desarrollado en consulta vs quirófano fue de OR 0,53 (IC95% [0,089-3,18]). Los autores concluyen por tanto que el índice de endoftalmitis es bajo después de las IIV tanto en las realizadas en consulta como en quirófano.

Resumen

En la tabla siguiente (tabla 9) podemos ver un resumen de los datos aportados por los estudios primarios comparativos en cuanto a número de IIV realizadas en las distintas salas y tasas de endoftalmitis encontradas. Solo el estudio de Abell et al. (34), encontraba diferencias estadísticamente significativas a favor del quirófano en casos de endoftalmitis.

Tabla 9. Resumen de datos recogidos en los estudios primarios comparativos

Estudio	IIV consulta	IIV quirófano	Endoftalmitis	
			Consulta	Quirófano
Alezzandrini et al. 2010 (35) (Argentina)	632	5418	0%	0,03%
Abell et al. 2012 (34) (Australia)	3376	8873	0,12%	0%
Tabandeh et al. 2014 (36) (EE. UU.)	8647	3063	0,035%	0,065%

Conclusión

Mientras Abell et al. (34) y Tabandeh et al. (36) concluían que las IIV son seguras independientemente del lugar de realización, presentando en ambos casos tasa de endoftalmitis muy bajas, Alezzandrini et al. (35), encontraban significación en las tasas de endoftalmitis a favor de quirófano, sin embargo ellos mismos sugerían que el riesgo de tratar en consulta era menor al de no tratar o esperar para realizarlo en quirófano.

Guías, protocolos y directrices

Se han localizado 7 guías, protocolos o directrices (2,4-7,38) y una actualización de una de ellas (37), donde solo cuatro, incluida la actualización, presentan revisión de la literatura y consenso de expertos (2, 4, 5, 37), el resto se basa solo en consenso, ninguno de ellos presenta una metodología rigurosa y/o no la describen. Algunos de estos escritos están realizados o validados por sociedades científicas, como la publicada por Korobelnikk et al. 2009 avalada por la *Société Française d'Ophtalmologie* (7), la actualización realizada por Arias et al. 2012 de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (2) o la publicada por la *Royal College of Ophthalmologists* en el 2009 de Reino Unido (6).

Resumen

En la tabla 10, podemos ver las conclusiones y/o recomendaciones de los distintos trabajos incluidos en este apartado.

Tabla 10. Resumen de datos recogidos en las guías, protocolos y directrices

	Tipo de estudio	Recomendación/conclusiones
Guías		
Aiello et al. 2004 (4) Avery et al. 2014 (37) (EE. UU.)	Revisión de la literatura más consenso de expertos	En la actualización del 2014 los autores apuntan que las IIV pueden realizarse de manera segura en un consultorio médico, en una sala de tratamiento o en una sala de operaciones
Doshi et al. 2011 (5) (EE. UU.)	Revisión de la literatura más consenso de expertos	Las bajas tasa de endoftalmítis y de otros efectos adversos apoyan la realización de IIV en consulta
Arias et al. 2012 (2) (España)	Revisión de la literatura y consenso de expertos. Actualización de guía del 2009 Avalada por la Sociedad Española de Retina y Vítreo	La IIV puede realizarse en consulta, sala de curas o quirófano siempre y cuando el espacio presente la suficiente comodidad, tanto para el paciente como para el oftalmólogo, y permita la realización de una técnica estéril
Consensos		
Korobelnik et al. 2009 (7) (Francia)	Consenso de expertos Avalada por la Sociedad Francesa de Oftalmología	El procedimiento se puede realizar en el hospital, en una clínica de pacientes externos, o en el consultorio de un médico. Se puede utilizar una habitación limpia dedicada en lugar de una sala de operaciones, con una mínima configuración.
Protocolos		
Myers et al. 2015 (38) (EE. UU.)	Protocolo de actuación para residentes de oftalmología, basado en revisión de la literatura	Generalmente las IIV se realiza en consulta, la realización en quirófano, sería un entorno más controlado y estéril para poder disminuir las tasas de endoftalmítis, pero supondría: <ul style="list-style-type: none"> • un aumento de costes • un aumento del tiempo de intervención • un aumento de molestias generales para los pacientes
Directrices		
Royal College of Ophthalmologists 2009 (6) (Reino Unido)	Directrices (sin especificar metodología)	El procedimiento puede realizarse en quirófano, consulta o sala limpia siempre y cuando cumpla una serie de requisitos.
Susvar et al. 2011 (8) (India)	Directrices (no especifica metodología)	La mayoría de los EC prospectivos no ven la necesidad de realizar las IIV en quirófano, estos estudios están realizados en países desarrollados, donde las IIV se llevan a cabo en consultas o salas semiestériles. En países en desarrollo debido a los factores ambientales como el polvo o la contaminación, y/o a la higiene del personal o paciente, se recomienda un área estéril (quirófano) o semiestéril.

Conclusión

Todas las publicaciones concluyen que la realización de las IIV puede llevarse a cabo en quirófano, salas semiestériles o consultas.

Encuestas

El estudio de Michels et al. en 2012 (26), realiza una encuesta sobre el uso del ranibizumab para enfermedades maculares exudativas en toda Europa. Se contacta con 50 especialistas de 20 países, una de las preguntas de la encuesta es sobre el lugar de realización. Los autores encuentran que países como Portugal, España, Gran Bretaña, Finlandia, Francia, Holanda y Bélgica usan salas específicas, mientras el resto de países encuestados usan quirófanos (Alemania, Polonia, Suiza, Italia...). Señalan que análisis recientes de estudios retrospectivos muestran un mayor riesgo de endoftalmitis en procedimientos realizados en consulta. También la comparación entre ECAs realizados en EE. UU. vs Europa encuentran un menor riesgo global en centros Europeos, donde las IIV se realizan en quirófano; sin embargo, las diferencias de riesgo de endoftalmitis encontradas no son estadísticamente significativas.

Los autores concluyen que aunque la evidencia muestra un menor riesgo de endoftalmitis en pacientes tratados en quirófano vs salas/consultas, el aumento significativo del coste, peor flujo de pacientes, mayor tiempo de espera y una necesidad mayor de personal, no compensan el menor riesgo que se asume al realizarse las IIV en quirófano frente a sala/consulta en condiciones de asepsia.

Rodríguez Ramírez et al. en 2014 (39) realizan una encuesta de satisfacción entre pacientes que han recibido IIV tanto en consulta como en quirófano. La encuesta se realiza en 56 pacientes, donde además de la satisfacción del paciente se analizan costes y seguridad. Los autores encuentran que de todas las IIV realizadas solo presentan efectos adversos leves en 3 ocasiones (2 uveítis anteriores leves y una rotura del epitelio pigmentario de la retina) y no se han producido efectos secundarios graves. Los autores no especifican el lugar de realización de las IIV en estos tres pacientes. Sin embargo, comentan que no siendo un estudio para obtener datos de seguridad y teniendo en cuenta que el protocolo de asepsia era el mismo en ambas ubicaciones, si hubiera habido diferencias en la tasa de endoftalmitis, esta podría atribuirse al área de realización. Dada la ausencia de efectos adversos graves, se podría concluir que no es necesario realizar las IIV en quirófano, ya que realizando las inyecciones en salas con material y con protocolo de asepsia no aumentan las tasa de infecciones intraoculares.

4.3 Efectividad clínica de la inyección intravítrea

Ninguno de los estudios incluidos ofrece datos sobre la efectividad de las IIV, tanto en consulta como en quirófano. El estudio de Abell et al. 2012 (34)

indica que la realización en consulta presenta la ventaja del inicio de una terapia inmediata lo que iría asociado a una mejor respuesta, ya que demoras en el tratamiento, de este tipo de patologías, van asociados a un aumento de pérdida de visión progresiva.

4.3.1 Satisfacción y aceptabilidad del paciente

Todos los estudios incluidos, así como las guías, directrices o protocolos recomiendan o incluyen dentro de los procedimientos preintervención, la firma de un consentimiento informado por parte del paciente.

El trabajo realizado por Rodríguez Ramírez et al. en el 2014 (39), trata de una encuesta de satisfacción realizada entre pacientes intervenidos mediante IIV al menos una vez en sala-consulta de un hospital de día y otra en quirófano. La encuesta valora entre otros puntos el trato recibido por el personal, la limpieza, la información recibida, la accesibilidad, la comodidad, el tiempo de espera y además los pacientes refieren su preferencia general. Las medidas de asepsia aplicadas y los pasos del procedimiento fueron iguales en ambas ubicaciones.

La encuesta se realizó en 56 pacientes, el rango de edad más frecuente ha sido el de 66-80 años. De los encuestados 61% eran hombres y la enfermedad más frecuente fue la DMAE exudativa con un 75%. Los resultados de la encuesta mostraron que un 50% (28 pacientes) de los encuestados prefiere la realización en sala-consulta (hospital de día), frente a un 37% (17 pacientes) que opta por el quirófano, el resto (11 pacientes) no sabe/no contesta (NS/NC). En un análisis por subgrupos el 60% de los pacientes con más de 5 IIV prefieren el hospital de día frente al 36% de quirófano. En el grupo de edad mayoritario (66-80 años), los pacientes también prefieren el hospital de día en un 53% vs 30% quirófano. Solamente existen dos grupos de pacientes que prefieren el quirófano, son los jóvenes con edad entre 35-50 años y un subgrupo de pacientes con DAME severa (50% quirófano vs 30% hospital de día).

Los ítems mejor valorados en cada uno de los grupos fueron:

- Hospital de día: rapidez (16 pacientes), comodidad (6 pacientes) y no necesita cambiar ropa ni vía intravenosa (6 pacientes)
- Quirófano: trato y cuidados recibidos (12 pacientes), mayor comodidad (2 pacientes) y mejores instalaciones (1 paciente), seguridad y asepsia (1 paciente).

Los autores concluyen que tanto el hospital de día como el quirófano fueron valorados de forma positiva por los pacientes encuestados. Sin embargo, existen distintos factores que pueden influir en la elección de la ubicación de realización de IIV, como son:

- seguridad, necesita unas condiciones mínimas de asepsia;
- preferencias de los pacientes, mayoría sala limpia, ya que lo que más pesa a la hora de elección es el tiempo de espera (menor en sala), pero también dependiendo de la severidad de la enfermedad (preferencia quirófano), y de la edad;
- contexto actual económico, utilización y gasto de recursos, se pueden reducir los gastos en el capítulo de personal al realizar el proceso en sala;
- aspectos organizativos: no todos los centros cuentan con las mismas instalaciones.

El estudio de Tabandeh et al. 2014 (36), visto en el apartado de estudios primarios estudios comparativos, reflejaba en la conclusión, que la realización de las IIV en consulta presentaba seguridad, comodidad para el paciente, eficiencia y menor coste en la administración.

Por otro lado el estudio realizado por Michels et al. 2012 (26), sobre el uso de ranibizumab para enfermedades maculares exudativas en Europa, encontraba que las IIV realizadas en consulta presentaban un mayor flujo de pacientes y un menor tiempo de espera.

El protocolo para residentes realizado por Myers et al. 2015 (38), concluía que el paso de realizar las IIV de consulta a quirófano suponría entre otras desventajas, el aumento de molestias para los pacientes.

4.4 Estudios en marcha

4.4.1 Descripción de los estudios primarios en marcha

En la búsqueda bibliográfica realizada para el informe sobre IIV se localizaron un total de 899 nuevos estudios en marcha relacionados con IIV. Ninguno de ellos tenía como objetivo la comparación de la realización de las IIV en quirófano vs consulta. La mayoría de los estudios trataba de estudiar nuevos medicamentos de inyección, nuevas patologías para el tratamiento mediante IIV o comparación con otros tratamientos.

5 Consideraciones de implementación

5.1 Aspectos económicos

5.1.1 Estimación del impacto del presupuesto

Solo el estudio de Rodríguez et al. 2010 (39) realizado en España analiza los costes generados por las IIV. Los autores consideraron para el análisis los costes directos del procedimiento, incluyendo coste de personal, coste por uso de instalaciones, material utilizado y fármaco. Encontraron diferencias de costes a nivel de personal, ya que tanto material como fármaco son iguales en ambas instalaciones. Los costes de quirófano son mayores al necesitar la intervención de enfermería del antequirófano, auxiliares, enfermería de quirófano y personal de transporte interno.

No se han encontrado otros estudios de costes que comparen la realización de las IIV en consulta vs quirófano. Sin embargo, debido a la importancia de los tratamientos para enfermedades como DMAE o el EMD, el análisis coste-efectividad es muy importante, ya que, además del coste directo del fármaco o el procedimiento, existen una serie de costes indirectos debido a la pérdida de visión, la rehabilitación de esa pérdida de visión, los cuidados residenciales (a domicilio), o los costes por depresión. Sin embargo, estos costes no se deberían ver modificados por el lugar de realización. Son los costes directos los que sí pueden verse modificados con la realización de las IIV en quirófano vs consulta o sala limpia, no solo por la utilización de quirófano, sino también por la posible agilidad en listas de espera con tratamientos en consulta o sala limpia.

En la tabla siguiente (tabla 11) podemos ver los precios de referencia establecidos para los distintos fármacos e implantes administrados mediante IIV, estos precios se ven, algunos de ellos, reducidos en un primer momento debido al fraccionamiento del fármaco. La mayoría de las enfermedades tratadas mediante IIV, necesitan varias dosis a lo largo del tiempo, lo que aumentaría el coste del tratamiento por paciente y el número de visitas.

Tabla 11. Precios de venta al público de fármacos administrados mediante inyecciones intravítreas

Nombre comercial principio activo	Clasificación ATC (Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química)	Código Nacional PVP
Eylea® (afibercept)	Nivel 3: S01L - agentes contra trastornos vasculares oculares Nivel 4: S01LA - Agentes Antineovascularización Nivel 5: S01LA05 - Afibercept	CN: 695741 829,82 €
Lucentis® (ranibizumab)	Nivel 3: S01L - agentes contra trastornos vasculares oculares Nivel 4: S01LA - Agentes Antineovascularización Nivel 5: S01LA04 - Ranibizumab	CN: 658407 949,64 €
		CN: 701100 829,83 €
		CN: 704876 829,83 €
Ozurdex® (dexametasona)	Nivel 3: S01B - agentes antiinflamatorios Nivel 4: S01BA - Corticosteroides, monofármacos Nivel 5: S01BA01 - Dexametasona	CN: 665887 1046,15 €
Triesence® (triesence)	Nivel 3: S01B - agentes antiinflamatorios Nivel 4: S01BA - Corticosteroides, monofármacos	CN: 683760 101,47 €
Macugen® (pegaptanib)	Nivel 3: S01L - agentes contra trastornos vasculares oculares Nivel 4: S01LA - Agentes Antineovascularización Nivel 5: S01LA03 - Pegaptanib	CN: 660122 707,42 €
Jetrea® (ocriplasmina)	Nivel 3: S01X - otros oftalmológicos Nivel 4: S01XA - Otros oftalmológicos Nivel 5: S01XA22 - Ocriplasmina	CN: 697857 3282,15 €
S: órganos de los sentidos; S01: oftalmológicos Fuente: elaboración propia con datos del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas		

5.1.2 Eficiencia del procedimiento

La encuesta realizada por Michels et al. 2012 (26) sobre las IIV en Europa, variaciones, regulaciones, costes y reembolso, los resultados de la encuesta indicaban que existían diferencias significativas en toda Europa.

Los autores comentan que al existir diferencias con respecto a los requisitos de la sala a utilizar para la realización de las IIV, se encuentran diferencias en el coste del tratamiento por paciente y eficiencia en el tiempo. El reembolso oficial varía en Europa desde 80 € de Bélgica a los 600 € de Holanda, los datos de España como los de Portugal o Finlandia no están reflejados debido a que el presupuesto está dentro de uno general.

Las implicaciones en el coste entre quirófano y sala, también se ven influenciadas por el flujo de pacientes, menor en quirófano con el consiguiente

perjuicio para el paciente, mayor tiempo de lista de espera, empeoramiento de la enfermedad y debido al alto número de inyecciones y de visitas de seguimiento mayor gasto para el paciente que se debe desplazar a hospitales. Además, los gastos de funcionamiento de un quirófano, tanto energético, personal, como de limpieza aumentan respecto a la sala.

Por otra parte, es de esperar que la mayor ocupación de los quirófanos tendrá repercusiones en otras patologías oftalmológicas que requieren intervenciones quirúrgicas y que únicamente se pueden realizar en dichas áreas.

Los autores, como ya comentamos en la parte de resultados de este informe, concluyen que el aumento significativo del coste cuando se realiza en quirófano, no compensa el riesgo que se asume al realizar las IIV en sala con las condiciones de higiene necesarias.

En el año 2015 Samia-Aly et al. (45) realizaban un estudio para evaluar en el Reino Unido los patrones de práctica habitual relacionados con la prescripción de antibióticos antes, durante y después de las IIV, el lugar donde se llevan a cabo y que profesional administran las inyecciones. Para ello los autores realizaron una encuesta que logró una tasa de respuesta del 85% (115/136) y donde el 83% (96/115) administraba las IIV en una sala limpia dedicada y no quirófano. Los autores encuentran que las prácticas habituales en Reino Unido sobre las IIV variaban considerablemente, la adopción de directrices generales como reducir costes y aumentar la capacidad o eficiencia (ejemplo. realización de IIV por personal no médico, o uso de salas limpias en vez de quirófano) puede presentar mayores ventajas que la eliminación de las prácticas ineficaces, o derrochadoras como la dispensación de antibióticos después de la IIV.

5.2 Aspectos organizativos

El paso de la realización de las IIV en quirófano a sala de consulta o sala limpia y por tanto no solo a consulta hospitalaria si no también a centros de Atención Primaria, supondría un gran cambio organizativo a nivel de Consejerías de Salud, en comparación con la práctica habitual en nuestro sistema sanitario.

Aunque no es necesaria una formación específica adicional de la que obtienen los residentes de oftalmología debido a que está incluida dentro de la formación específica de la Unidad de Vítreo-Retina Quirúrgica, la técnica de las inyecciones de gases expansibles e inyecciones intravítreas de

fármacos, todas las fichas técnicas de los fármacos especifican la necesidad de que las IIV sean realizadas por oftalmólogos cualificados y con experiencia en inyecciones intravítreas. Con respecto a este tema, las fichas elaboradas por la EMA y donde se recogen qué medidas se han adoptado para garantizar un uso seguro de estos fármacos, describen la existencia de un plan de gestión, donde se incluye, entre otros, la información y material formativo necesario sobre las precauciones que deben adoptar tanto los profesionales sanitarios como los pacientes.

6 Aspectos éticos, sociales y legales

6.1 Aspectos éticos y sociales

El número de enfermedades tratadas y el número de agentes administrados con IIV ha ido aumentando en los últimos años, lo que ha originado un gran incremento de esta actividad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las complicaciones derivadas de este procedimiento aún siendo bajas, podrían ser relevantes tanto en el momento del procedimiento como varios días después de la administración, llegando en ocasiones a provocar una pérdida de la visión permanente (1).

Es necesario el consentimiento informado del paciente. Estos deben conocer los efectos adversos que se pueden presentar o derivar de las IIV, así como las revisiones periódicas y la necesidad de nuevas IIV.

La introducción de la realización de IIV en consulta o sala limpia disminuiría el gasto social, en términos de pérdida de productividad, reduciendo tanto el transporte al quirófano, como el tiempo de espera.

Como vimos anteriormente en el apartado de resultados, hay algunos estudios que realizan encuestas a los pacientes que reciben IIV para conocer el grado de satisfacción tanto en consulta como en quirófano.

6.2 Aspectos legales

No existe una legislación específica sobre las IIV. Las fichas técnicas de los fármacos administrados por IIV aportan información sobre las condiciones de administración, ninguno de ellos exige su administración en quirófano, solo especifican la necesidad de que el procedimiento lo realice un médico cualificado con experiencia en administración de IIV y que se lleve a cabo en condiciones de esterilidad (21, 22).

Un artículo de Gomez-Ulla et al. en el 2008 (16) advertía de que muchos de los oftalmólogos que realizan IIV en el quirófano lo hacían para cubrirse/ defenderse ante una posible reclamación. En una encuesta realizada a 14 oftalmólogos de distintos países, 8 realizaban las IIV en el consultorio y los

otros 6 en el quirófano. Estos últimos lo hacían para evitar problemas legales, ante una posible reclamación por infecciones.

7 Discusión

El presente informe se ha elaborado con el objetivo de valorar la realización de IIV en consulta o salas limpias frente a la práctica habitual en España de llevarlas a cabo en quirófano. Para ello se planteó una revisión sistemática de la evidencia sobre la seguridad y eficacia de dicha intervención en ambos lugares.

7.1 Discusión de la metodología

Con el propósito de localizar los estudios más relevantes sobre el tema, se diseñaron diferentes estrategias de búsqueda para las distintas bases de datos (generales, especializadas en revisiones sistemáticas, o de ensayos clínicos), en las que fueron empleadas tanto descriptores como términos libres con el fin de evitar posibles pérdidas de información relevante. No se marcó ninguna restricción temporal de la búsqueda, para recuperar el mayor número posible de estudios sobre las IIV. También se procedió a la búsqueda manual de las referencias de los estudios localizados, y no se delimitó la búsqueda por idioma, aunque solo se leyeron los descripciones en los criterios de inclusión/exclusión. Todos los estudios seleccionados estaban escritos en castellano o inglés.

La selección de artículos fue realizada de forma independiente por dos revisores, habiendo decidido resolver las discrepancias por consenso, aunque no hubo desacuerdo entre los revisores en la selección de los artículos.

En cuanto a los criterios de inclusión, los estudios se seleccionaron en función del diseño del estudio, la intervención y el idioma de la publicación. Se incluyeron los estudios con diseños de mayor calidad que comparasen la realización de las IIV en quirófano frente a las realizadas en consultas o salas limpias. Para evaluar la intervención se buscaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con grupo de control, metanálisis de ECA o revisiones sistemáticas de ECA. Estos tipos de estudio bien diseñados y realizados aportan la mejor evidencia posible sobre el efecto de la intervención, y se clasifican en los niveles más altos de las escalas de evidencia.

No se localizó ningún ECA o metanálisis y finalmente se seleccionaron dos revisiones sistemáticas (19, 33) que se evaluaron con el instrumento AMSTAR (*A MeaSurement Tool to Assess Reviews*) de la Agencia Canadiense de Evaluación de Medicamentos y de Tecnologías en Salud (32),

para obtener la calidad de las revisiones. La calidad de estas era media/baja, ya que no presentaban una lista de artículos incluidos y excluidos, no se aportan tablas de evidencia y no se evaluaba la probabilidad de sesgo de la publicación.

Además, se localizaron tres estudios comparativos, todos retrospectivos diseñados para contrastar la administración de IIV en quirófano vs consulta o sala, que presentaban en todos los casos nivel de evidencia (NE) medios (II-2). También se incluyó una encuesta a pacientes que presenta menor calidad metodológica (NE III), que informaba sobre la opinión de pacientes sobre la ubicación del procedimiento de IIV.

Se incluyó evidencia procedente de guías, protocolos y directrices, donde solo tres de ellas estaban basadas en revisión de literatura y consenso de expertos, y el resto solo eran por consenso. A las guías o protocolos con revisión y consenso (2, 4, 5, 37) se les ha aplicado el instrumento AGREE II. Ninguno de los documentos obtuvo puntuaciones altas que pudieran hacer recomendar la guía sin condiciones. Todas se encuadraban en puntuaciones intermedias, y todas ellas presentaban los niveles más bajos de puntuación en los dominios de rigor en la elaboración, pocos datos sobre la metodología empleada y en el dominio de la aplicabilidad. El resto de protocolos y directrices, aunque no ofrecen suficiente información para valorar su calidad y no constituyen una fuente de información clínica relevante para evaluar la eficacia y seguridad de las IIV, si nos pareció relevante incluirlos por la falta de otros de mayor calidad y para poder obtener una visión de la práctica médica habitual y de la opinión de los expertos. El NE aportado por todos estos documentos es bajo (NE III).

La mayoría de trabajos localizados y eliminados son sobre la metodología para la realización del procedimiento sin especificar en la mayoría de ellos el lugar de realización.

Nuestro trabajo no está exento de limitaciones. Al igual que cualquier metanálisis o revisión, los datos solo pueden ser igual de buenos que los de los estudios incluidos. Una revisión ideal debería incluir estudios de buena calidad y ECA con criterios de inclusión y exclusión similares y comparar grupos de tratamiento directamente entre sí. Otro punto a tener en cuenta es que, debido a la escasez de estos datos, muchos de los artículos no indican el lugar del procedimiento, y debido a que la tasa de endoftalmitis es tan baja sea cual sea el lugar de realización de la inyección, es difícil obtener un número suficiente de eventos para poder obtener una significación estadística entre las IIV realizadas en quirófano y consulta.

7.2 Discusión de los resultados de seguridad

Los resultados muestran que el procedimiento es seguro tanto en quirófano como en sala o consulta. Las tasas de endoftalmitis son bajas en ambas ubicaciones.

Sin embargo, los estudios presentaban distintas conclusiones para la ubicación del procedimiento. Estudios como el realizado por Abell et al. 2012 (34) indicaban que aunque las tasas de endoftalmitis eran más altas en consulta vs quirófano, seguramente debido a factores específicos de esterilidad del quirófano o a nivel socioeconómico de los pacientes, los autores recomendaban realizar las IIV en consulta, por la necesidad de tratamiento rápido, cuando no había quirófano o no se podía pagar por la falta de seguro. Reconocían que lo ideal sería realizar las IIV en quirófano, sin embargo, en ausencia de fondos públicos para realizar las IIV en dicha localización era mejor tratar la enfermedad en consulta antes de no tratar. Además, la consulta también presentaba ventajas como, inicio de terapia inmediata lo que va asociado a una mejor respuesta ya que demoras en el tratamiento se asocian con un aumento de pérdida de visión progresiva. Otro estudio como el de Tabandeh et al. 2014 (36), comentaba que no se encontraba un mayor número significativo de endoftalmitis en IIV realizadas en consulta vs quirófano y sin embargo, la realización en consulta tenía implicaciones a nivel de comodidad del paciente y oftalmólogo, eficiencia y coste de la administración. Este trabajo, aunque bien diseñado, presenta el sesgo de ser una serie de casos retrospectiva por lo que su calidad no es alta. Esto mismo concluye el protocolo realizado por Myers et al. 2015 (38) en base a la revisión de la literatura ya que ejecutar el proceso en quirófano llevaría un coste elevado, no solo de dinero sino también de tiempo de intervención y de aumento de molestias generales para el paciente (estrés, tiempo de espera, de baja, de dependencia...), que no justificaría el menor riesgo existente de endoftalmitis.

Doshi et al. 2011 (5), presentan una encuesta realizada a los médicos de Reino Unido, en donde el 77% de los encuestados lleva a cabo las IIV de forma rutinaria en el quirófano ya que algunos creen que el uso de un entorno de flujo de aire laminar disminuye el riesgo de infección. Sin embargo, en EE. UU. la mayoría de las IIV se realizan en el consultorio médico y numerosos estudios encuentran bajas tasas de endoftalmitis y otros eventos adversos, lo que apoya la seguridad del proceso en consulta.

Un metanálisis realizado por McCannel et al. 2011 (10), incluido en las dos RS incorporadas en nuestro trabajo, tenía como objetivo determinar

las tasas de endoftalmitis en EE. UU. Los autores encontraban que en un total de 105 536 pacientes a los que se les administró IIV en consulta, entre los años 2005-2009, el riesgo de endoftalmitis era mayor que en pacientes a los que se les aplicaba una cirugía intraocular realizada en quirófano. Los resultados mostraban una contaminación por estreptococos 3 veces superior en IIV en consulta frente a las cirugías intraoculares realizadas en quirófano. Los autores consideraban que una estrategia apropiada para minimizar las endoftalmitis en IIV consistiría en no hablar, no toser, no estornudar o usar mascarillas durante el procedimiento, pero que no existía evidencia suficiente en el uso rutinario de un campo estéril, esto implicaba la no necesidad de quirófano.

El estudio retrospectivo multicéntrico nacional realizado por Dossarps et al. (20) para informar de la incidencia de la endoftalmitis en Francia después de IIV con datos recogidos entre 2008 y 2013, en un total de 316 576 IIV realizadas en 25 centros obtuvo un riesgo de 0,021%. Esta incidencia es menor que en el estudio de McCannell et al. (10) porque las IIV en Francia se realizan en quirófano con mascarilla, gorro quirúrgico, guantes estériles y bata quirúrgica. Según los autores, las diferencias en las tasas de endoftalmitis de distintos estudios pueden deberse a las condiciones en las que se realiza la técnica. Los informes publicados donde los médicos no llevan mascarilla, no usan campos estériles para cubrir boca y nariz de pacientes y donde las IIV se realizan a menudo en un entorno de consulta, presentan mayor tasa de endoftalmitis. Green-Simms et al. 2011 (46) en un estudio sobre las normas para realizar el procedimiento en EE. UU., llegaba a las mismas conclusiones.

Los resultados de endoftalmitis encontrados por Dossarps et al. 2015 (20) en Europa son comparables a los aportados por los estudios europeos donde se presentan unas condiciones similares (procedimiento en quirófano, uso de flujo de aire laminar, mascarillas, paños quirúrgicos, guantes, etc.). Aiello et al. (4), publicaban una guía para la realización de IIV, basada en la revisión de la literatura y un comité de expertos. La revisión exhaustiva de los estudios publicados, que incluye un total de 15 000 inyecciones, encuentra una tasa global de endoftalmitis de 0,3% por inyección, sin especificar el lugar del procedimiento. La guía de procedimiento basada en revisión y consenso realizada por Avery et al. (37) apuntaba que la gran expansión de las IIV se debía a la tolerabilidad del tratamiento y a que la incidencia de endoftalmitis es poco frecuente independientemente del contexto clínico donde se realice.

Doshi et al. 2011 (5), comentaban que los médicos pueden usar mascarilla o no durante el proceso de IIV, sin embargo, a menudo se inclinan y hablan con los pacientes. Este hábito puede liberar inadvertidamente

bacterias orales en el aire o sobre la superficie ocular y se remedia fácilmente con el uso de mascarilla quirúrgica durante el proceso. Algunos estudios han identificado al organismo causante de la endoftalmitis, como agentes de la flora oral.

Trabajos como el de Doshi et al. 2011 (5) concluye que las bajas tasas de endoftalmitis en los estudios y de otros efectos adversos apoyan la realización de las IIV en consulta. El protocolo realizado por Myers et al. en el 2015 (38) para los residentes de oftalmología describe como generalmente las IIV se realizan en consulta, la recomendación viene respaldada, entre otros, en los estudios comparativos realizados por Abell et al. 2012 (34) y Tabandeh et al. 2014 (36) incluidos en nuestro trabajo.

Otro punto a tener en cuenta con respecto a la seguridad de las IIV, son los efectos graves que se podrían producir a nivel sistémico. Aunque los datos apuntan a la no existencia de acontecimientos tromboembólicos arteriales, es un riesgo potencial, que no puede ser excluido de forma terminante y por tanto plantea dudas sobre la seguridad a largo plazo (1).

En los países desarrollados, las IIV se administran de forma rutinaria en la sala de consulta. En algunos hospitales, existe una zona semiestéril distinta a los quirófanos creada con el propósito de administrar IIV. En países como la India con factores ambientales como polvo y contaminación, y donde, a veces, la higiene personal no es óptima, se recomienda un área estéril para las IIV, o por lo menos una sala dedicada independiente, en el caso de que no sea posible utilizar un quirófano completo (8, 9).

7.3 Discusión de los resultados de efectividad

Los estudios analizados no abordan la efectividad del procedimiento. La efectividad del fármaco administrado tanto en consulta o sala frente a quirófano está recogida en los estudios utilizados para la autorización del fármaco, y están descritos en las fichas técnicas de cada uno. Sin embargo; si existen trabajos que muestran diferente efectividad en función de otros procedimientos desarrollados en las IIV, como el uso de antibióticos repetidos, produciendo un aumento de resistencia de la flora conjuntival (33).

La efectividad del fármaco no debería verse modificada por el lugar de administración, siempre y cuando se cumplan las medidas aconsejadas por los fabricantes para su administración. En todos los casos de fármacos con indicación de administración intravítrea se especifica que debe ser llevada a

cabo por personal médico experimentado en IIV y que debe realizarse en condiciones de asepsia.

7.4 Discusión de la situación actual

Distintos países presentan distinta práctica habitual para la realización de las IIV. Así, la encuesta realizada en Canadá por Xing et al. en el 2014 (47) sobre el uso y técnica utilizada en las IIV por los especialistas muestra que la mayoría de ellas se realiza en consultorio médico (76%), al igual que en EE. UU. (5), mientras que el estudio de Anijeet et al. del 2007 (48) sobre la práctica para la IIV de esteroides entre los oftalmólogos en Reino Unido, e incluido en Xing et al. (47), obtenía un 76% para la realización en quirófano. Sin embargo, un trabajo posterior realizado por Samia-Aly et al. 2015 (45) sobre las prácticas del Reino Unido en la administración de las IIV, ofrecía datos donde un 83% se realizaba en salas dedicadas y fuera de quirófano.

En España, no existe una normativa específica para la realización. Como vimos anteriormente, la actualización de la guía publicada por la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) en 2012 sobre el manejo de las IIV, concluía que se pueden realizar tanto en consulta como en quirófano, siempre y cuando se mantengan unas determinadas condiciones de esterilidad (2).

La realización del proceso también varía no solo a nivel del lugar de realización, sino también en el protocolo llevado a cabo. Así, solo el 39% de los especialistas de Canadá (47) usan guantes para la realización de las IIV, y de estos el 72% son estériles. En EE. UU., con un uso similar (42%) solo el 58% utiliza guantes estériles (46). La encuesta de Reino Unido (48) presentaba un porcentaje mucho mayor en el uso de guantes (86%), seguramente relacionado con el aumento del porcentaje de IIV realizados en quirófano.

Ocurre lo mismo con el uso de mascarilla, donde solo el 29% de los especialistas canadienses llevan mascarilla. Sin embargo estudios recientes encontraron endoftalmitis provocada por microorganismos de la flora oral, aunque se desconoce si fueron del cirujano o del paciente. El uso de un paño quirúrgico es de un 9% en Canadá, del 12% en EE. UU. y del 63% en Reino Unido. Las medidas para prevenir la contaminación sugieren el uso de máscara y “no hablar” (47).

Otra de las polémicas encontradas fue el uso del bevacizumab en el tratamiento de la DMAE, uso que está muy extendido aunque no cuenta con una indicación formal para ese tratamiento, ni por parte de la EMA ni

de la FDA, sólo está aprobada en indicaciones en oncología. En España, al igual que en países de Europa o EE. UU., se utiliza en numerosos pacientes para el tratamiento de la DMAE y de otras enfermedades oculares como “*off label*”, debido a su disponibilidad y bajo costo, el bevacizumab ya está actualmente en uso clínico generalizado para el tratamiento de DME a pesar de la falta de aprobación de la FDA para esta indicación. En España el Real Decreto 1015/2009, de 19 junio, es el encargado de regular la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. El ámbito está restringido a tres situaciones diferentes: uso compasivo, uso en condiciones distintas a las aprobadas y uso de medicamentos no autorizados en España. También informa de una serie de obligaciones que debe cumplir el especialista cuando realiza un acto “*off label*”, entre ellos la obligación de la notificación de sospecha de reacciones adversas, además de informar de que es un uso *off-label*/compasivo y recoger esta circunstancia en el consentimiento informado.

7.5 Discusión de los aspectos económicos y organizativos

Las IIV son un pilar importante en el tratamiento de enfermedades del segmento posterior, sobre todo en anti-VEGF en la enfermedad vascular de retina (14). La necesidad de una terapia repetitiva en las IIV, aumenta los costes, los perfiles de riesgo y las molestias para el paciente. Además el rápido crecimiento de la terapia intravítrea crea un problema de la sostenibilidad, ya que el volumen de pacientes sigue aumentando (14).

Como dato aproximado la Generalitat Valenciana en el año 2015 presentó como declaración de fármacos antiangiogénicos o inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular un consumo en los años 2012 y 2013 de 7331 y 8232 unidades respectivamente del medicamento Lucentis®, lo que supuso un impacto presupuestario de 6 045 436 € en el 2012 y de 6 788 436 € en el 2013, en ambos casos representaba el 1,01% del gasto farmacéutico hospitalario (49).

En España las IIV las realizan los especialistas de oftalmología y la técnica está recogida en la formación de los médicos internos residentes (MIR) de dicha especialidad (27). Así, también la *American Academy of Ophthalmology* recomienda la inclusión de las IIV en el programa de residentes (1).

En el Reino Unido, la *Royal College of Ophthalmologists* ha planteado recientemente (2015) que las enfermeras pueden administrar IIV bajo la

supervisión de un médico, usando el dispositivo “SP eye”. Este dispositivo se presenta como la primera aguja intravítrea que evita pinchazos accidentales, tanto al clínico como al paciente, aportando, por tanto, una mayor seguridad para ambos (25). Así mismo, una revisión sistemática realizada por Rasul et al. 2016 (50), proporciona una visión general de las experiencias en la realización de IIV por personal no médico, enfermeras, para poder atender la creciente demanda de IIV. Los autores incluyeron cinco estudios con un total de 31 303 inyecciones realizadas por 16 enfermeras. Los resultados mostraron que las enfermeras presentaban, a través de cursos, una capacitación a corto plazo para la realización de las IIV con supervisión. Las tasas de endoftalmitis estaban entre 0 y 0,04% que es comparable a las tasas reportadas cuando la terapia intravítrea estaba administrada por los médicos. Otro estudio, también desarrollado en Reino Unido por DaCosta et al. 2014 (51) cuyo objetivo era valorar la posibilidad de realización de las IIV por enfermeras para poder así aumentar el número de tratamientos. Se realizaba desde el punto de vista de los sistemas de salud, con medidas de resultado como la seguridad del paciente, la percepción del paciente, y la capacidad clínica. Los resultados mostraron que no se presentaron complicaciones graves, en un total de 4000 IIV realizadas de forma consecutiva por las enfermeras. Sí se encontró un aumento significativo del número de IIV realizadas en el servicio de retina después de que las enfermeras comenzaran a realizar las inyecciones. La mayoría de los pacientes aceptaba y se mostraba satisfecho con la administración por parte de la enfermera. Los autores concluían que las IIV realizadas por las enfermeras eran seguras, aceptables para los pacientes, y un medio eficaz para aumentar el número de IIV realizadas.

7.6 Discusión de los aspectos éticos, sociales y legales

Actualmente los médicos tienen preocupación por verse involucrados en problemas legales que pueda dar lugar a demandas judiciales (16). Por ello, es importante realizar un excelente consentimiento informado, explicando no solo el procedimiento y sus alternativas, sino también las características, beneficios y riesgos que puedan surgir de la actuación. Por tanto, debe producirse como condición indispensable que el paciente, de una forma autónoma y competente, exprese su aceptación o no, y esto debe valorarse de forma individual.

Los datos apuntan a que de cada 100 demandas por responsabilidad profesional médica, entre 2 y 4 se originan en el ejercicio de la oftalmología. Esto puede deberse por un lado a las altas expectativas de los pacientes,

y por otro lado a los problemas de la práctica médica habitual como un alto volumen de pacientes, y la dependencia para la práctica profesional de equipos médicos, prótesis y soluciones. En el caso particular de las IIV, también existe la utilización de medicación “*off label*”, como es el caso del uso intraocular del AVASTIN® (bevacizumab), lo que obliga al profesional a extremar sus cuidados en el proceso de información al paciente.

Como comentamos anteriormente, en España, la regulación del uso de los medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas “*off label*” se realizó a través del Real Decreto 1015/2009.

7.7 Directrices futuras

El uso de IIV se ha extendido en la última década, abriendo una nueva vía para la administración de numerosos fármacos para el tratamiento de distintas enfermedades. Sin embargo, todavía quedan líneas de investigación a desarrollar, por ejemplo (3):

- la evaluación de distintas complicaciones sistémicas no descritas en los estudios clínicos
- el aumento en las aplicaciones combinadas de distintos fármacos o agentes en otras opciones terapéuticas
- el modo de entrega de estos agentes, ya sea como un fármaco libre o mediante dispositivo implantable de liberación sostenida.

8 Conclusiones

- La evidencia existente sobre la realización de IIV en consulta o sala limpia frente a quirófano es escasa y de baja calidad. Se encontraron 2 revisiones sistemáticas, que usaron en su mayoría estudios con datos retrospectivos y tres estudios de cohortes comparativos también de datos retrospectivos.
- Los datos de efectos adversos o endoftalmitis son similares en ambos grupos de pacientes. Las tasas de riesgo de endoftalmitis es muy baja en ambos grupos y se sitúan entre un 0-0,5%. En general, las inyecciones intravítreas deben ser aplicadas en una sala donde se cumplan todas las garantías de asepsia para minimizar el riesgo de infección, como indican las fichas técnicas de los fármacos. Además, de estas condiciones (uso de guantes estériles, mascarillas, batas, uso de povidona yodada o clorhexidina si alergia a povidona, aislamiento de las pestañas del paciente, etc), parece razonable otra serie de precauciones como por ejemplo restringir el habla.
- En cuanto a la efectividad, no existen estudios comparativos. Los estudios entienden que la efectividad está dada por los ensayos realizados para la autorización del fármaco y que no depende del lugar de administración.
- La principal ventaja de la administración de las IIV en consulta o sala limpia sería la reducción de las listas de espera y el menor coste de la realización del procedimiento. Así como la disponibilidad de los quirófanos para otros procedimientos.
- En cuanto a las preferencias de los pacientes, la mayoría prefiere la realización de las IIV en la consulta, si bien esto solo lo ha analizado uno de los estudios incluidos.

9 Bibliografía

1. American Academy of Ophthalmology. Intravitreal injections. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2015 [citado 3 oct 2016]. Disponible en: <http://www.aao.org/clinical-statement/intravitreal-injections-statement>.
2. Arias Barquet L, Basauri Rementería E, Gómez-Ulla de Irazazábal F. Manejo de las inyecciones intravítreas. Primera revisión enero de 2012. Madrid: Sociedad Española de Retina y Vítreo; 2012. [citado 22 jun 2016]. Disponible en: www.serv.es.
3. Peyman G, Lad E, Moshfeghi D. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina*. 2009;29:875-912.
4. Aiello L, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ETJr, D'Amico D, Flynn Jr HW, et al. Evolving guidelines for intravitreous injections. *Retina*. 2004;24:S3-S19.
5. Doshi R, Bakri SJ, Fung A. Intravitreal injection technique. *Sem Ophthalmol*. 2011;26(3):104-13.
6. The Royal College of Ophthalmologists. Guidelines for intravitreal injections procedure London: The Royal College of Ophthalmologists; 2009 [citado 5 sep 2016]. Disponible en: https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/01/2009-SCI-012_Guidelines_for_Intravitreal_Injections_Procedure_1.pdf.
7. Korobelnik J, Weber M, Cohen S, The Experts. Guidelines for intravitreal injections. *J Français d'Ophthalmol* [Internet]. 2009 [citado 6 sept 2016];32:[e1-e2 pp.]. Disponible en: <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/208616/main.pdf>.
8. Susvar P. Intravitreal injections: Guidelines for injections in noninfective retinal conditions. *WJORV* [Internet]. 2011 [citado 7 sept 2016]; 1(1):[33-5 pp.]. Disponible en: http://www.jaypeejournals.com/eJournals/ShowText.aspx?ID=1335&Type=FREE&TYP=TOP&IN=_eJournals/images/JPLOGO.gif&IID=113&isPDF=YES.
9. Rishi E, Bhende P. Intravitreal injection guideline. *Sci Med & Vis Res Foun* 20115;XXXIII(2):80-2.

10. McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Retina*. 2011;31:654-61.
11. Karth P, Blumenkranz M. Update on intravitreal injection techniques. *Review Ophthalmol* [Internet]. 2014 [citado 13 jun 2016]. Disponible en: <http://www.reviewofophthalmology.com/article/update-on-intravitreal-injection-techniques>.
12. Shiroma H, Farah M, Takahashi W, Gomes A, Goldbaum M, Rodrigues E. Survey: technique of performing intravitreal injection among members of the Brazilian Retina and Vitreous Society (SBRV). *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(1):32-5.
13. Jager R, Aiello L, Patel S, Cunningham ET Jr. Risk of intravitreal injection: A comprehensive review. *Retina*. 2004;24:676-98.
14. Pearce W, Hsu J, Yeh S. Advances in drug delivery to the posterior segment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(3):233-9.
15. Wilson M, Scott A. How to give intravitreal injections. *Ophthalmic Pearls* [Internet]. 2013:[45-7 pp.].
16. Gómez-Ulla de Irazazábal F, Basauri Rementería E. Razones para realizar las inyecciones intravítreas en el consultorio oftalmológico. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008;83:571-2.
17. Biju J. Intravitreal injections. *K J Ophthalmology*. 2007;XIX(1):46-57.
18. Armadá Maresca F, Casaroli-Carano RP, García Layano A, Palacios Pozo E, Piñeiro Bustamante A. La calidad en la atención a pacientes con degeneración macular asociada a la edad, edema macular y retinopatía diabética, y oclusión vascular venosa de la retina. Asturias: Sociedad Española de Calidad Asistencial. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Red Temática de Investigación Cooperativa en Patología Ocular Oftared; 2012 [citado 20 may 2016]. Disponible en: <http://www.calidadasistencial.es/images/gestion/biblioteca/395.pdf>.
19. Sigford DK, Reddy S, Mollineaux C, Schaal S. Global reported endophthalmitis risk following intravitreal injections of anti-VEGF: a literature review and analysis. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:773-81.
20. Dossarps D, Bron AM, Koehrer P, Aho-Glele LS, Creuzot-Garcher C, Specialists FNFR. Endophthalmitis After Intravitreal Injections:

- Incidence, Presentation, Management, and Visual Outcome. *American Journal of Ophthalmology*. 2015;160(1):17-25.
21. European Medicines Agency London: European Medicines Agency; c1995-2016 [citado 12 jul 2016]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
 22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Madrid [citado 27 jul 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>.
 23. Vademecum Madrid: Vidal Group; [citado 05 sept 2016]. Disponible en: http://www.vademecum.es/principios-activos-atc-a_1.
 24. Gómez-Ulla de Irazazábal F, Basauri Rementería E, Arias Barquet L, Martínez-Sanz F. Manejo de las inyecciones intravítreas. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84:377-88.
 25. MacGrath D. Intravitreal injections. *EUROTIMES* [Internet]. 2015 [citado 2 sept 2016]:[28 p.]. Disponible en: <http://salarsurgical.com/pdf/eurotimes-april-2015.pdf>.
 26. Michels S, Becker M, Wachtlin J, Binder S. The intravitreal injection: Variations in regulations, cost and reimbursement in Europe. *Spektrum Augenheilkd*. 2012;26:2-6.
 27. Orden SAS/3072/2009, de 2 de noviembre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Oftalmología, *Boletín Oficial del Estado* núm 223 (16 de noviembre de 2009).
 28. Aclaración codificación de inyección intravítrea con CIE-9-MC. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Igualdad Salud y Políticas Sociales. Servicio de Productos Sanitarios. Subdirección Técnica Asesora de Gestión de la Información; 2013. [citado 19 oct 2016]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/gestioncalidad/cmbd/notasinformativas/Notainfo_2013-5.pdf.
 29. Fraga Fuentes M, Domínguez Fernández M. Protocolo de uso de agentes antiangiogénicos y corticoides intravítreos en patología ocular. Ciudad Real: Hospital Gral La Mancha Centro- GAI Alcazar de San Juan; 2015. [citado 28 oct 2016]. Disponible en: http://www.serviciofarmaciamanhacentro.es/images/stories/recursos/recursos/protocolo/oftalmologia/protocolo_uso_agentes_antiangiognicos_corticoides_patologia_ocular_14_12_2015.pdf.

30. Harris R, Helfand M, Woolf S, Lohr K, Mulrow C, Teutsch S, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med.* 2001;20(3 Suppl):21-35.
31. AGREE Next Steps Consortium. Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica Zaragoza: Guíasalud; 2009. [citado 11 jul 2016]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf.
32. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Proposed Evaluation Tools for COMPUS. A Measurement Tool to Assess Reviews (AMSTAR). Toronto: CADTH; 2005 [citado 22 jun 2016]. Disponible en: http://cadth.ca/media/pdf/COMPUS_Evaluation_Methodology_draft_e.pdf.
33. Fagan X, Al-Queshi S. Intravitreal injections: A review of the evidence for best practice. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013;41:500-7.
34. Abell RG, Kerr NM, Allen P, Vote BJ. Intravitreal injections: is there benefit for a theatre setting? *The British journal of ophthalmology.* 2012;96(12):1474-8.
35. Alezzandrini A, Charles M, Saravia M, Zas M, Iribarren G, Bastien A, et al. Endoftalmitis e inyección de bevacizumab intravítreo en patologías retinocoroideas: resultados de un estudio multicéntrico. *Arch oftal B Aires.* 2010;81(1):1-3.
36. Tabandeh H, Boscia F, Sborgia A, Ciracì L, Dayani P, Mariotti C, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal injections: Office-based setting and operating room setting. *Retina.* 2014;34(1):18-23.
37. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, Brucker AJ, Cunningham ETJr, D'Amico DJ, et al. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina.* 2014;34(Suppl 12):S1-S18.
38. Myers L, Almeida D, Abramoff M. Intravitreal Technique: A primer for ophthalmology residents and fellows 2015 [citado 13 sept 2016]. Disponible en: <http://www.eyerounds.org/tutorials/intravitreal-injection/>.
39. Rodríguez Ramírez M, del Barrio Manso M, Martín Sanchez M. Inyecciones intravítreas; y ¿qué prefieren los pacientes? Análisis de

satisfacción y preferencias sobre la ubicación de la realización de inyección intravítrea. *Arch Soc Ophthalmol*. 2014;89(12):477-83.

40. Centro Cochrane Iberoamericano. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano2012 [citado 29 sept 2016]. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>).
41. Martin D, Maguire M, Fine S, Ying G, Jaffe G, Grunwald J, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration; two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119:1388-98.
42. Cheung C, Wong A, Lui A, Kertes P, Devenyi R, Lam W. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology*. 2012;119:1609-14.
43. Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF, Slakter J, Freund KB, Sorenson J, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):879-82. PubMed PMID: 18329624.
44. Meyer C, Mennel S, Eter N. Incidence of endophthalmitis after intravitreal Avastin injection with and without postoperative topical antibiotic application. *Ophthalmologe*. 2007;104:952-7.
45. Samia-Aly E, Cassels-Brown A, Morris DS, Stancliffe R, Somner JEA. A survey of UK practice patterns in the delivery of intravitreal injections. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2015;35(4):450-4.
46. Green-Simms A, Ekdawi N, Bakri SJ. Survey of intravitreal injection technique among retinal specialists in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(2):329-32.
47. Xing L, Dorrepaal S, Gale J. Survey of intravitreal injection techniques and treatment protocols among retina specialists in Canada. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(3):261-6.
48. Anijeet D, Hanson R, Bhagey J, Bates R. National survey of the technique of intravitreal triamcinolone injection in the United Kingdom. *Eye* 2007;21:480-6.
49. DG Farmacia y Productos Sanitarios. Consellería de Sanitat. Generalitat Valenciana. Declaración como MAISE de los fármacos

antiangiogénicos o inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular y establecimiento de directrices y criterios clínicos en la degeneración macular asociada a la edad, edema diabético, edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana, edema macular secundario a la oclusión de la vena central retiniana y neovascularización coroidea secundaria a la miopía patológica. Valencia: Consellería de Sanitat. Generalitat Valenciana; 2015. [citado 21 sept 2016]. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/152919/1455138/RESOLUCI%C3%93N+F%C3%81RMACOS+ANTIANGIOG%C3%89NICOS+V2+21+MARZO+2014.pdf>.

50. Rasul A, Subhi Y, Sørensen T, Munch I. Non-physician delivered intravitreal injection service is feasible and safe-a aystematic review. *Dan Med J.* 2016;63(5):A5229.
51. DaCosta J, Hamilton R, Nago J, Mapani A, Kennedy E, Luckett T, et al. Implementation of a nurse-delivered intravitreal injection service. *Eye.* 2014;28:734-40.
52. Fung A, Rosenfeld P, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(11):1344-9.
53. Schwartz S, Flynn Jr H, Scott I. Endophthalmitis after intravitreal injections. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(13):2119-26.

Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en fecha (mes y año) con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

HTA (CRD databases): 1 referencia

- 1 Inject* and Intraocular*) OR (intravitr* and inject*)
- 2 (“Surgery Theaters” or “surgical Theaters” or “Operating theater” or “Surgery Theater” or “surgical Theater” or (Physician* and Office*) or “treatment room” or “treatment rooms” or Office-Based or “operating room” or “operating rooms” or “day surgery” or “outpatient surgery”)
- 3 MeSH DESCRIPTOR Office Management EXPLODE ALL TREES
- 4 MeSH DESCRIPTOR Physicians’ Offices EXPLODE ALL TREES
- 5 MeSH DESCRIPTOR Surgicenters EXPLODE ALL TREES
- 6 MeSH DESCRIPTOR Ambulatory Surgical Procedures EXPLODE ALL TREES
- 7 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- 8 #1 AND #7

Cochrane Library: 10 referencias

- #1 MeSH descriptor: [Intravitreal Injections] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Injections, Intraocular] explode all trees
- #3 Inject* and Intraocular*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 intravitr* and inject*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5 #1 or #2 or #3 or #4
- #6 “Surgery Theater” or “surgical Theater” or (Physician* and Office*) or “treatment room” or “treatment rooms” or Office-Based or “operating

room” or “operating rooms”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#7 “Surgery Theaters” or “surgical Theaters” or “day surgery” or “outpatient surgery”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#8 #6 or #7

#9 MeSH descriptor: [Physicians’ Offices] explode all trees

#10 MeSH descriptor: [Office Management] explode all trees

#11 MeSH descriptor: [Surgicenters] explode all trees

#12 MeSH descriptor: [Ambulatory Surgical Procedures] explode all trees

#13 #9 or #10 or #11 or #12

#14 #8 or #13

#15 #5 and #14

Bases de datos específicas de GPC

National Guideline Clearinghouse: 7 referencias y G-I-N: 0 referencias

#1 Intravitreal injection

Tripdatabase: Guidelines 35 referencias y Systematic Reviews: 52 referencias

#1 Intravitreal injection

Bases de datos generales

Pubmed (Medline): 60 referencias

#1 “Intravitreal Injections”[Mesh] OR (intravitr*[TIAB] AND inject*[TIAB]) OR “Injections, Intraocular”[Mesh] OR (Inject*[TIAB] AND Intraocular*[TIAB])

#2 “Surgery Theaters”[TIAB] or “surgical Theaters”[TIAB] OR “Operating theater”[Title/Abstract] OR “Surgery Theater”[Title/Abstract] OR “surgical Theater”[Title/Abstract] OR (Physician*[Title/Abstract] AND Office*[Title/Abstract]) OR “treatment room”[Title/Abstract] OR “treatment rooms”[Title/Abstract] OR Office-Based[Title/Abstract] OR “operating room”[Title/Abstract] OR “operating rooms”[Title/Abstract] OR “day surgery”[TIAB] OR “outpatient surgery”[TIAB]

- #3 “Physicians’ Offices”[Mesh] OR “Ambulatory Surgical Procedures”[Mesh] OR “Surgicenters”[Mesh] OR “Office Management”[Mesh]
- #4 #2 OR #3
- #5 #1 AND #4
- #6 Lens[TIAB]
- #7 #5 NOT #6

Eliminados artículos de opinión, cartas, editoriales, etc.

Embase (Ovid): 58 referencias

- 1 (intravitr* and inject*).ti,ab.
- 2 (Inject* and Intraocular*).ti,ab.
- 3 intraocular drug administration/
- 4 intravitreal drug administration/
- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 exp ambulatory surgery/
- 7 exp outpatient department/
- 8 (“Surgery Theaters” or “surgical Theaters” or “Operating theater” or “Surgery Theater” or “surgical Theater” or (Physician* and Office*) or “treatment room” or “treatment rooms” or Office-Based or “operating room” or “operating rooms” or “day surgery” or “outpatient surgery”). ti,ab.
- 9 6 or 7 or 8
- 10 5 and 9
- 11 lens.ti,ab.
- 12 10 not 11

Eliminados artículos de opinión, cartas, editoriales, etc.

ISI WEB of Knowledge: 74 referencias

- 1 TOPIC: ((Inject* and Intraocular*) OR (intravitr* and inject*)) OR TITLE: ((Inject* and Intraocular*) OR (intravitr* and inject*))
- 2 TOPIC: (“Surgery Theaters” or “surgical Theaters” or “Operating theater” or “Surgery Theater” or “surgical Theater” or (Physician* and Office*) or “treatment room” or “treatment rooms” or Office-Based or “operating room” or “operating rooms” or “day surgery” or “outpatient surgery”) OR TITLE: (“Surgery Theaters” or “surgical Theaters”

or “Operating theater” or “Surgery Theater” or “surgical Theater” or (Physician* and Office*) or “treatment room” or “treatment rooms” or Office-Based or “operating room” or “operating rooms” or “day surgery” or “outpatient surgery”)

3 #1 AND #2

Eliminados artículos de opinión, cartas, editoriales, etc.

Scopus (Elsevier): 99 referencias

1 (TITLE-ABS-KEY ((inject* AND intraocular*) OR (intravitr* AND inject*))) AND (TITLE-ABS-KEY (“Surgery Theaters” OR “surgical Theaters” OR “Operating theater” OR “Surgery Theater” OR “surgical Theater” OR (physician* AND office*) OR “treatment room” OR “treatment rooms” OR office-based OR “operating room” OR “operating rooms” OR “day surgery” OR “outpatient surgery”))

Eliminados artículos de opinión, cartas, editoriales, etc.

Bases de datos de ensayos en marcha

ClinicalTrials.gov: 899 referencias

1 Intravitreal Injections

Buscadores generales

De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google académico.

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas “Endnote”, con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.

Anexo B. Tablas de evidencia

Tablas resumen de revisiones sistemáticas

Referencia	Estudio	Población	Intervención/ Comparación	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia
Fagan 2013 (33) (Australia)	Objetivos RS sobre procedimiento y prácticas comunes como ubicación del procedimiento, elección de anestesia, técnicas de esterilidad, comparación de tratamientos y uso de antibióticos en las IV.	Población Inyecciones intravítreas	Intervención* Lugar de las inyecciones intravítreas, comparación entre quirófano y consulta. Comparación Quirófano vs consulta	N.º de estudios y pacientes Estudio retrospectivo (Meyers 2007 (44)): 1844 IV, no encontró diferencias en la tasa de endoftalmitis entre 2 centros uno ambulatorio (984 IV) y sin antibiótico tópico post-IV y otro con ingreso hospitalario (860 IV) con antibiótico tópico (nota: artículo en alemán). Estudio prospectivo (Martin 2012 (41), est CATT) IV en consulta, 2 años de seguimiento: 12 886 IV, riesgo de endoftalmitis de 0,09% por inyección. Estudio retrospectivo (Cheung 2012 (42)): 14 895 IV en consulta, riesgo endoftalmitis 0,057% por inyección. Estudio retrospectivo (Pilll 2008 (43)): 10 254 IV en consultorio, tasa riesgo endoftalmitis 0,029% por inyección.	Conclusiones En ausencia de ECAs que comparen las ubicaciones y con los datos disponibles, no hay evidencia definitiva para concluir un beneficio de seguridad de las IV realizadas en consultas vs quirófano. EINE de las IV realizadas en consulta es de III-2 (estudios de cohortes, casos-control y series de tiempo con grupo control). Comentarios Nota: los autores recomiendan que idealmente el procedimiento debe ser lo más seguro, cómodo, rentable y eficiente posible.	Media/baja

*Conclusiones en otros procedimientos

NE II (ECA):

- Uso de gotas tópicas o geles para la anestesia.
- Lavado y esterilización de las manos.
- NE III-2 (estudios comparativos con grupo control: EC no aleatorizado, cohorte, caso-control, series casos con grupo control):
- Seguridad de las IV en la consulta en comparación con las realizadas en quirófano.
- Uso de povidona iodada para la prevención de endoftalmitis.
- Incremento resistencia de la flora conjuntival a antibióticos con el uso repetido de antibióticos durante la época de la IV.
- NE III-3 (estudios comparativos sin grupo de control: controles históricos, estudios con dos o más brazos simples, series de tiempo interrumpido sin grupo control paralelo) :
- Uso de mascarilla, paños quirúrgicos y el mantener silencio para la prevención de endoftalmitis.
- Equivalencia de uso de guantes estériles o no estériles para la prevención de la endoftalmitis.
- Falta de evidencia (NE IV: series de casos con ambos lados de resultados post-test o pre/post-test):
- Anestesia subconjuntival vs otras formas de anestesia.
- Uso de clorhexidina en los procesos oftalmológicos (evidencia derivada de procedimientos no oftalmológicos).
- Variaciones en el lugar de la inyección (cuadrante), desplazamiento de la conjuntiva y el uso del espéculo de párpados para prevenir la endoftalmitis (alguna evidencia observacional en el uso del espéculo).
- Pre y post inyección de antibióticos en las IV para la prevención de endoftalmitis.
- Evidencia contradictoria
- Antibióticos preinyección en la reducción tasas de colonización conjuntival.

*Solo se han extraído los datos sobre la comparación entre quirófano vs consulta. La RS abarca otros puntos, que reflejamos en a última fila de la tabla con el nivel de evidencia encontrado por los autores.

Referencia	Estudio	Población	Intervención / Comparación	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia
Sigford, D, 2015 (19) (EE. UU.)	<p>Objetivos Factores de riesgo para la endoftalmitis después de la IV de fármacos anti-VEGF (bevacizumab vs ranibizumab).</p> <p>Periodo de búsqueda Noviembre 2013</p> <p>Diseño Prospectivos y retrospectivos</p>	<p>Población Pacientes no pediátricos que han recibido IV de bevacizumab o ranibizumab.</p> <p>Incluidos Inglés. Estudios con 5 o más pacientes.</p> <p>Excluidos Pediátricos. Procedimientos invasivos simultáneos o en las 4 semanas.</p>	<p>Intervención IV que aplican bevacizumab o ranibizumab</p> <p>Comparación Becavizumab vs ranibizumab</p> <p>Variables recogidas</p> <ul style="list-style-type: none"> N.º inyecciones Indicación Técnicas operatorias Casos de endoftalmitis Resultado del cultivo Pais de origen Año de publicación Uso de povidona iodada Antibióticos post Máscaras Espéculo de parpados Lugar de administración (consulta o quirófano) 	<p>N.º de estudios y pacientes 534 estudios, realizados en 42 países y de los cuales 281 eran prospectivos, y 78 estudios se realiza en quirófano 1(4,6%). Total de IV 445 503 IV</p> <p>Magnitud del efecto Casos de endoftalmitis</p> <p>1) Según técnica peroperatoria: (quirófano (22 564 IV, 5 casos, tasa riesgo 0,022%) y no se conoce lugar 422 939 IV, 177 casos, tasa riesgo 0,042%) no diferencia significativa, p = 0,13, RR 2,30 I 95% C [0,64-8,36].</p> <p>2) Con cultivo positivo: quirófano-casos 0, riesgo 0 y no se conoce lugar- 54, tasa riesgo 0,013%.</p> <p>3) Con cultivo-negativo: quirófano- 1, tasa riesgo 0,019% y no se conoce lugar-96, tasa riesgo 0,023%, no significativo p= 0,24, RR 4,08 IC 95% [0,11-156,18].</p> <p>4) Casos endoftalmitis: EE. UU. - 172 991 IV, 80 casos, tasa riesgo 0,046% vs Europa - 119 477 IV, 33 casos, tasa riesgo 0,028%, no significativo p=0,54, RR 1,25, IC[0,44-3,52]</p>	<p>Conclusiones Mayor riesgo significativamente de endoftalmitis en ojos tratados con bevacizumab vs ranibizumab, debido a un mayor riesgo con cultivo negativo del bevacizumab. En los estudios prospectivos la endoftalmitis es similar en ambos casos. La posibilidad de contaminación en el momento de la inyección, el bevacizumab no presenta mayor riesgo de endoftalmitis que el ranibizumab. También se sugiere que el uso de antibióticos post puede aumentar la incidencia de endoftalmitis.</p> <p>Comentarios Las IV administradas en EE. UU. son en su mayoría dadas en consultas, esto está en contraste con la práctica de gran parte de Europa donde se administran en quirófano. Abell et al. (34), encontró que la aparición de endoftalmitis en una sola práctica fue menor para la IV realizadas en quirófano vs las realizadas en consultorio. Se hizo una comparación de endoftalmitis entre Europa vs EE. UU. y las diferencias no fueron estadísticamente significativas.</p>	Media/baja

Datos en otros procedimientos

- Povidona iodada: 290 estudios (54,3%)
 Antibióticos post: 235 estudios (44%)
 Espéculo de párpado: 136 estudios (25,5%)
 Uso de mascarilla: 54 estudios (10,1%)
 Otros resultados: endoftalmitis
- Bevacizumab: 103 casos, tasa riesgo 0,058%(IC 95%, 0,048%-0,071%). Ranibizumab: 779 casos, tasa riesgo 0,029% (IC 95%, 0,024%-0,037%), significativo P = 0,01, RR 1,59, IC 95% [1,11-2,29].
 - Estudios retrospectivos vs prospectivo, no significativos, p = 0,12, RR 1,59, IC 95% [0,84-3,03].
 - Resto de variables peroperatorias, no presentan diferencias estadísticamente significativas.
 - Solo el uso de antibióticos postoperatorios supuso un aumento significativo del riesgo de endoftalmitis con cultivo positivo (p=0,02, RR 2,7 IC 95% [1,6-7,14]).

Tablas resumen de estudios primarios comparativos

Referencia	Estudio	Población	Intervención Seguimiento	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia
Alezzandirini 2010 (35) (Argentina)	<p>Diseño Estudio de casos retrospectivo multicéntrico.</p> <p>Objetivos Comparar la incidencia de endoftalmítis en pacientes tratados con inyecciones intravítreas realizadas en quirófano y en consultorio.</p> <p>Periodo de realización 07/2005 - 07/2009</p>	<p>Número de participantes / grupo Grupo A (5418, 89,7%) y grupo B (632, 10,3%).</p> <p>Características participantes 6040 casos, IV de Bevacizumab, en dosis de 1,25 mg. En pacientes con: edema macular diabético (2317 ojos, 38,36%) y membrana neovascular coroidea exudativa, secundaria a degeneración macular relacionada con la edad (3723 ojos, 61,6%).</p>	<p>Intervención 1) Aplicación antibiótico tópico con moxifloxacina 0,5%, durante 48h, 1 gota/8h. 2) Asepsia con iodo povidona 5%. 3) Campo quirúrgico estéril. 4) IV 1,25 mg Bevacozumab, con anestesia tópica de proparacalina clorhidrato al 0,5%.</p> <p>Periodo de seguimiento 6 meses: primero 48 h, a la semana y después cada mes.</p> <p>Número de pérdidas No se indica.</p>	<p>Resultados Dos pacientes tratados en quirófano presentaron endoftalmítis, ambos en tratamiento de membranas neovasculares coroidales secundarias a degeneración macular por la edad. Supone un 0,03% de incidencia uno se presentó a las 48 h después de la IV y el otro a los 10 días.</p>	<p>Conclusiones La baja incidencia (0,03%) de la endoftalmítis indica que es un tratamiento sumamente seguro independientemente del lugar de realización, siempre y cuando se tomen todas las precauciones de asepsia recomendadas.</p>	Baja

Referencia	Estudio	Población	Exposición Comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Nivel de Evidencia
Abell RG, 2012 (34) (Australia)	<p>Diseño Cohorte retrospectivo comparativo.</p> <p>Objetivos Investigar y comparar las tasas de endoftalmitis después de realizar una IIV en una consulta vs quirófano.</p> <p>Periodo de realización 2006 al 2012 La IIV se realizó durante los años 2006-2008 siempre en quirófano, del 2008-2012 en quirófano y consulta dependiendo de si tenían o no seguro médico.</p>	<p>Número de participantes/grupo 12 249 IIV en 1146 pacientes: 3376 se realizaron en consulta y 8873 en quirófano.</p> <p>Características cohorte expuesta Quirófano: edad media: 80 ±12,3 años estatus social con seguro privado.</p> <p>Características cohorte no expuesta Consulta: edad media: 79,7 ±13,3 años estatus social, pobre.</p>	<p>Factor de exposición Quirófano: endoftalmitis</p> <p>Tipo de Comparación Consulta: endoftalmitis</p> <p>Periodo de seguimiento Ns/No aplicable</p> <p>Pérdidas: n.º/ grupo Ns/No aplicable</p>	<p>Resultados Endoftalmitis desarrollada en 4 pacientes después de IIV 4/12 249, 0,03% Consulta: 4/3376, 0,12%. Quirófano: 4/3 eran con cultivo positivo (3/3375, 0,08%, vs 0/5573, 0%, p = 0,006; RR 13,1 (IC 95% [1,54-112,42]) en general y de RR 10,5 para endoftalmitis con cultivo positivo. No hubo correlación entre el tipo de antiseptia, inyección.</p> <p>Discusión La incidencia de endoftalmitis fue menor (0,03%) que la referenciada en otros ECAs (0,05-0,20%). Factores que pueden influir en la diferencia de endoftalmitis entre quirófano vs consulta, el quirófano presentan sistemas específicos de esterilidad que incluyen flujo laminar de aire lo que reduce el riesgo de contaminación.</p>	<p>Conclusiones La endoftalmitis después de una IIV es menos común en entorno de quirófano que en consulta. El bajo nivel socioeconómico puede ser un factor que influye en la probabilidad de endoftalmitis después de la IIV. Con nuestros resultados lo ideal es realizar las IIV en quirófano, sin embargo, en ausencia de fondos públicos para realizar IIV en quirófanos mejor tratar la enfermedad en consulta antes de no tratar, que presentaría mayor riesgo.</p>	<p>Comentarios Debido a que en los quirófanos no había aparecido ningún caso de endoftalmitis, se ha añadido un caso en todos los supuestos para poder hallar el RR. Las desventajas percibidas de mayor riesgo de endoftalmitis en consulta, fue superado por la necesidad de tratamiento, cuando no habla quirófano o no se podía pagar por la falta de seguro. Un metanálisis (McCannel, 2011 (10)) con 1 05 536 IIV, encontró un riesgo de endoftalmitis de 0,049% comparable con los encontrados en ECAs Ventajas de la consulta: inicio de terapia inmediata, lo que va asociado a una mejor respuesta, ya que demoras en tratamiento se asocian con un aumento de pérdida de visión progresiva.</p>	Media

Referencia	Estudio	Población	Intervención Seguimiento	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia																											
Tabandeh 2014 (36) (EE. UU.)	<p>Diseño Serie de casos retrospectivos.</p> <p>Objetivos Evaluación de endoftalmitis asociada con IIV realizada en consulta vs quirófano.</p> <p>Periodo de realización Enero-2009 a diciembre 2011.</p>	<p>Número de participantes / grupo 11710 pacientes: grupo A 8647 tratados en consulta y grupo B 3063 tratados en quirófano.</p> <p>Características participantes Grupo A, consultorio (8647),</p> <ul style="list-style-type: none"> Por tratamiento: 2041 ranibizumab, 6169 bevacizumab y 437 acetónido de triamcinolona. Por diagnóstico: 5376 degeneración neovascular macular relacionada con la edad, 1587 edema macular diabético, 1068 oclusión de la vena retiniana, 616 varios. <p>Grupo B, quirófano (3063),</p> <ul style="list-style-type: none"> Por tratamiento: 683 ranibizumab, 2364 bevacizumab y 16 acetónido de triamcinolona. Por diagnóstico: 1836 degeneración neovascular macular relacionada con la edad, 771 edema macular diabético, 189 oclusión de la vena retiniana, 267 varios. 	<p>Intervención</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Grupo A (consultorio)</th> <th>Grupo B (quirófano)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aplicación con punta de algodón de povidona iodada al 5%</td> <td>Si</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>Guantes estériles</td> <td>No (desechables)</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>Mascarilla quirúrgica</td> <td>Si</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>Sin restricción de habla durante el proceso</td> <td>No</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>Antibióticos preoperatorios tópicos</td> <td>No</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>Paino quirúrgico</td> <td>Si</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>Antibióticas tópicas postoperación</td> <td>Si</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>Espéculo de párpados estéril</td> <td>Si</td> <td>Si</td> </tr> </tbody> </table> <p>Periodo de seguimiento 5 pacientes con endoftalmitis, rango (6-37 meses).</p> <p>Número de pérdidas No.</p>		Grupo A (consultorio)	Grupo B (quirófano)	Aplicación con punta de algodón de povidona iodada al 5%	Si	Si	Guantes estériles	No (desechables)	Si	Mascarilla quirúrgica	Si	Si	Sin restricción de habla durante el proceso	No	Si	Antibióticos preoperatorios tópicos	No	Si	Paino quirúrgico	Si	Si	Antibióticas tópicas postoperación	Si	Si	Espéculo de párpados estéril	Si	Si	<p>Resultados 5 casos de endoftalmitis (0,043%) (3 grupo A consultorio, 0,035%) y (2 grupo B quirófano, 0,065%) No existen diferencias estadísticamente significativa de tasas de endoftalmitis entre consultorio y quirófano (p = 0,6111; OR 0,53 [0,089-3,18]) No existen diferencias estadísticamente significativas por diagnóstico (p = 0,6594) o por tratamiento (p = 1).</p>	<p>Conclusiones El índice de endoftalmitis después de IIV es baja tanto en consulta como en quirófano. Los resultados son importantes por las implicaciones de seguridad, comodidad del paciente, eficiencia y costo en la administración.</p> <p>Comentarios El estudio está bien diseñado, pero es una serie de casos retrospectiva, por lo cual la calidad es baja.</p>	Baja
	Grupo A (consultorio)	Grupo B (quirófano)																															
Aplicación con punta de algodón de povidona iodada al 5%	Si	Si																															
Guantes estériles	No (desechables)	Si																															
Mascarilla quirúrgica	Si	Si																															
Sin restricción de habla durante el proceso	No	Si																															
Antibióticos preoperatorios tópicos	No	Si																															
Paino quirúrgico	Si	Si																															
Antibióticas tópicas postoperación	Si	Si																															
Espéculo de párpados estéril	Si	Si																															

Referencia	Objetivo Tipo estudio	Preprocedimiento	Procedimiento	Posprocedimiento	Comentarios/ Recomendaciones
<p>Aiello et al. 2004 (4) (EE, UU.)</p> <p>Avery et al. 2014 (37) (EE, UU.)</p>	<p>Objetivos El propósito del documento del 2004 era identificar estrategias específicas para la administración de la IV que pueden reducir los riesgos y mejorar los resultados. En el 2014 se trató de realizar una actualización de la del 2004.</p> <p>Tipo estudio 2004: Revisión sistemática más consenso de expertos. 2014: actualización, mediante revisión sistemática.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de paciente y valoración de riesgo/beneficio. • Comprobación de alergia a povidona iodada. • *Actualización 2014: las IV pueden realizarse de manera segura en un consultorio médico, en una sala de tratamiento o en una sala de operaciones. • Posponer IV si existe infección y considerar las anomalías de los párpados como factor de riesgo de endoftalmítis. • Recomendación de uso de guantes (Actualización 2014: no existe evidencia). • Reducir el habla y/o usar mascarillas quirúrgicas durante la preparación de la inyección y el procedimiento. • El uso de paño quirúrgico (opcional). • Uso de antibióticos profilácticos (opcional, advertencia: datos limitados sobre su uso, datos indican una posible resistencia a los antimicrobianos cuando se tratan con antibióticos). • *Actualización 2014: no existen pruebas para apoyar el uso rutinario de antibióticos. Debe evitarse la manipulación excesiva de los párpados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación pupilar para una visualización adecuada. • Se recomienda aplicar anestésico tópico según la práctica médica estándar. Anestesia subconjuntival (opcional). • Aplicar povidona iodada directamente en márgenes de los párpados, pestañas, superficie ocular subconjuntival. • Se recomienda uso de espéculo parpebral para evitar contacto de aguja con párpados o pestañas, una vez colocado aplicar una gota de povidona iodada en el lugar de la inyección. • Inyección en cuadrante temporal inferior a 3,5-4 mm detrás del limbo. • Aguja calibre menor o igual 27 mm y longitud 1/2 a 5/8 de pulgadas. Se debe insertar la aguja al menos 6 mm hacia el centro del ojo. • Inyección moderadamente lenta. • Extracción lenta de la aguja y posibilidad de uso de un aplicador con punta de algodón para prevenir reflujo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de antibióticos (opcional), nunca más de 72 horas. • Comprobar PIO. • Visualizar nervio óptico para verificar la reperusión. • Información a los pacientes de los posibles efectos adversos y la precaución de no frotar el ojo. • Seguimiento a la semana del procedimiento y según necesidades del paciente. • *Actualización 2014: no existen pruebas para apoyar el uso rutinario de antibióticos. 	<p>Comentarios En el 2004 no realizan recomendaciones sobre el lugar de realización, solo sobre la técnica, mayoría de consenso pero basada en revisión.</p> <p>Recomendación En la actualización del 2014 los autores apuntan que las IV pueden realizarse de manera segura en un consultorio médico, en una sala de tratamiento o en una sala de operaciones.</p> <p>Puntuación AGREE II Puntuación media/baja.</p>

Referencia	Objetivo Tipo estudio	Preprocedimiento	Procedimiento	Posprocedimiento	Comentarios/ Recomendaciones
Doshi et al. 2011 (5) (EE. UU.)	<p>Objetivo Esta guía intenta proporcionar una visión general de los pasos recomendados de la inyección intravítrea de medicación terapéutica, destacando las variaciones importantes y controvertidas en el procedimiento.</p> <p>Tipo estudio Revisión de la literatura más consenso de expertos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sin uso de antibióticos profilácticos. • Anestesia tópica con gotas y bastoncillos de algodón estériles. • Las IV pueden realizarse en salas de consulta o quirófanos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de guantes quirúrgicos (no tienen que ser estéril). • Uso de bata, paños quirúrgicos y mascarilla (opcional). • 10% de povidona iodada en los párpados y las pestañas. • Colocación del espéculo de párpado. • 5% povidona iodada en la superficie ocular. • Inserción directa en el cuadrante temporal inferior, de 3,5 a 4 mm por detrás del limbo. • Velocidad de inyección moderadamente lenta. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gotas antibióticas para diluir la povidona iodada residual. • Comprobación de la visión del paciente mediante la percepción de la luz, comprobar PIO <35 mm Hg, o la visualización directa de la perfusión de la arteria central de la retina. • Instrucciones por escrito al paciente para contactar con la oficina del médico inmediatamente si se presentan algunos síntomas. 	<p>Comentarios No existe consenso sobre el protocolo óptimo para la inyección intravítrea. . . Usa evidencia, pero no explica metodología. Incluye 3 estudios para la comparación sal vs quirofano (13, 52, 53).</p> <p>Recomendaciones Las bajas tasa de endofalmitis y de otros efectos adversos apoyan la realización de IV en consulta.</p> <p>Puntuación AGREE II Puntuación media.</p>
Arias et al. 2012	<p>Objetivo Difundir entre los oftalmólogos un compendio de recomendaciones que facilite la administración de inyecciones intravítreas, con las máximas medidas de seguridad y fiabilidad.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Examen ocular y consentimiento informado. • Realización del procedimiento en consulta, sala de curas o quirófano. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación de la pupila. • Anestesia tópica. • Uso de povidona iodada. <ul style="list-style-type: none"> - 10% limpieza de párpados 7 piel y borde palpebral. - 5% en el saco conjuntival dejando 3 minutos. • Uso de guantes, mascarillas y material estériles. • Inserción de biefarostato. • Movilización de conjuntiva y medición 3,5-4 mm. • Inyección con aguja 30-32 G. • Administración del antibiótico tópico (opcional). • Control de la arteria central de la retina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de antibiótico (opcional). • Informe escrito de posibles efectos adversos (locales y sistémicos). • Seguimiento en consulta. 	<p>Comentarios Actualización de la guía del 2009. Se realiza mediante revisión de la literatura, aunque no se explica el proceso. También se lleva a cabo una consulta sobre la práctica clínica habitual entre especialistas experimentados.</p> <p>Recomendaciones No hay una recomendación específica sobre el lugar para realizar el procedimiento. La IV puede realizarse en consulta, sala de curas o quirófano siempre y cuando el espacio presente la suficiente comodidad, tanto para el paciente como para el oftalmólogo, y permita la realización de una técnica estéril.</p> <p>Puntuación AGREE II Puntuación media.</p>

Referencia	Objetivo Tipo estudio	Preprocedimiento	Procedimiento	Posprocedimiento	Comentarios/ Recomendaciones
<p>The Royal College of Ophthalmologists 2009 (6) (Reino Unido)</p>	<p>Objetivo El objetivo de estas directrices es asegurar que cualquier sustancia introducida en el ojo es estéril, y se mantiene estéril cuando entra en la cavidad vítrea.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consentimiento informado. • Realización del procedimiento en quirófano o sala específica. • Cuando se realice en sala debe estar cerca un equipo de reanimación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lavar las manos con procedimiento quirúrgico (desinfección) y uso de guantes estériles. • Uso de mascarilla (opcional). • Medir la PIO. • Dilatación pupilar. • Examen biomicroscópico antes de la inyección (opcional). • Anestesia tópica. • Desinfección con povidona iodada al 5% del saco conjuntival, aplicar mínimo 3 minutos antes de la inyección. • Desinfección de piel, párpados, pestañas con povidona iodada de 5-10%. • Cubrir con paño quirúrgicos. • Inserción de espéculo de párpados. • Suplemento de anestesia subconjuntival (opcional). • Marcar el lugar de la inyección con ayuda de un medidor. • La apertura de la aguja y la jeringa debe ser inmediatamente antes de la inyección. • Insertar la aguja de forma perpendicular. • Aplicar 1-2 gotas de antibiótico. • Comprobar que pacientes es capaz de ver objetos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Medición de PIO (opcional). • Instruir al paciente en la administración de gotas de antibiótico durante al menos 3 días. • Paciente debe recibir instrucción sobre posibles efectos adversos. Importante en las 2 primeras semanas. • A las 24 horas se realiza un contacto y se da el alta. 	<p>Comentarios/ Recomendaciones</p> <p>Directrices que no explica metodología.</p> <p>Recomendaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • El procedimiento puede realizarse en quirófano o consulta dedicada a pacientes ambulatorios. • Para la administración en consulta necesario: un recinto cerrado, dedicado sala limpia (como se define por la infección local del equipo de control), que sólo se ocupa de los casos limpios (no infectados), y está libre de interrupciones. • Sala debe tener buena iluminación y suelo lavable (según lo confirmado por las regulaciones locales de salud y seguridad); instalaciones para oftalmoscopio indirecto son ventajosas pero no obligatorias. • Techo de la habitación debe no contener partículas en la naturaleza (es decir, no hay polvo o suciedad que pueda caer en campo operatorio durante el procedimiento). • Son necesarios medios de reanimación en las inmediaciones. • Las manos del cirujano deben someterse a una desinfección quirúrgica y guantes estériles. • Las máscaras pueden ser usados, pero no son obligatorios. • El apoyo adecuado de la enfermería es importante para la ayuda en el procedimiento, como el apoyo al paciente.

Referencia	Objetivo Tipo estudio	Preprocedimiento	Procedimiento	Posprocedimiento	Comentarios/ Recomendaciones
<p>Korobeinik et al. 2009 (7) (Sociedad Francesa de Oftalmología) (Francia)</p>	<p>Objetivo Realizar directrices donde se especifican las condiciones de la práctica y formación inicial de los profesionales con el fin de limitar los riesgos de las IV.</p> <p>Tipo estudio Consenso de expertos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consentimiento informado. • La IV se puede realizar en hospital, en una clínica o en un consultorio médico. • Es necesario una habitación limpia dedicada al proceso, no es necesario quirófano. • Respetar las normas asépticas ordinarias para reducir contaminación. • Cuando se realice en sala debe estar cerca un equipo de reanimación. • Necesario lavar las manos. • Uso de microscopía intraoperatoria (opcional). • Administrar antibiótico vía tópica durante 3 días antes de la inyección, o solo una hora antes (opcional). 	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación de pupilas (opcional) • Lavar manos con antiséptico y uso de guantes estériles. Uso de mascarilla, gorra y bata limpia. • Paciente debe llevar un gorro. • Anestésico tópico. • Limpiar el área con povidona iodada al 5%. • Preparación de campo estéril. • Uso de espéculo de párpados • Uso de nueva anestesia tópica (opcional, inyección subconjuntival de 2% de clorhidrato de lidocaína). • Nueva aplicación de povidona iodada al 5% si fuera necesario (opcional). • Inyección entre 3-4 mm del limbo corneal. • Uso de fórceps para limitar movimientos oculares (opcional). • La aguja se inyecta de forma perpendicular a la pared del ojo. Se inyecta el fármaco lentamente y se retira al aguja también lentamente. • Comprobar que el paciente es capaz de percibir luz. • Se instala un antibiótico. 	<ul style="list-style-type: none"> • No es necesario parche en el ojo. • Se administra un egota de antibiótico (opcional). • Paciente debe recibir instrucción sobre posibles efectos adversos. Se le dará un número de teléfono para emergencias. • Seguimiento habitual de la enfermedad. 	<p>Comentarios No indica metodología. Avalada por la Sociedad Francesa de Oftalmología.</p> <p>Recomendaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • El procedimiento se puede realizar en el hospital, en una clínica de pacientes externos, o en el consultorio de un médico. • Se puede utilizar una habitación limpia dedicada en lugar de una sala de operaciones, con una mínima configuración. • Deben ser respetadas normas asépticas ordinarias para reducir la contaminación bacteriana. • Esta sala debe estar libre de interrupciones durante la sesión de formación profesional inicial y las superficies deben ser lavables. • Equipos de reanimación, comparable con el material necesario para la angiografía con fluoresceína, deben estar disponibles inmediatamente para fines de reanimación. • El cirujano debe tener instalaciones para lavarse las manos cercanas que se mantienen con regularidad. • Reesterilizables materiales o de un solo uso deben ser trazables. Se recomienda el uso de un máximo de materiales de un solo uso. El cuarto debe estar equipado de tal manera que el paciente puede instalarse cómodamente en una posición de decúbito semisentada o dorsal durante el procedimiento de IVT. • El uso de microscopía intraoperatoria no es necesario.

Referencia	Objetivo Tipo estudio	Preprocedimiento	Procedimiento	Posprocedimiento	Comentarios/ Recomendaciones
Susvar et al. 2011 (8) (India)	<p>Objetivo Realiza directrices para la realización de IIV en condiciones seguras. Se plantea dónde realizar la IIV en sala semiestéril o quirófano.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar antibiótico vía tópica durante 2 días antes de la inyección (opcional). • Consentimiento informado. • Confirmación de la identidad del paciente, ojo y fármacos. • Dilatación de la pupila. • Las inyecciones pueden realizarse en ambulatorio con áreas especiales semiestériles. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anestésico tópico, aplicado 2 veces en el intervalo de 5 minutos. • Limpieza con povidona iodada al 5% en saco conjuntival. • Preparación con povidona iodada al 10% de párpados y piel (puede ser opcional). • Uso de paño quirúrgico para aislar la zona. Si se realiza en quirófano y no hay flujo de aire, el campo estéril alrededor del ojo es opcional. • Uso de espéculo de párpados. • Uso de guantes estériles, lavado de manos quirúrgico o uso de desinfectantes para manos asépticas. Uso de mascarilla y evitar hablar durante el proceso. • Uso de aguja de 30G. • Inyección con entrada escleral oblicua y preferiblemente en cuadrante infero-temporal a 3-4 mm de limbo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar oftalmoscopia o comprobar visión. • Puede colocarse un agota de povidona iodada en el saco conjuntival y parchear el ojo durante una o dos horas (opcional). • Uso de antibiótico tópico durante 2-3 días (opcional). • Examen de rutina al día siguiente y a los tres días. • Seguimiento, depende de la enfermedad a tratar y del medicamento inyectado. • Informar a los pacientes de no lavarse la cabeza al día siguiente y no nadar durante 3 días. 	<p>Comentarios No indica nivel de evidencia, ni metodología.</p> <p>Recomendaciones La mayoría de los EC prospectivos no ven la necesidad de realizar las IIV en quirófano, estos estudios están realizados en países desarrollados, donde las IIV se llevan a cabo en consulta o salas semiestériles. En países en desarrollo debido a los factores ambientales como el polvo o la contaminación, y/o a la higiene del personal o paciente, se recomienda un área estéril (quirófano) o semiestéril.</p>

Referencia	Objetivo Tipo estudio	Preprocedimiento	Procedimiento	Posprocedimiento	Comentarios/ Recomendaciones
Myers et al. 2015 (38) (EE. UU.)	<p>Objetivo Realizar el protocolo de residentes para la elaboración de IV, mediante revisión de la literatura</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Poner al paciente en una silla de examen reclinado a 30 grados. • Verificar el paciente correcto, ojo correcto, y la medicación correcta. • Establecer un campo estéril en la bandeja. • Todo el personal deben usar mascarilla, y se le pide al paciente que no hable durante el procedimiento. • Deben usarse guantes estériles. 	<ul style="list-style-type: none"> • Colocar 1 gota de proparacaina en el ojo a inyectar • Anestesia primero 4% de lidocaína, e inyectar 0,2 a 0,4 ml de lidocaína en el cuadrante superotemporal o inferotemporal • Insertar el espéculo de párpados. • Masajear la cámara anterior en el limbo. • Marcar un punto de inyección 3,5 mm del limbo utilizando pinzas • Aplicar una gota de 5% povidona iodada al sitio de inyección, y espere 30 segundos. • Aplicar una última gota de 5% povidona iodada en el sitio de inyección, inmediatamente seguido por inyección mediante la técnica del túnel escleral, lo que garantiza una inserción armoniosa y progresiva de la aguja. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cubrir el ojo opuesto y evaluar si el paciente puede contar los dedos mantenidos directamente en frente de él. • Retirar el espéculo de párpados. • Verificar la ausencia de pulsaciones de la arteria central de la retina mediante oftalmoscopia indirecta. • El seguimiento posterior a IV no se realiza rutinariamente en el Hospital Clínico Universitario. • Realizar un enjuague del ojo con 3 ml de cloruro de sodio al 0,9%, repetir dos veces más. 	<p>Comentarios No indica metodología</p> <p>Recomendaciones Las IV se realizan en consulta, empezar a realizarlas en quirófano, supondría:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aumento de costes • aumento del tiempo de intervención • aumento de molestias generales para pacientes

Tablas resumen de estudios basados en encuestas

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia
Michels et al. 2012 (26) (Suiza)	<p>Objetivos Encuesta sobre uso de Ranibizumab para enfermedades maculares exudativas en Europa.</p> <p>Periodo de encuesta 2011</p>	<p>Encuestados 50 especialistas de 20 países.</p> <p>Contestaron Preguntas sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • limitaciones de acceso al tratamiento, • reembolso del SNS, • requisitos profesionales, especificaciones de la sala para IV, • reembolso para instituciones concertadas. 	<p>Información obtenida</p> <ul style="list-style-type: none"> • 23/50 especialistas de 16/20 países consideran que existe variabilidad en el acceso, no solo entre países, si no por regiones de algunos países (Italia, España, Portugal); • Algunos países necesitan cualificación específica (Alemania). • Mayoría países autoriza solo a grandes clínicas u hospitales, implica desventaja a población rural. • La compensación o coste de IV varía dentro de Europa. Países que no está dentro del presupuesto general (rango 80 € en Bélgica a 600 € en Holanda). • Coste varía también por la habitación donde se realiza, desde sala de consulta sin especificar a quirófano con flujo de aire laminar. <p>Distribución diferente en Europa, oeste (sala designada), y este (quirófano).</p> <p>Países con sala designada: Portugal, España, Gran Bretaña, Finlandia, Francia, Holanda y Bélgica.</p> <p>Países en quirófano: Alemania, Polonia, Suiza, Italia, Suecia...</p> <p>Implicaciones por la sala</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguridad: no tanto la sala, si no las normas de higiene (mascarillas, guantes...) están asociados con menor riesgo y son requisitos necesarios en quirófano. • Coste y flujo de pacientes, gastos de quirófano mayores, además de necesidad de más personal cualificado. Mayor tiempo de espera de pacientes, quirófanos no solo destinado a IV. 	<p>Conclusiones</p> <p>Existe una creciente evidencia de que el riesgo de endoftalmitis es más bajo en un quirófano totalmente equipado, sin embargo, esto produce un aumento significativo mayor del coste, peor flujo de pacientes y mayor tiempo de espera.</p> <p>Comentarios</p> <p>Autores declararon no tener conflicto de interés</p>	Bajo

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia																																																								
Rodríguez Ramírez et al. 2014 (39) (España)	<p>Objetivos Evaluar las preferencias de los pacientes sobre el lugar donde son tratados con IV</p> <p>Periodo de encuesta 2013</p>	<p>Encuestados 57 pacientes en revisión oftalmológica de la mácula, a los cuales se les ha realizado una IV en cada uno de los lugares (sala o quirófano)</p> <p>Contestaron Pacientes que habían sido tratados entre 2010 y 2013 la encuesta presenta 3 partes: 1. datos del pacientes 2. grado de satisfacción 3. datos médicos, cubiertos por el facultativo</p> <p>Pérdidas 1 paciente, presentaba Alzheimer</p>	<p>Información obtenida Medidas de asepsia aplicadas son iguales en ambas ubicaciones</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th>Sexo</th> <th>Enfermedad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(18-35) - 1 pac. (36-50) - 3 pac. (51-65) - 9 pac. (66-80) - 30 pac. (>80) ---- 19 pac.</td> <td>M - 60,7% H - 39,3%</td> <td>DMAE exudativa - 75,1% NV rntópica - 10,7% EM trombotós venosa 10,7% EMD NV traumatismo</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pac.: pacientes; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; NV: neovascularización; EM: edema macular</p> <p>Resultados Satisfacción</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Hospital día (sala)</th> <th>Quirófano</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total</td> <td>37,6%</td> </tr> <tr> <td>Satisfacción global</td> <td>91,1%</td> </tr> <tr> <td>DAMAE severa</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>> 5 IV</td> <td>36%</td> </tr> <tr> <td>Edad</td> <td></td> </tr> <tr> <td>35-50</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>51-65</td> <td>55,6%</td> </tr> <tr> <td>66-80</td> <td>44,4%</td> </tr> <tr> <td>>80</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>Sexo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>M</td> <td>38,6%</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>45,5%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>32,4%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Motivos de satisfacción</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Hospital (sala)</th> <th>Número pacientes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rapidez</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Comodidad</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>No cambio de ropa</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>No vía intravenosa</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quirófano</th> <th>Número pacientes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trato del personal y cuidados</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Comodidad</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Instalaciones</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Seguridad</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Asepsia</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Edad	Sexo	Enfermedad	(18-35) - 1 pac. (36-50) - 3 pac. (51-65) - 9 pac. (66-80) - 30 pac. (>80) ---- 19 pac.	M - 60,7% H - 39,3%	DMAE exudativa - 75,1% NV rntópica - 10,7% EM trombotós venosa 10,7% EMD NV traumatismo	Hospital día (sala)	Quirófano	Total	37,6%	Satisfacción global	91,1%	DAMAE severa	50	> 5 IV	36%	Edad		35-50	0%	51-65	55,6%	66-80	44,4%	>80	30%	Sexo		M	38,6%	H	45,5%		32,4%	Hospital (sala)	Número pacientes	Rapidez	16	Comodidad	6	No cambio de ropa	6	No vía intravenosa	6	Quirófano	Número pacientes	Trato del personal y cuidados	12	Comodidad	2	Instalaciones	1	Seguridad	1	Asepsia	1	<p>Conclusiones Los pacientes valoran ambas ubicaciones de forma positiva. De forma general prefieren las IV en sala limpia porque lo que más pondera en la puntuación es el tiempo de espera.</p> <p>Comentarios No conflicto de interés</p>	Bajo
Edad	Sexo	Enfermedad																																																											
(18-35) - 1 pac. (36-50) - 3 pac. (51-65) - 9 pac. (66-80) - 30 pac. (>80) ---- 19 pac.	M - 60,7% H - 39,3%	DMAE exudativa - 75,1% NV rntópica - 10,7% EM trombotós venosa 10,7% EMD NV traumatismo																																																											
Hospital día (sala)	Quirófano																																																												
Total	37,6%																																																												
Satisfacción global	91,1%																																																												
DAMAE severa	50																																																												
> 5 IV	36%																																																												
Edad																																																													
35-50	0%																																																												
51-65	55,6%																																																												
66-80	44,4%																																																												
>80	30%																																																												
Sexo																																																													
M	38,6%																																																												
H	45,5%																																																												
	32,4%																																																												
Hospital (sala)	Número pacientes																																																												
Rapidez	16																																																												
Comodidad	6																																																												
No cambio de ropa	6																																																												
No vía intravenosa	6																																																												
Quirófano	Número pacientes																																																												
Trato del personal y cuidados	12																																																												
Comodidad	2																																																												
Instalaciones	1																																																												
Seguridad	1																																																												
Asepsia	1																																																												
			<p>Costes Costes personal, coste instalaciones, material y fármacos Menor coste en hospital de día (sala) por el ítem de personal e instalaciones, material y fármaco son iguales</p> <p>Seguridad 3 casos leves en total de pacientes y una ruptura del epitelio pigmentario de retina sin pérdida de visión</p>																																																										

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia
<p>Samia-Aly 2015 (45) (Reino Unido)</p>	<p>Objetivos Evaluar la práctica en el Reino Unido sobre el uso de antibióticos en las IV, así como el lugar donde se realizan y los requisitos de los profesionales que las administran</p> <p>Periodo de encuesta Abril 2014-agosto 2014</p>	<p>Encuestados 146 profesionales</p> <p>Contestaron 115 contestaron, solo un profesional por centro 5 preguntas sobre: 1) Quién administra la siV 2) Dónde se realizando 3) Se administra antibiótico precauciones 4) Antibiótico durante 5) Antibiótico post</p>	<p>Información obtenida Tasa de respuesta 85% Cómo contestaron 78% (90/115) contestó por correo 22% (25/115) contestó por teléfono</p> <p>Quién contestó 69 enfermeras 27 oftalmólogos 12 residentes de oftalmología 4 coordinadores de unidades de DMAE 2 jefes de servicio de oftalmología 1 optometrista</p> <p>Resultados 1) Profesionales no médicos que realizan las IV: 23% (26/115). 13 hospitales a mayores estaban en proceso de formación de miembros no médicos 2) IV realizadas fuera de quirófano, en sala dedicada: 83% (96/115) 3) Antibióticos pre-IV: 30% (34/115) 4) Antibióticos durante-IV: 90% (104/115) 5) Antibióticos post-IV: 74% (85/115)</p>	<p>Conclusiones La práctica habitual para la realización de las IV varía en Reino Unido. Las recomendaciones y directrices no parecen ser eficaces en la reducción de prácticas poco eficientes.</p> <p>Comentarios No conflicto de interés</p>	<p>Bajo</p>

Anexo C. Criterios para graduar la validez interna de un estudio

Criterios de validez mediante U.S. Preventive Task Force

Tipo de estudio	Criterios
Revisiones Sistemáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Estrategia de búsqueda y exhaustiva • Valoración estandarizada de los estudios incluidos. • Validez de las conclusiones • Relevancia y actualizada
Ensayo Clínico Aleatorizado y controlado (ECA) y Estudios de cohortes	<ul style="list-style-type: none"> • Creación de grupos comparables: • Para ECAs: aleatorización adecuada, con cegamiento y con los confusores potenciales distribuidos por igual entre los grupos. • Para estudios de cohortes: con atención en los confusores potenciales tanto con restricción o con ajustes de la medida en los análisis y en el inicio de las cohortes. • Mantenimiento comparable de los grupos (incluyendo pérdidas, adherencia, contaminación y cruzamientos). • Pérdidas importante de seguimiento entre los diferentes grupos, o pérdidas globales importantes. • Medidas: iguales, viables y válidas (incluido el enmascaramiento de los evaluadores del resultado). • Definición clara de las intervenciones. • Consideración de todas las variables de resultados importantes. • Análisis: ajuste de los confusores potenciales en los estudios de cohortes o del análisis con intención de tratar en los ECAs.
Estudios de casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> • Asignación correcta de casos. • Selección de casos/controles sin sesgos, con criterios de exclusión equitativos para ambos grupos. • Frecuencia de respuesta. • Pruebas diagnósticas aplicadas en ambos grupos por igual. • Especial atención en las variables confusoras potenciales.
Estudios de precisión diagnóstica	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de cribado apropiada, disponible en atención primaria, y descrita adecuadamente. • Empleo de una prueba de referencia fiable realizada independientemente de los resultados de la prueba. • Manejo razonable de los resultados indeterminados. • Espectro de los pacientes incluidos en el estudio. • Utilización de las pruebas de cribado apropiadas.

Fuente: Harris et al. (30)

Niveles de evidencia del U.S. Preventive Task Force

Nivel	Jerarquía del diseño de investigación
I	Evidencia obtenida de al menos un ECA apropiado.
II-1	Evidencia obtenida de ensayos bien diseñados sin aleatorización.
II-2	Evidencia obtenida de estudios de cohortes o estudios de casos y controles, bien diseñados y preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación.

II-3	Evidencia de series temporales múltiples con o sin intervención. Estudios con resultados impactantes también tendrían este tipo de evidencia.
III	Opiniones de organismos oficiales basados en la experiencia clínica, estudios descriptivos, informes de un caso, o informes de comités expertos.
Fuente: Harris et al. (30)	

Puntuación del instrumento AMSTAR para revisiones sistemáticas

La valoración mínima es 0 y la máxima 11)

AMSTAR (Assessment of Multiple SysTemAtic Reviews. Complementado con SIGN)	Fagan et al. (33)	Sigford et al. (19)
1. ¿Fue un diseño "a priori"?	Si	Si
2. ¿Al menos dos personas seleccionan los estudios y extraen la información?	No esta claro	No esta claro
3. ¿La estrategia de búsqueda es suficientemente amplia y rigurosa?	Si	Si
4. ¿El tipo y estado de publicación NO se uso como criterio de inclusión?	Si	Si
5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?	No es claro	No esta claro
6. ¿Se entregan las características de los estudios?	No	No
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	Si	No
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	Si	Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	No es claro	Si
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	No	No
11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?	Si	Si
AMSTAR:	6	6

Puntuación del instrumento AGREE II para guías de práctica clínica

(La valoración mínima es 23 y la máxima 161)

AGREE II	Aiello et al. (4) y Avery et al. (37)	Arias et al. (2)	Doshi et al. (5)
Puntuación	76	87	83

Anexo D. Artículos excluidos

Cita	Causa de exclusión
Shah H, Reichel E, Busbee B. A novel lidocaine hydrochloride ophthalmic gel for topical ocular anesthesia. <i>Local Reg Anesth.</i> 2010;3:57-63.	No da resultados por el lugar de administración
Chen E, Lin MY, Cox J, Brown DM. Endophthalmitis after intravitreal injection: the importance of viridans streptococci. <i>Retina.</i> 2011;31(8):1525-33.	No sirve como comparador
Dossarps D, Bron AM, Koehrer P, Aho-Glele LS, Creuzot-Garcher C, Specialists FNFR. Endophthalmitis After Intravitreal Injections: Incidence, Presentation, Management, and Visual Outcome. <i>American Journal of Ophthalmology.</i> 2015;160(1):17-25.	No da resultados por lugar de administración, solo IIV realizadas en quirófano
Pearce W, Hsu J, Yeh S. Advances in drug delivery to the posterior segment. <i>Curr Opin Ophthalmol.</i> 2015;26(3):233-9.	No da resultados por el lugar de administración
Van Der Reis M, La Heij E, De Jong-Hesse Y, Ringens P, hendrikse F, Schouten J. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. <i>Retina.</i> 2011;31:1449-69.	No habla sobre el lugar donde realizar el procedimiento
Martínez-Carpio P, Bonafonte-Márquez E, Heredia-García C, Bonafonte-Royo S. Eficacia y seguridad de la inyección intravítrea de bevacizumab en el tratamiento del glaucoma neovascular: revisión sistemática. <i>Arch Soc Esp Oftalmol.</i> 2008;83:579-88.	No menciona el lugar del procedimiento
McCannel C. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. <i>Retina.</i> 2011;31:654-6	No da resultados por ubicación del procedimiento
Jager R, Aiello L, Patel S, Cunningham E. Risk of intravitreal injection: A comprehensive review. <i>Retina.</i> 2004;24:676-98.	No menciona el lugar del procedimiento
Murray TG, Tornambe P, Dugel P, Tong KB. Evaluation of economic efficiencies in clinical retina practice: activity-based cost analysis and modeling to determine impacts of changes in patient management. <i>Clin Ophthalmol.</i> 2011;5:913-25.	No compara quirófano vs consulta. Supone que todas las IIV se realizan en consulta
Peyman G, Lad E, Moshfeghi D. Intravitreal injection of therapeutic agents. <i>Retina.</i> 2009;29:875-912.	No define lugar de realización
Green-Simms A, Ekdawi N, Bakri SJ. Survey of intravitreal injection technique among retinal specialists in the United States. <i>Am J Ophthalmol.</i> 2011;151(2):329-32.	No especifica el lugar de administración
Shiroma H, Farah M, Takahashi W, Gomes A, Goldbaum M, Rodrigues E. Survey: technique of performing intravitreal injection among members of the Brazilian Retina and Vitreous Society (SBRV). <i>Arq Bras Oftalmol.</i> 2015;78(1):32-5.	No especifica lugar
Xing L, Dorrepaal S, Gale J. Survey of intravitreal injection techniques and treatment protocols among retina specialists in Canada. <i>Can J Ophthalmol.</i> 2014;49(3):261-6.	No aporta dato sobre el lugar

