



Universidad de Valladolid

RELACIÓN DE LOS FÁRMACOS INTRAVÍTREOS EN LA ENDOFTALMITIS TRAS LA INYECCIÓN INTRAVÍTREA

MÁSTER DE ENFERMERÍA OFTALMOLÓGICA

CURSO ACADÉMICO 2019/2020

TUTORA: MARIA LÓPEZ VALLECILLO

AUTORA: SILVIA BREA GARCÍA



RESUMEN

Introducción: La inyección intravítrea es un procedimiento mínimamente invasivo en auge en la última década para el tratamiento de enfermedades oftalmológicas que puede presentar complicaciones graves como la endoftalmitis.

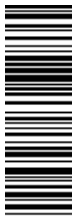
Objetivo: El objetivo principal de este estudio es identificar si existe relación entre la aparición de endoftalmitis tras la IIV y los fármacos de uso intravítreo empleados.

Material y Métodos: Se ha llevado a cabo una revisión sistemática en las bases de datos Embase y Pubmed de los últimos 5 años en inglés y español. Se han incluido estudios retrospectivos de cohorte, estudios cualitativos y artículos de revisión. Para evaluar la calidad de los diferentes tipos de estudios se utilizó la herramienta CASPe para poder realizar una lectura crítica de los mismos.

Resultados: Se revisaron 10 artículos a texto completo. Estos artículos coinciden en señalar la endoftalmitis como uno de los riesgos más importantes tras las inyecciones intravítreas evidenciando una incidencia de entre 0,0204% y 0,0667%. El tipo de fármaco intravítreo administrado está relacionado con los índices de endoftalmitis, presentando los corticoides una mayor tasa de endoftalmitis que los agentes anti-VEGF. El modo de presentación del fármaco intravítreo también tiene repercusión en la tasa de endoftalmitis. Una jeringa precargada estéril con el fármaco con la dosis exacta para la administración, disminuye la tasa de endoftalmitis en comparación con el mismo fármaco que requiere manipulación en el proceso de preparación de los viales en los que se presenta.

Conclusiones: Los agentes anti-VEGF presentan una menor tasa de endoftalmitis que los corticoides tras su IIV. La contaminación iatrogénica en el proceso de preparación de los fármacos tiene una repercusión importante en el aumento de las tasas de endoftalmitis.

Palabras clave: Inyección Intravítrea, Endoftalmitis, Jeringa Precargada



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	Pág. 5
2. JUSTIFICACIÓN.....	Pág. 9
3. OBJETIVOS.....	Pág. 13
3.1. Objetivo principal.....	Pág. 13
3.2. Objetivos específicos.....	Pág. 13
4. METODOLOGÍA.....	Pág. 13
4.1. Diseño.....	Pág. 13
4.2. Estrategia de búsqueda.....	Pág. 13
4.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	Pág. 14
4.4. Calidad Metodológica.....	Pág. 15
4.5. Extracción de datos.....	Pág. 15
5. RESULTADOS.....	Pág. 16
5.1. Características de los estudios.....	Pág. 17
6. DISCUSIÓN.....	Pág. 20
6.1. Limitaciones del estudio.....	Pág. 22
6.2. Futuras líneas de investigación.....	Pág. 22
6.3. Implicaciones para la práctica clínica.....	Pág. 23
7. CONCLUSIONES.....	Pág. 23
8. BIBLIOGRAFÍA.....	Pág. 25
9. ANEXOS.....	Pág. 29



Lista de abreviaturas

IIV: Inyecciones Intravítreas.

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad.

EMD: Edema Macular Diabético.

OVCR: Oclusión de la Vena Central Retiniana.

ORVR: Oclusión de la Rama Venosa de la Retina.

FDA: Food and Drug Administration.

VEGF: Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular.

AMEC: Agujero Macular de Espesor Completo.

EMA: Agencia Europea Medicamento.

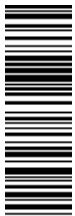
SF: Servicios de Farmacia.

UMCDA: Uso de Medicamentos en Condiciones Diferentes de las Autorizadas.

GBPP: Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos.

SERV: Sociedad Española de Retina y Vítreo.

CASPe: Critical Appraisal Skills Program en español



1.INTRODUCCIÓN

La inyección intravítrea (IIV) es una técnica mínimamente invasiva que cada vez es más utilizada para el tratamiento de distintas enfermedades oftalmológicas. Se trata de la administración de diferentes agentes farmacológicos directamente al ojo, a través de la esclera y hacia la 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 (1).

El inicio del empleo de las inyecciones intravítreas, se remonta al siglo pasado cuando en 1911 Ohm inyectó por primera vez aire en la cavidad intraocular para tratar el desprendimiento de retina. Pero no fue hasta mediados de la década de 1940, cuando se produjo un aumento progresivo y generalizado del uso de las IIV, tanto en lo referente a los tipos de agentes administrados como en la amplia variedad de indicaciones para el tratamiento de diferentes patologías (2).

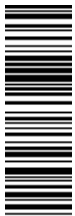
Actualmente se pueden encontrar agentes farmacológicos para su administración vía intravítrea elaborados por las diferentes casas comerciales para su uso directo. A su vez existen otros fármacos de uso intravítreo que deben ser elaborados en los servicios de farmacia al no existir un preparado comercial del mismo. En cuanto a las IIV comercializadas, existen una serie de fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para inyecciones intravítreas. El primero de ellos fue el Vitravene® (fomivirsén sódico) cuya indicación era la retinitis por citomegalovirus. Más tarde fueron apareciendo para la administración intravítrea los fármacos anti-VEGF (VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular o “Vascular endothelial growth factor”) empleados para el tratamiento de la DMAE. Actualmente se encuentran comercializados en la industria farmacéutica los siguientes fármacos: Pegaptanib (Macugen®), Ranibizumab (Lucentis®), Aflibercept (Eylea®), Beovu® (Brolucizumab) y Bevacizumab (Avastin®). Éste último está aprobado para su uso por vía intravenosa para el tratamiento de cáncer colorrectal metastático, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma renal metastático y glioblastoma. Su uso ocular se considera “fuera de ficha técnica”(3).



Otro fármaco comercializado por la industria farmacéutica por vía intravítrea para abordar patologías como el edema macular diabético (EMD), fue el acetónido de triamcinolona, que a pesar de no disponer de indicación terapéutica, su capacidad de producir importantes mejorías anatómicas y funcionales a corto plazo favoreció su uso generalizado en la práctica clínica a la dosis de 4 mg. Sin embargo, el hecho de que su efecto fuera transitorio y que inyecciones repetidas dieran lugar a la aparición de importantes efectos secundarios, ha favorecido el desarrollo de nuevas formulaciones de corticoides para su uso intravítreo que permitan reducir tanto el número de inyecciones como los efectos adversos de la triamcinolona (4).

También comercializado para la administración intravítrea, se encuentra la Ocriplasmina (Jetrea®), forma truncada de plasmina humana fabricada con tecnología de ADN recombinante. Está indicada para el tratamiento de la tracción vitreomacular, incluidos los casos en que ésta se asocie a agujero macular de espesor completo (AMEC) de ≤ 400 micras (3).

Además de las inyecciones en forma de solución, también se encuentran comercializados implantes intravítreos que actúan como sistemas de liberación prolongada de fármacos. En el caso de los sistemas liberadores de corticoides se encuentran Retisert®, Ozurdex® e Iluvien®, aunque solo estos dos últimos han conseguido la aprobación de la indicación del edema macular diabético por parte de las autoridades sanitarias FDA. El Ozurdex® (dexametasona) es un dispositivo de inyección desechable que contiene un implante invisible en forma de varilla que mide aproximadamente 0,46 mm de diámetro y 6 mm de largo. Está indicado para el tratamiento del deterioro de la visión debido a (EMD) en pacientes pseudofáquicos; en edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVCR) y en la inflamación del segmento posterior del ojo que se presenta como uveítis no infecciosa. Además de estos implantes liberadores de corticoides, también se ha comercializado Vitrasert®, un dispositivo que libera ganciclovir para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus. Lo mismo sucede con el Retisert®, anteriormente comentado, ya que la naturaleza de sus excipientes los convierte en dispositivos no biodegradables. Todo lo contrario ocurre con el Ozurdex®, ya que el sistema polimérico D, L-lactocoglicólico se degrada en la cámara vítrea (3).



Independientemente de estos medicamentos específicos de uso oftálmico comercializados por la industria farmacéutica, actualmente, son numerosos los fármacos oftalmológicos no comercializados específicamente para su uso intraocular, ya sean por motivos económicos o por problemas relacionados con la estabilidad del producto. Esto ha dado lugar a la inexistencia de tratamientos necesarios vía intravítrea para pacientes que precisaban ciertos fármacos por esta vía, obligando a los oftalmólogos a recurrir a otras alternativas para suplir tales carencias (5).

Dado que la industria farmacéutica no ofrece presentaciones que cubran todas las necesidades de la terapéutica oftalmológica, se hace necesaria la preparación centralizada de medicamentos en los Servicios de Farmacia (SF) de los hospitales para su aplicación en la cavidad intravítrea partiendo de medicamentos autorizados para otras indicaciones o vías de administración (6).

Los hospitales terciarios adquieren un importante papel en estas circunstancias, los cuales, a través de estos SF, permiten así cubrir este vacío terapéutico mediante la elaboración de fórmulas magistrales o de medicamentos obtenidos mediante la manipulación, “reformulación” o adaptación a la vía ocular de formulaciones fabricadas para su administración por otras vías. La utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las descritas en su ficha técnica, es regulada por el Real Decreto 1015/2009, que las define como “Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas (UMCDA). En el capítulo III, art. 13 del Real Decreto se establecen los requisitos para poder recurrir a estos usos (7).

El Consejo de Europa en su resolución CM/ResAP (2011)1 (8) recomienda la elaboración de unas directrices sobre preparación de medicamentos con el fin de evitar diferencias de calidad y seguridad entre las preparaciones de medicamentos realizadas en las farmacias y los medicamentos fabricados a escala industrial. Así en su adaptación a la normativa española, se publicó el Real Decreto Ley 16/2012 (9) estableciendo que los SF donde se lleven a cabo estas operaciones deben garantizar el cumplimiento de la preparación de medicamentos atendiendo a los criterios reflejados en la *Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos (GBPP)* (10). El fraccionamiento de fármacos se incluye como una de las operaciones de

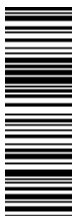


manipulación y adecuación de preparaciones. Concretamente, el fraccionamiento de fármacos en múltiples dosis individuales a partir de un solo vial, que es una práctica llevada a cabo de forma extensa por los Servicios de Farmacia Hospitalaria (9).

En esta línea, existen gran cantidad de antibióticos de uso intravítreo que requieren manipulación y preparación adecuada y que constituyen la primera línea del tratamiento de las endoftalmitis. En la tabla 1 se muestran los agentes antimicrobianos más utilizados en la práctica clínica en IIV así como la posología más utilizada (3).

	Peso molecular	Carga neta
ANTIBIOTICOS INTRAVITREOS		
Amikacina 0.4 mg/0.1 ml o 0.1 mg/0.1ml	585.608 g/mol	+ 3.80
Ampicilina intravítrea 5 mg/0.1ml	349.405 g/mol	- 0.60
Aztreonam intravítrea 0.1 mg/0.1 ml	435.426 g/mol	- 2.00
Cefazolina intravítrea 2.25 mg/0.1ml or 2.5 mg/0.1ml	454.498 g/mol	1.00
Cefotaxima intravítrea 0.4mg/0.1 ml	455.46 g/mol	- 1.00
Ceftazidima intravítrea 2mg/0.1ml	546.573 g/mol	- 1.00
Ceftriaxona intravítrea 2 mg/0.1ml	554.571 g/mol	- 2.00
Ciprofloxacino intravítrea 0.1mg/0.1ml	331.347 g/mol	- 0.02
Clindamicina intravítrea 0.5mg/0.1ml y 1 mg/0.1ml	424.981 g/mol	+ 0.59
Gentamicina intravítrea 200 µg/0.1ml	477.603 g/mol	+ 4.52
Levofloxacino intravítrea 0.625 mg/0.1 ml	361.373 g/mol	- 0.92
Lincomicina intravítrea 1mg/0.1ml	406.538 g/mol	+ 0.79
Moxifloxacino intravítrea 160 µg /0.1ml	401.438 g/mol	+ 0.01
Penicilina G intravítrea 300 unidades/0.1ml	334.39 g/mol	- 1.00
Piperacilina tazobactam intravítrea 1.5mg/0.1ml	517.557 g/mol	- 1.00
Tobramicina intravítrea 100, 200, 300 o 400 µg /0.1ml	467.52 g/mol	+ 4.42
Vancomicina intravítrea 1 mg/0.1ml o 2 mg/0.1ml	1449.265 g/mol	+ 0.89
ANTIFUNGICOS INTRAVITREOS		
Anfotericina B coloidal intravítrea 5 µg/0.1mL	924.091 g/mol	- 0.02
Voriconazol intravítrea 0.05mg/0.1ml	349.317 g/mol	- 0.00
INTRAVITREAL ANTIVIRALES		
Ganciclovir 20 mg/ml	255.234 g/mol	- 0.00
Aciclovir 80 µg/0.1mL or 200 µg/0.1mL	225.208 g/mol	- 0.00
Foscarnet 1220 µg/0.1ml	126.004 g/mol	- 2.06
Cidovofir 0.2 mg/ml and 8.1 mg/ml	279.189 g/mol	- 1.38

Tabla 1. Intravítreas antiinfecciosas de uso humano descrito en Formulación Magistral Oftálmica Antiinfecciosa publicada en Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)



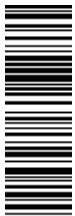
2. JUSTIFICACIÓN

El número de IIV en la actualidad está aumentando de manera exponencial en la misma medida que los fármacos disponibles para esta vía de administración, así como el número de enfermedades en las han demostrado ser eficaces (11).

Especial impacto en el incremento de las IIV tienen enfermedades tales como la maculopatía asociada a la edad que engloba un conjunto de alteraciones caracterizadas por la presencia de «drusas» en la retina que causan problemas en el campo visual central. Las drusas son acumulaciones de material blanco- amarillo que pueden evolucionar a lesiones conocidas genéricamente como fase tardía de la maculopatía o degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Ésta tiene dos formas: atrófica (también llamada seca o «atrofia geográfica») y neovascular (húmeda o exudativa) siendo más frecuente esta última. Aunque hay alternativas terapéuticas, estas lesiones son irreversibles y suponen una causa importante de alteraciones de la visión y calidad de vida por la afección en mayor o menor grado de la visión central (12).

Se puede afirmar que la DMAE, fundamentalmente en su forma neovascular, representa la primera causa de ceguera en personas mayores de países desarrollados. Los estudios de prevalencia más significativos por sus características metodológicas o por su interés en la valoración de la heterogeneidad, se refieren a la afectación de algún ojo por la forma tardía de la maculopatía, ya sea en su forma neovascular o atrófica (12).

Para valorar la prevalencia de la DMAE se realizaron a principios de la década de los noventa, tres grandes estudios en sujetos de raza blanca de distintos continentes. Estos estudios fueron el estudio Beaver Dam, realizado en Wisconsin, Estados Unidos (13), el Mountains en Sydney, Australia (14) y el estudio Rotterdam, en Países Bajos (15). El análisis combinado de estos trabajos permitió avanzar en el estudio de la degeneración macular y sus factores de riesgo asociados, y mostró una prevalencia del 1,9% en personas > 55 años.



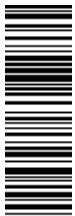
El estudio multicéntrico europeo EUREYE midió la prevalencia y los factores de riesgo asociados en personas > 65 años para degeneración macular en siete poblaciones: Alicante (España), Belfast (Irlanda del Norte), Bergen (Noruega), Creteil-París (Francia), Tallin (Estonia), Tesalónica (Grecia) y Verona (Italia) (16). Aplicando los resultados de estos estudios a la población española y como consecuencia del envejecimiento poblacional, se estima que el número de casos de degeneración macular en España podría alcanzar los 565.810 en el año 2025 (17).

La Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) elaboró la Guía de práctica clínica de tratamiento de la DMAE exudativa y atrófica que establece como tratamiento más eficaz y el de primera indicación, el tratamiento farmacológico con preparados anti-VEGF, que es uno de los factores más importantes involucrados en el estímulo angiogénico en la DMAE. Estos fármacos deben ser administrados a través de IIV y su tratamiento debe repetirse de manera periódica, ya que su vida media es corta (18).

Al valorar la estimación de la población española que en 2025 podría estar afectada por DMAE y valorando que las Guías de práctica clínica para esta patología establecen como fármaco de primera elección los anti-VEGF por vía intravítrea, se prevé un incremento considerable en el número de IIV (18).

A pesar de la utilidad terapéutica de las IIV y sus beneficios para patologías oculares, este tipo de técnica, aunque mínimamente invasiva, no está exenta de riesgos y complicaciones. De continuar las tendencias actuales pueden convertirse en la causa más común de endoftalmitis observada en la práctica clínica y dadas las graves consecuencias que conlleva, su prevención debería ser una prioridad (19).

Baudin et. al., evidenció con casi 1.900.000 inyecciones intravítreas de corticoesteroides y de agentes anti-VEGF, la endoftalmitis como el riesgo más importante del procedimiento con una incidencia bruta de 0,0245%. La incidencia tras las inyecciones de anti-VEGF y corticoides fue de 0,0204% y 0,0667% respectivamente (20).

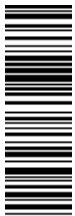


Puesto que muchos de estos fármacos intravítreos deben ser reconstituidos para su administración ya que las presentaciones disponibles no siempre se encuentran listas para administrar, se debe recurrir a la preparación de medicamentos, adaptados a la situación clínica del paciente. Al no estar en Europa armonizada esta actividad, entra en el ámbito de la competencia nacional. De acuerdo con la normativa legal vigente en España en el marco del uso racional del medicamento la responsabilidad técnica de la preparación de medicamentos en los hospitales recae sobre los servicios de farmacia. Por todo ello se ha elaborado la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos dando así respuesta a la necesidad de establecer unos requisitos que garanticen la calidad de los medicamentos preparados en los hospitales (10).

Según esta guía, antes de realizar una preparación de un medicamento por primera vez, el servicio de farmacia debe llevar a cabo una evaluación de los riesgos asociados con el fin de determinar el nivel del sistema de calidad que debe aplicarse. Los criterios de decisión (matriz) para evaluar los riesgos se han agrupado en 6 categorías, teniendo en cuenta:

- El proceso de la preparación.
- La vida de administración de la preparación.
- El perfil de seguridad del medicamento.
- La cantidad de unidades preparadas.
- La distribución de la preparación.
- La susceptibilidad de contaminación microbiológica. Se consideran sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica aquellas que pueden ser como nutrientes de los microorganismos (aminoácidos, péptidos, lípidos, hidratos de carbono, vitaminas, electrolitos, oligoelementos o combinaciones de estos elementos).

Según la matriz para las preparaciones estériles, se establecen niveles de riesgos que van desde la clasificación A de máximo riesgo, a la D, de menor riesgo. Así cualquier fármaco de uso intravítreo, es clasificado como C y se le atribuye un riesgo medio, debiendo ser preparado en el servicio de farmacia. Esto implica que deben realizarse bajo condiciones de cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca) y con unos requisitos de conservación establecidos (10).

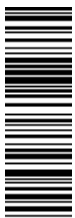


En este sentido, y relacionado con la preparación y manipulación de los fármacos intravítreos, existen estudios que comparan las tasas de endoftalmitis después de la IIV usando jeringas ya precargadas con fármacos como el Ranibizumab, que no precisaban manipulación, versus preparación convencional de dicho fármaco. Este estudio evidenció una tasa más baja de endoftalmitis en el grupo de las jeringas precargadas que en el grupo de las IIV en las que se realizó la preparación del fármaco de manera convencional (21).

Otros estudios han analizado las ventajas de las jeringas precargadas de uso intravítreo frente a las inyecciones cargadas de manera convencional, entre las que se encuentran la reducción del tiempo del procedimiento, la posible reducción del riesgo de endoftalmitis, y la precisión en el volumen y la dosis administrada. En este estudio como en el anterior, se hace una comparativa del Ranibizumab ya precargado en una jeringa estéril lista para su uso y con la dosis exacta, y el mismo fármaco, pero con la preparación convencional. En sus conclusiones señala que la eliminación de los pasos en la preparación de la inyección y la reducción del tiempo invertido en ello, es una ventaja de la jeringa precargada y que conlleva una disminución del riesgo de contaminación iatrogénica y por tanto, del riesgo de endoftalmitis (21).

La tasa de endoftalmitis también se ha asociado al tipo de fármaco administrado en las IIV. Así los corticoides, concretamente la Dexametasona, presenta una tasa tres veces superior de endoftalmitis que los agentes anti-VEGF. Este hallazgo coincide con un estudio en el que se evidencia un riesgo de endoftalmitis después de la inyección de Triamcinolona tres veces mayor en comparación con la administración de fármacos anti-VEGF. El trabajo evidenció que la jeringa precargada de Ranibizumab disminuye la tasa de endoftalmitis un 40% en comparación con la preparación convencional del mismo, y en un 46% para el Aflibercept, disponible como fármaco no precargado (20).

Desde el punto de vista epidemiológico la DMAE afectará a casi 200 millones de personas en el mundo en los próximos años, unos 2,8 millones en Europa, teniendo un importante impacto económico en los Servicios Nacionales de Salud. Dicho impacto estaría relacionado con la elección de los fármacos anti-VEGF seleccionados para el tratamiento de la DMAE así como sus implicaciones en el



riesgo de endoftalmitis post-inyección (22).

Por todo lo anteriormente expuesto se ha planteado identificar la mayor evidencia posible sobre las condiciones de preparación y elección de los fármacos intravítreos y su posible relación con la aparición de endoftalmitis.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Principal

Identificar si existe relación entre la aparición de endoftalmitis tras la IIV y los fármacos de uso intravítreo empleados.

3.2. Objetivos Específicos

Valorar qué fármacos son los que presentan mayor tasa de endoftalmitis.

Identificar qué modo de presentación esta relacionado con una menor tasa de infecciones.

Analizar si la preparación de fármacos de uso intravítreos en un quirófano constituye una práctica segura como procedimiento.

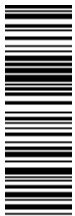
4. METODOLOGIA

4.1. Diseño

Revisión sistemática de estudios científicos que abordan el uso de fármacos intravítreos en pacientes diagnosticados de patología ocular mayores de 18 años.

4.2. Estrategia de Búsqueda

Esta búsqueda sistemática se realizó en base a pregunta PICO representada en la Figura 1.



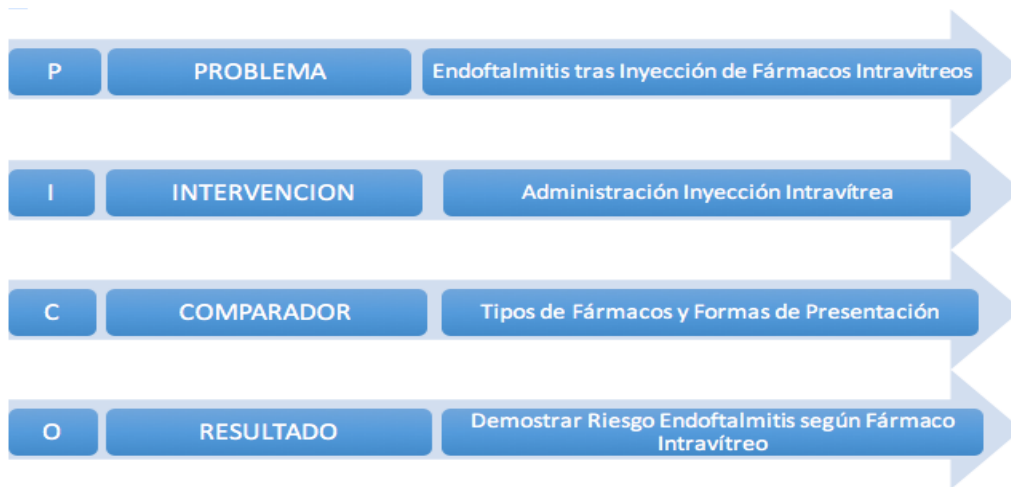


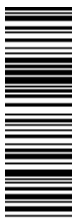
Figura 1. Pregunta PICO

Se ha realizado una revisión sistemática en las bases de datos Pubmed y EMBASE. Dicha revisión fue realizada desde 28 de Febrero al 3 Mayo del 2020. Además se realizó búsqueda de manera manual de Guías de Manejo de IIV y de la DMAE de la SER y Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Los descriptores utilizados en ciencia de la salud en español Decs fueron *Inyección Intravítrea* y *Endoftalmitis* y sus equivalentes en literatura inglesa MeSH: *Intravitreal injection* y *Endophthalmitis*, combinados con el operador booleano AND.

En Pubmed se realizó búsqueda dirigida con las palabras clave *Prefilled Syringes* AND *Endophthalmitis*.

4.3. Criterios de inclusión y exclusión

Se han incluido artículos publicados en inglés y español en los últimos 5 años sobre el riesgo de endoftalmitis tras IIV en pacientes mayores de 18 años. Se consideraron relevantes aquellos artículos relacionados con el tipo de fármaco administrado así como la forma de presentación del mismo.



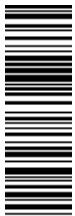
Se excluyeron aquellos artículos que abordaban la endoftalmitis sin realizar una descripción en cuanto a los criterios de preparación y modo de presentación del fármaco administrado y aquellos artículos que no cumplían los criterios de inclusión.

4.4. Calidad Metodológica

Todos los artículos encontrados fueron filtrados por título y resumen. Posteriormente aquellos artículos seleccionados fueron leídos al completo y se utilizó la herramienta CASPe (Critical Appraisal Skills Program en español) para valorar la calidad de los diferentes tipos de estudios y poder realizar así una lectura crítica de los mismos. Se consideraron válidos aquellos que obtuvieron según dicha herramienta un mínimo de 8 de 11 puntos para los estudios de cohorte. El artículo de revisión se validó con una puntuación 9 sobre 10 y por último, el estudio cualitativo se consideró válido con una puntuación de 7 sobre 10.

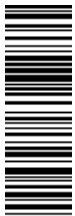
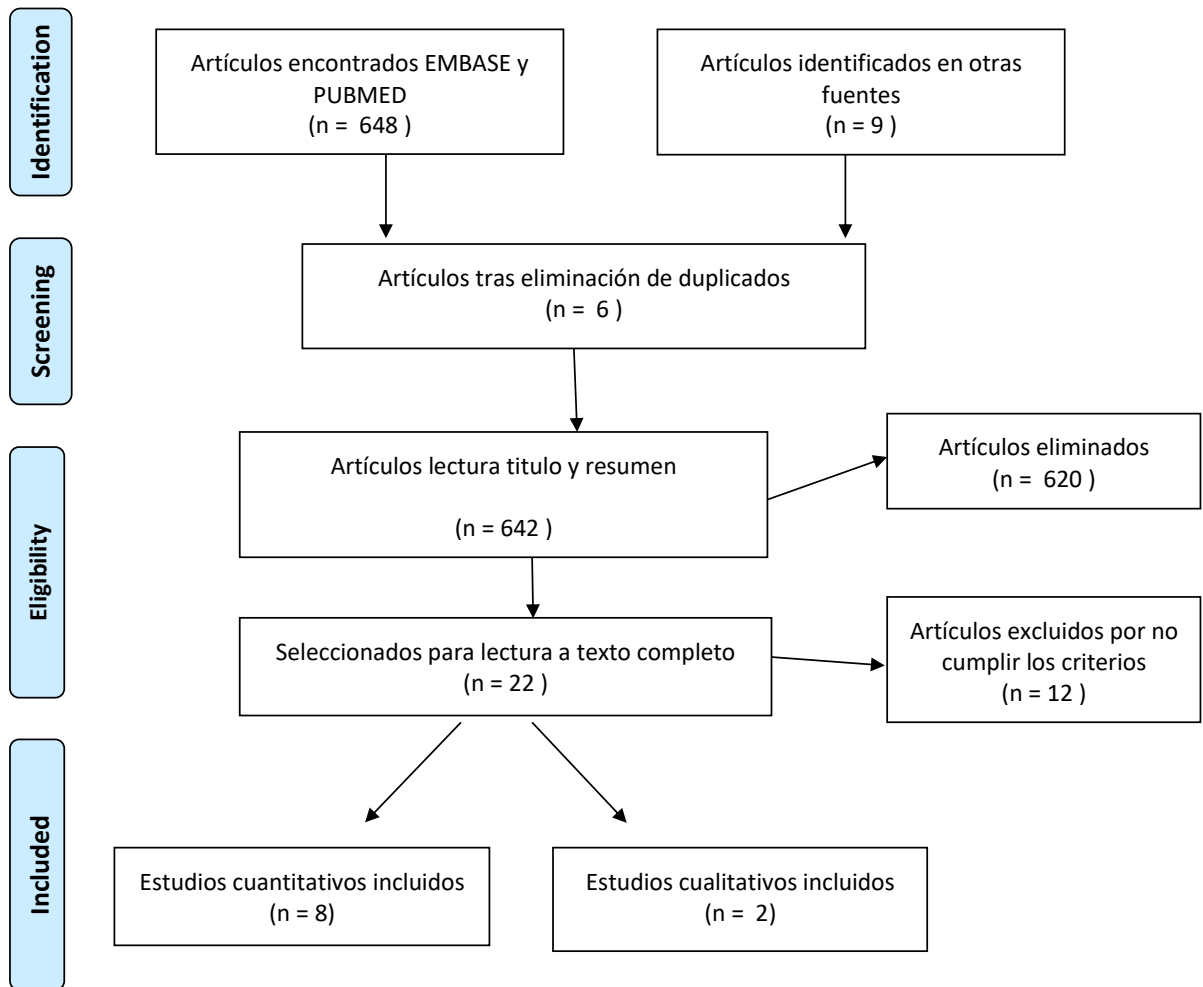
4.5. Extracción de datos

En la recogida de datos para el estudio se elaboró una tabla en la que se incluyeron los siguientes datos: tipo de estudio, año, país, intervención y variables, características de la muestra, resultados y comentarios adicionales. Se ha considerado realizar un resumen de los artículos incluidos intentando dar respuesta a la pregunta de investigación (Ver anexo I).



5. RESULTADOS

Se obtuvo un total de 648 artículos, de los que se excluyeron 6 por estar duplicados y 620 tras la lectura del resumen por no ajustarse a los criterios de inclusión. Se seleccionaron para lectura completa 22 artículos, de los que se eliminaron 12 por no reunir la suficiente calidad metodológica. La selección de artículos se puede ver representada en el siguiente diagrama de flujo:



Los artículos (21), (20), (24), (25) y (26) seleccionados y validados con la herramienta CASPe obtuvieron una puntuación máxima de 11 puntos. El estudio de cohorte (27) obtuvo una puntuación de 10 sobre 11, y los artículos (28) y (29), una puntuación de 9 y 8 respectivamente. El artículo de revisión (23) obtuvo una puntuación de 9 sobre 10 y por último, el estudio cualitativo (30) se consideró válido con una puntuación de 7 sobre 10 (ver anexos II, II IV y V).

5.1. Características de los estudios

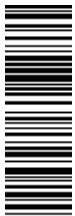
Diversos estudios han demostrado los riesgos de endoftalmitis tras las inyecciones de fármacos intravítreos. Kiss et. al., evidenció con una muestra de casi un millón de IIV de anti-VEGF, una tasa global de endoftalmitis de 0,067% que concuerda en general con gran parte de la bibliografía publicada anteriormente (27).

Fármacos intravítreos con mayor tasa de endoftalmitis

En cuanto al agente intravítreo relacionado con la aparición de endoftalmitis, el estudio llevado a cabo por Vanderbeek et. al.,(24) evidenció un aumento del riesgo significativo de las probabilidades de presentar endoftalmitis para las inyecciones de corticoides en comparación con los anti-VEGF, con una odds ratio casi 7 veces superior a la de los fármacos anti-VEGF. Para explicar esta diferencia en el riesgo, los autores encuentran varias razones potenciales: el mayor calibre de la aguja utilizada que provoca una mayor herida, en la Triamcinolona (27-25G) y Dexametasona (22G), en comparación con el calibre 30-32G de los agentes anti-VEGF, y a la propia naturaleza inmunosupresora de los esteroides (24).

Coincidiendo con estos resultados, Mishra et. al.(25), atribuye a las IIV de corticoides, concretamente a las inyecciones de Triamcinolona, un riesgo 2,7 veces mayor de endoftalmitis en comparación con el grupo de fármacos anti-VEGF de su estudio, Ranibizumab y Bevacizumab.

Baudin et. al. (20), en su estudio de 1.800.000 IIV asoció la inyección de corticoides con una tasa de endoftalmitis tres veces superior que los anti-VEGF. Otra conclusión de este estudio informa que la jeringa precargada de Ranibizumab había disminuido la tasa de endoftalmitis en un 40% en comparación con el mismo fármaco preparado de manera convencional y en un 46% para el Aflibercept disponible sólo



como medicamento no precargado. En este estudio se identificó por primera vez el riesgo relativo del tipo de preparación del fármaco intravítreo para endoftalmitis (22).

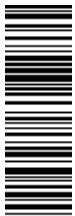
En cuanto al Anti-VEGF que presentó mayor riesgo de endoftalmitis, un estudio realizado por Kiss et. al. (27) incluyó en su análisis 818.558 IIV de Aflibercept, Bevacizumab y Ranibizumab. El resultado de este estudio asoció un riesgo significativamente mayor para las inyecciones de Aflibercept que para los otros dos fármacos intravítreos.

Forma de presentación de los fármacos intravítreos

Siguiendo en la misma línea de la preparación de los fármacos, un estudio multicéntrico llevado a cabo en Japón y Estados Unidos comparó las tasas de endoftalmitis después de la IIV de Ranibizumab usando jeringas precargadas estériles versus preparación convencional del mismo fármaco. Los resultados muestran un total de 243.754 intravítreas, de las cuales 78.407 eran jeringas estériles precargadas y el resto, 165.347 cargadas de manera manual. Comparativamente el uso de Ranibizumab precargado se asoció con una tendencia hacia la disminución del riesgo de endoftalmitis (odds sospecha de 0,59 y un intervalo de confianza de 95%) y una disminución del riesgo estadísticamente significativo de endoftalmitis con una odss ratio cultivo confirmado positivo de 0,19 con un IC de 95% (21).

Storey et. al., tras evaluar las estrategias profilácticas para prevenir la endoftalmitis tras la inyección intravítrea, señaló que el uso de las jeringas precargadas han demostrado su eficacia para reducir el riesgo de infección en comparación con la preparación convencional coincidiendo con otros estudios (23). Según este estudio las jeringas precargadas con medicación estéril eliminan la transferencia del fármaco del frasco de almacenamiento a la jeringa, lo que reduciría el potencial riesgo de contaminación y por consiguiente el riesgo de infección.

Sassalos et. al.(30), analizó las ventajas de la jeringa precargada estéril y de un solo uso de Ranibizumab y en su estudio describe que este modo de preparación ofrece no solo una mejor garantía en la dosis administrada, sino que reduce los tiempos de inyección, la posible reducción del riesgo de endoftalmitis, la reducción de



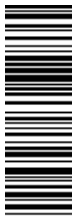
las burbujas de aire intraoculares y mejora la precisión en el volumen y la dosis del fármaco administrado.

En el estudio llevado a cabo por Khan et. al., seis de ocho pacientes que fueron tratados con Bevacizumab intravítreo fueron diagnosticados de endoftalmitis utilizando un mismo vial del que se obtuvieron dosis más pequeñas del fármaco. Las dosis se obtuvieron tras múltiples pinchazos de un único vial para la obtención de dosis individuales, puesto que el Bevacizumab se suministra en volúmenes mucho mayores que los necesarios para la inyección intravítea individual. El autor señala que el proceso de manipulación y división en dosis más pequeñas podría haber comprometido la esterilidad del fármaco (29).

Preparación de fármacos intravítreos en los servicios de Farmacia

A la hora de comparar el modo de preparación de los fármacos anti-VEGF, un estudio de cohorte retrospectivo (26) evaluó 1.095.305 IIV, 210.849 de Ranibizumab, 177.731 de Aflibercept y 706.725 de Bevacizumab. El análisis de este estudio demostró la probabilidad de desarrollar endoftalmitis para cada una de las inyecciones de los agentes anti-VEGF comparados entre sí. Bajo la hipótesis de que una jeringa precargada bajo las estrictas condiciones de esterilidad de los protocolos de los servicios de Farmacia tendría un riesgo menor para desarrollar endoftalmitis que las cargadas en un consultorio, se comparó Bevacizumab con una cohorte combinada de Ranibizumab y Aflibercept. Los resultados demostraron que cuando se combinaban, tenían mayores probabilidades de endoftalmitis en comparación con el Bevacizumab. De manera individual el Aflibercept se asoció con un aumento de endoftalmitis en comparación con Bevacizumab así como el Ranibizumab comparativamente con el Bevacizumab también presentó mayores probabilidades de endoftalmitis. Bevacizumab ofreció menor riesgo tras ser cargado en Farmacia frente a la carga en consultorio de los otros dos anti-VEGF (26).

Mishra et. al. en su estudio sobre endoftalmitis tras inyecciones intravítreas, comparó los resultados tras inyecciones de Ranibizumab, Bevacizumab y Triamcinolona. El grupo de Bevacizumab a su vez, fue dividido en dos periodos. Un primer periodo en el que las inyecciones se extrajeron de un sólo vial y el frasco de Bevacizumab fue almacenado en el refrigerador por un máximo de tres días limpiando



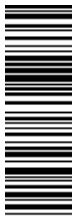
la tapa de la goma de la botella con alcohol y yodo antes de cada perforación. Y un segundo periodo en que se empezó a preparar el Bevacizumab asépticamente en los servicios de farmacia, siendo supervisada dicha dispensación mediante muestras de cultivo para detectar una posible contaminación bacteriana.

Las jeringas dispensadas se utilizaron sólo después de que se completaran las pruebas de esterilidad. Los resultados evidenciaron una tasa de incidencia de endoftalmítis significativamente inferior para el Bevacizumab dispensado bajo la supervisión de los servicios de Farmacia que para el grupo en el que se realizaron punciones múltiples de un solo vial y posterior almacenamiento del fármaco sin un control exhaustivo (25).

6. DISCUSION

La revisión sistemática en búsqueda de evidencias que relacionan las inyecciones de fármacos intravitreos y su relación con las tasas de endoftalmítis está justificada, ya que aunque la tasa general es baja (27), supone uno de los mayores riesgos de este procedimiento.

En cuanto al fármaco intravítreo empleado, numerosos autores coinciden en que el uso de los esteroides intraoculares se asocia con una tasa de endoftalmítis hasta casi 7 veces mayor en comparación con los agentes anti-VEGF(24). Otros autores establecen el riesgo de endoftalmítis en una tasa tres veces superior que la presentada por los anti-VEGF (20), (25). Todos ellos señalan como posibles razones para explicar esta diferencia en el riesgo comparativo, la inmunosupresión generada por la propia naturaleza de los esteroides y por otro lado la mayor herida producida por las agujas necesarias para administrar los corticoides que permiten una penetración bacteriana más fácil en el vítreo puesto que presentan un calibre considerablemente mayor.



Dentro de los Anti-VEGF, el Aflibercept se asocia con un riesgo significativamente mayor de endoftalmitis frente al Ranibizumab y Bevacizumab (27). Dicho estudio presenta como punto fuerte su tamaño de la muestra con casi 820.000 inyecciones intravítreas, pero no describe la forma de presentación del fármaco ni cómo se llevó a cabo la carga del mismo.

Actualmente son pocos los estudios que han investigado el impacto de las jeringas precargadas sobre el riesgo de endoftalmitis. Los más recientes, identifican el riesgo relativo en cuanto a la preparación del fármaco intravítreo y se evidencia que el uso de Ranibizumab en jeringa precargada sin manipulación del fármaco presenta una disminución del riesgo de endoftalmitis (21). Algunos estudios establecen que el uso de jeringas precargadas disminuye la tasa de endoftalmitis hasta un 40% menos en comparación con el mismo fármaco pero cargado de manera convencional (20). A la hora de comparar anti-VEGF, Bavinger et al., en su estudio con un millón de intravítreas, demostró que Bevacizumab cargado bajo las condiciones de esterilidad de los servicios de Farmacia presenta menos probabilidades de endoftalmitis que Ranibizumab y Aflibercept cargados en consultorios. Los autores no sugieren que las probabilidades más altas o más bajas de endoftalmitis deban considerarse una propiedad de los propios agentes anti-VEGF. Relacionan un menor riesgo de endoftalmitis al utilizar la medicación en condiciones estériles en jeringas precargadas, en comparación con la carga convencional para los otros agentes. A su vez, las jeringas precargadas han demostrado una reducción del 40% del tiempo de preparación del fármaco, lo que ofrecen un argumento de eficacia clínica (26).

El uso de fármacos intravítreos en presentación de jeringa precargada estéril representa un paso incremental en la inyección intravítrea ya que reduce significativamente el tiempo de preparación de las inyecciones disminuyendo el riesgo de contaminación iatrogénica debido a la manipulación y por tanto el riesgo de infecciones (30).

Por otro lado, a la hora de estimar la incidencia de endoftalmitis postintravítrea por inyección se describen en la literatura tasas significativamente menores para aquellos fármacos que se dispensan de manera aséptica y bajo supervisión por los servicios de farmacia, mediante muestras de cultivo para detectar posibles



contaminaciones microbianas. El riesgo se ve aumentado cuando no se realizan bajo condiciones de campana de flujo laminar fuera de los circuitos de farmacia y cuando no se realizan controles sobre las muestras (25).

6.1. Limitaciones del estudio

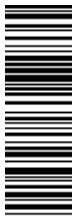
Algunos de los artículos seleccionados son estudios retrospectivos que pueden presentar un cierto riesgo de sesgos en la información. De este modo podrían estar limitados al presentar un desequilibrio en el tamaño de la muestra en la que realizan la comparación del efecto. Los estudios realizados en países como EEUU presentan una realidad diferente al contexto europeo, puesto que los fármacos se pueden encontrar en diferentes formas de presentación y la elección del mismo lleva implícito al mismo tiempo una elección en cuanto al coste del fármaco. Esto podría indicar un sesgo en cuanto a la selección de los fármacos incluidos en los estudios por su coste.

Aunque la tasa de endoftalmitis después de las IIV con una jeringa precargada se reduce significativamente, esta asociación no indica necesariamente una relación causa efecto entre jeringa precargada y disminución de la tasa de endoftalmitis. A pesar de los esfuerzos de los investigadores en ajustar los posibles factores de confusión potenciales, otros factores de confusión no incluidos o no estudiados podrían estar asociados con el riesgo de endoftalmitis.

Otra de las limitaciones de este estudio sería la imposibilidad de comparar estudios en los que se vean representados un mayor número de fármacos intravítreos en jeringa precargada por su inexistencia en el mercado de la industria farmacéutica.

6.2. Futuras líneas de investigación

El uso de las IIV se ha extendido en los últimos años, abriendo una nueva vía para la administración de diversos fármacos para el tratamiento de distintas enfermedades. Puesto que el modo de la presentación del fármaco y la forma de preparación de los mismos puede alterar la incidencia de endoftalmitis tras su inyección intravítrea, una futura línea de investigación será desarrollar estudios sobre el impacto de un mayor número de fármacos presentados en jeringa precargada en la incidencia de endoftalmitis.



6.3 Implicaciones para la práctica clínica

La preparación de fármacos que precisan ser reconstituídos o divididos en dosis menores para ser administrados via intravítrea en las unidades de cirugía oftalmológica, debería llevarse a cabo en los servicios de farmacia donde se dan las condiciones necesarias para realizar el procedimiento con plenas garantías de asepsia y esterilidad. De este modo se evitarían posibles contaminaciones con manipulaciones inadecuadas de los fármacos.

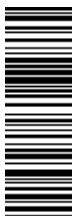
7.CONCLUSIONES

Las inyecciones intravítreas presentan un riesgo de endoftalmitis inherente al propio procedimiento. Dicho riesgo es representado por una baja incidencia de endoftalmitis, aunque puede verse modificado dependiendo del tipo de agente administrado, su presentación o por las condiciones de manipulación del fármaco.

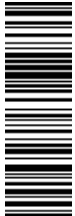
El tipo de fármaco intravítreo administrado está relacionado con los índices de endoftalmitis, de esta manera los corticoides se asocian a una tasa de endoftalmitis mayor que los agentes anti-VEGF. Dentro del grupo de los anti-VEGF más utilizados, el Aflibercept se asocia a un riesgo mayor de endoftalmitis tras la inyección intravítrea.

El riesgo de endoftalmitis puede verse modificado según el tipo de preparación del fármaco administrado. La jeringa precargada estéril con el fármaco ya preparado con la dosis lista para su administración intravítrea, disminuye la tasa de endoftalmitis en comparación con el mismo fármaco que requiere manipulación de los viales de las diferentes presentaciones. Esta presentación del fármaco le confiere una ventaja de seguridad con respecto a otro tipo de presentaciones así como una reducción del tiempo de preparación y una disminución en la manipulación de los fármacos, traduciéndose en un menor riesgo de contaminación iatrogénica.

En cuanto al lugar de la preparación de los agentes de uso intravítreos, deben realizarse bajo las estrictas condiciones de seguridad que ofrecen los servicios de farmacia. Esto implica una preparación de los distintos fármacos bajo una campana

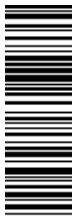


de flujo laminar en un entorno controlado que asegure una dispensación aséptica y con controles estrictos de esterilidad. Los quirófanos al no cumplir con estos requisitos no deberían ser el lugar de elección para la preparación de los fármacos de uso intravítreo.



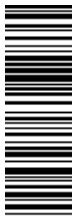
8. BIBLIOGRAFÍA

1. Maceira-Rozas MC, Cantero-Muñoz P.(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 A. Inyecciones intravítreas. Efectividad y seguridad en función del lugar del procedimiento. 2016.
2. Peyman G, Lad E MD. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina. 2009;29:875–912.
3. Ferreiro AF. Formulación Magistral Oftálmica Antiinfecciosa. SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, editor.
4. Ramoa Osorio MR. Análisis de Factores tomográficos predictores de respuesta a tratamientos con corticoides intravítreos en pacientes con edema macular diabético refractario de larga duración. Universidad de Valladolid; 2015.
5. Menéndez de Lucas, J.A.; Morcillo Laiz R. Medical and legal issues related to the drugs currently used in the treatment of age-related macular degeneration (ARMD). Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2006;81:359. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912006000700001&lng=en&nrm=iso&tIng=es
6. A. F-F. Manejo, seguridad y optimización de las formulaciones tópicas oftálmicas en Servicios de farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Santiago de Compostela; 2015.
7. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. [Internet]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002>
8. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance

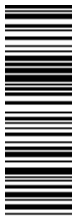


requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [Internet]. Available from: https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectID=09000016805baaec#globalcontainer

9. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. [Internet]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2012-5403>
10. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales, e Igualdad; 2014. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
11. J. B. Intravitreal Injections. *Kerala J Ophthalmol.* 2007;XIX(1):46–57.
12. Damián J, Pastor R, Armadá F, Arias L. Epidemiología de la degeneración macular asociada con la edad. Situación en España. *Atencion Primaria.* 2006 Jun 15;38(1):51–7.
13. Klein R, Klein BE LK. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992;99:933–43.
14. Mitchell P, Smith W, Attebo K WJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1995;102:1450–60.
15. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 1995;102:205–10.
16. Augood C, Fletcher A, Bentham G, Chakravarthy U, De Jong PT, Rahu M et al. Methods for a population-based study of the prevalence of and risk factors for age-related maculopathy and macular degeneration in elderly European populations: the EUREYE study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2004;11:117–29.



17. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de la población Española calculada a partir del censo de población de 2001 [Internet]. Available from: <http://www.ine.es/inebase>
18. Manejo de las Inyecciones Intravítreas. Guías de Práctica Clínica de la SERV. Available from: <http://www.serv.es>
19. Kim SJ, Fine HF. Current methods to reduce endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin.* 2015;
20. Baudin F, Benzenine E, Mariet AS, Bron AM, Daien V, Korobelnik JF, et al. Association of Acute Endophthalmitis with Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-Vascular Growth Factor Agents in a Nationwide Study in France. *JAMA Ophthalmol.* 2018;
21. Storey PP, Tauqeer Z, Yonekawa Y, Todorich B, Wolfe JD, Shah SP, et al. The Impact of Prefilled Syringes on Endophthalmitis Following Intravitreal Injection of Ranibizumab. *Am J Ophthalmol.* 2019 Mar 1;199:200–8.
22. Van Asten F, Michels CTJ, Hoyng CB, van der Wilt GJ, Klevering BJ, Rovers MM, et al. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration—A cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS One.* 2018;13(5).
23. Storey PP, Patel D, Garg S. Endophthalmitis following intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Can J Ophthalmol.* 2020;
24. VanderBeek BL, Bonaffini SG, Ma L. The Association between Intravitreal Steroids and Post-Injection Endophthalmitis Rates. *Ophthalmology.* 2015;
25. Mishra C, Lalitha P, Rameshkumar G, Agrawal R, Balne PK, Iswarya M, et al. Incidence of Endophthalmitis after Intravitreal Injections: Risk Factors, Microbiology Profile, and Clinical Outcomes. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;



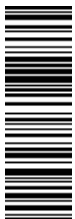
26. Bavinger JC, Yu Y, VanderBeek BL. Comparative Risk of Endophthalmitis after Intravitreal Injection with Bevacizumab, Aflibercept, and Ranibizumab. *Retina*. 2019;
27. Kiss S, Dugel PU, Khanani AM, Broder MS, Chang E, Sun GH, et al. Endophthalmitis rates among patients receiving intravitreal anti-VEGF injections: A USA claims analysis. *Clin Ophthalmol*. 2018;
28. VanderBeek BL, Bonaffini SG, Ma L. Association of compounded bevacizumab with postinjection endophthalmitis. *JAMA Ophthalmol*. 2015;
29. Khan P, Khan L, Mondal P. Cluster endophthalmitis following multiple intravitreal bevacizumab injections from a single use vial. *Indian J Ophthalmol*. 2016;
30. Sassalos TM, Paulus YM. Prefilled syringes for intravitreal drug delivery. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:695–700.



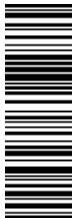
9.ANEXOS.

Anexo I. Tabla extracción de datos

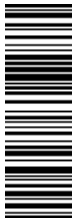
Referencia bibliográfica /Tipo de estudio	Intervención comparación/variables	Características muestra/tamaño	Resultados	Comentarios Adicionales
VanderBeek, et al. (2015) Estudio Cohorte. USA (24)	Tasa de Endoftalmitis tras IIV de Anti-VEGF (Ranibizumab, Bevacizumab, Aflibercept, Pegaptanib) vs. Esteroides	n=406.380 IIV Anti-VEGF: 387.714 y Esteroides: 18.666	IIV de Esteroides presentó una OR 6,92 veces mayor que la tasa de los Anti-VEGF	Naturaleza inmunosupresora de los esteroides y mayor calibre de la aguja parece elevar Riesgo Endoftalmitis
Storey et al. (2018) Estudio Cohorte. USA y Japón (21)	Tasa endoftalmitis tras IIV de Ranibizumab Precargado vs. Preparación convencional	n=243.754 IIV, Precargado: 78.407 Convencional: 165.347	Precargado= tendencia a disminución riesgo OR 0,19 en cultivo positivo Endoftalmitis	Desequilibrio tamaño muestra Coincide con Estudio en Francia (20)
Bavinger et al. (2019) Estudio Cohorte. USA (26)	Determinar si Anti-VEGF precargado en Farmacia reduce tasa de endoftalmitis tras IIV. Hipótesis: condiciones de esterilidad de jeringas cargadas en Farmacia podría indicar menor riesgo de endoftalmitis	n=1.095.305 IIV Becavizumab 706.725 Ranibizumab: 210.849 Aflibercept: 177.731	Becavizumab ofrece menor riesgo tras ser cargado en Farmacia frente a la carga en consultorio de los otros dos anti-VEGF	Aflibercept y Ranibizumab combinados mayor riesgo de Endoftalmitis que Becavizumab. Se apoya en otros estudios: Jeringa Precargada= 40% reducción tiempo preparación



Referencia bibliográfica /Tipo de estudio	Intervención comparación/variables	Características muestra/tamaño	Resultados	Comentarios Adicionales
Baudin et al. (2018) Estudio Cohorte. Francia (20)	Riesgo Endoftalmitis en IIV esteroides, Jeringas Precargadas de Ranibizumab y Jeringas no Precargadas de Ranibizumab y Aflibercept	n=1.811.977 IIV 92'7% Anti-VEGF 3'7% Corticoides: Triamcinolona y Dexametasona	Riesgo: -Corticoide 3 veces >Anti-VEGF -Ranibizumab Precargado<40% Endoftalmitis que Ranibizumab no precargado, y < 46% que Aflibercept	Punto fuerte: tamaño muestral Se identifica por primera vez Riesgo Relativo de preparación del fármaco.
Mishra et al. (2018) Estudio Cohorte. India (25)	Riesgo Endoftalmitis tras IIV de Bevacizumab, Ranibizumab y Triamcinolona en quirófano	n=20.556 IIV La composición para Bevacizumab se divide en: farmacia con control aséptico y sin control de farmacia	Riesgo Corticoide: 2,77>Anti-VEGF Riesgo Bevacizumab cargado en farmacia 0,050% Bevacizumab múltiples punciones del mismo vial 0,235%	Atribuye disminución del riesgo de Endoftalmitis a técnica aséptica durante la preparación y almacenamiento del fármaco
Kiss et al. (2018) Estudio Cohorte. USA (27)	Riesgo de Endoftalmitis tras IIV de anti-VEGF: Aflibercept, Bevacizumab y Ranibizumab	n= 818.558 % de Anti-VEGF: Aflibercept 16,6% Bevacizumab 24,6% Ranibizumab 48,8%	Tasa de Endoftalmitis más alta para Aflibercept =0'100% Bevacizumab=0'056% Ranibizumab=0'047%	Coincide con otros estudios en el mayor riesgo para Aflibercept. Puntos fuertes: tamaño muestral y no sesgos de selección de pacientes



Referencia bibliográfica /Tipo de estudio	Intervención comparación/variables	Características muestra/tamaño	Resultados	Comentarios Adicionales
VanderBeek et al. (2015) Estudio Cohorte. USA (28)	Probabilidad de Endoftalmitis tras IIV de Bevacizumab del mismo vial c de Farmacia vs. Ranibizumab vial un solo uso	n=383.810 Becavizumab 295.565 y Ranibizumab 87.245	Tasa Endoftalmitis para: -Becavizumab: 0,017% -Ranibizumab 0,025% No encuentran diferencias significativas	Posible efecto protector por cohorte desigual. Becavizumab, en su uso en USA, no aumenta riesgo Endoftalmitis
Khan et al. (2016) Estudio Cohorte. India (29)	Casos de Endoftalmitis en racimo tras IIV de Bevacizumab mismo vial.	Incidencia Endoftalmitis en 6 de 8 pacientes tras IIV del mismo vial.	Posible contaminación por preparación de las diferentes dosis a partir de un mismo vial	Becavizumab se suministra en volúmenes grandes, que deben ser divididos en dosis más pequeñas
Storey et al. (2020) Artículo de Revisión. USA (23)	Evaluar estrategias de prevención de Endoftalmitis tras IIV de agentes Anti-VEGF	*Uso de Povidona Iodada *Jeringas Precargadas *Uso de mascarillas *No contacto párpado	Jeringas precargadas reduce riesgo de contaminación y de infección al eliminar transferencia del fármaco del frasco a la jeringa	Coincide con estudios de Storey et al.(2015), Baudin et al. y Bavinger et al. que Jeringa Precargada puede reducir riesgo de Endoftalmitis.
Sassalot et al. (2019) Estudio Cualitativo. USA (30)	Analizar las ventajas de las Jeringas Precargadas de Ranibizumab	Pasos de la preparación convencional del fármaco frente a las ventajas de Jeringa Precargada	Reducción del tiempo, precisión de las dosis, disminución riesgo contaminación por manipulación, se traduce en disminución del riesgo de endoftalmitis	Considera un paso incremental el avance que representan las Jeringas Precargadas de los fármacos intravítreos



Anexo II. Tablas Critical Appraisal Skills Program en español (CASPe) Estudios de Cohorte

	Vanderbeek et. al. 2015	Storey et. al., 2018	Bavinger et. al. 2019	Baudin et. al., 2018
TEMA CLARAMENTE DEFINIDO	SI	SI	SI	SI
COHORTE ADECUADA	SI	SI	SI	SI
RESULTADO PRECISO	SI	SI	SI	SI
SE TUVIERON EN CUENTA FACTORES DISEÑO/ANALISIS	SI	NO	SI	SI
HUBO BUEN SEGUIMIENTO	SI	SI	SI	SI
RESULTADOS 0D/ IRR/RR	SI	SI	SI	SI
INTERVALO CONFIANZA>95%	SI	SI	SI	SI
SON CREIBLES LOS RESULTADOS	SI	SI	SI	SI
COINCIDEN CON OTROS ESTUDIOS	SI	SI	SI	SI
SON APLICABLES	SI	SI	SI	SI
CAMBIARON TU DECISIÓN CLÍNICA	SI	SI	SI	SI



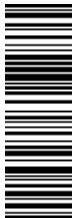
Anexo III: Tablas Critical Appraisal Skills Program en español (CASPe) Estudios de Cohorte

	Kiss et al, 2018	Khan et al, 2016	VanderBeek et al, (JAMA) 2015	Mishra et. al, 2018
TEMA CLARAMENTE DEFINIDO	SI	SI	SI	SI
COHORTE ADECUADA	SI	SI	SI	SI
RESULTADO PRECISO	SI	SI	SI	SI
SE TUVIERON EN CUENTA FACTORES DISEÑO/ANALISIS	SI	NO	SI	SI
HUBO BUEN SEGUIMIENTO	SI	SI	SI	SI
RESULTADOS 0D/ IRR/RR	SI	NO	SI	SI
INTERVALO CONFIANZA>95%	SI	NO	SI	SI
SON CREIBLES LOS RESULTADOS	SI	SI	SI	SI
COINCIDEN CON OTROS ESTUDIOS	SI	SI	NO	SI
SON APLICABLES	SI	SI	SI	SI
CAMBIARON TU DECISIÓN CLÍNICA	SI	SI	NO SE	SI



Anexo IV. Tablas Critical Appraisal Skills Program en español (CASPe) Estudio Cualitativo

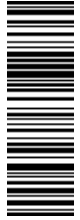
	Sassalos et. al, 2019
DEFINICION CLARA DE LOS OBJETIVOS	SI
ES APROPIADA LA METODOLOGÍA	SI
MÉTODO ES ADECUADO	NO SE
SELECCIÓN DE PARTICIPANTES /Y MÉTODO ADECUADA	NO SE
BUENA TÉCNICA DE RECOGIDA DE DATOS	NO SE
BUENA REFLEXIVIDAD	SI
IDONIEDAD DE LOS ASPECTOS ETICOS	SI
BUEN ANÁLISIS DE DATOS	SI
CLARA EXPOSICIÓN DE RESULTADOS	SI
SON APLICABLES LOS RESULTADOS	SI



Anexo V. Tabla Critical Appraisal Skills Program en español (CASPe) Artículo de Revisión

	Storey et. al., 2020
REVISION SOBRE TEMA BIEN DEFINIDO	SI
ARTÍCULOS ADECUADOS	SI
INCLUIDOS ESTUDIOS IMPORTANTES/PERTINENTES	SI
SE VALORÓ LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	SI
RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS MEZCLADOS PARA RESULTADO COMBINADO	SI
RESULTADO GLOBAL DE LA REVISIÓN	SI
PRECISIÓN DE RESULTADOS: IC	NO
LOS RESULTADOS SON APLICABLES EN TU MEDIO	SI
SE CONSIDERAN TODOS LOS RESULTADOS IMPORTANTES PARA LA DECISIÓN	SI
BENEFICIOS VERSUS PERJUICIOS/ COSTES	SI





El presente documento ha sido firmado en virtud de la Ley 59/2003 de 19 de Diciembre. El C.V.D. asignado es: 0172-B42E-DBCD*00A6-1234. Para cotejar el presente con su original electrónico acceda a la Oficina Virtual de la Universidad de Valladolid, y a través del servicio de Verificación de Firma introduzca el presente C.V.D. El documento resultante en su interfaz WEB deberá ser exactamente igual al presente. El/los firmante/s de este documento es/son: SILVIA BREA GARCIA a fecha: 14/06/2020 20:54:29

