



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

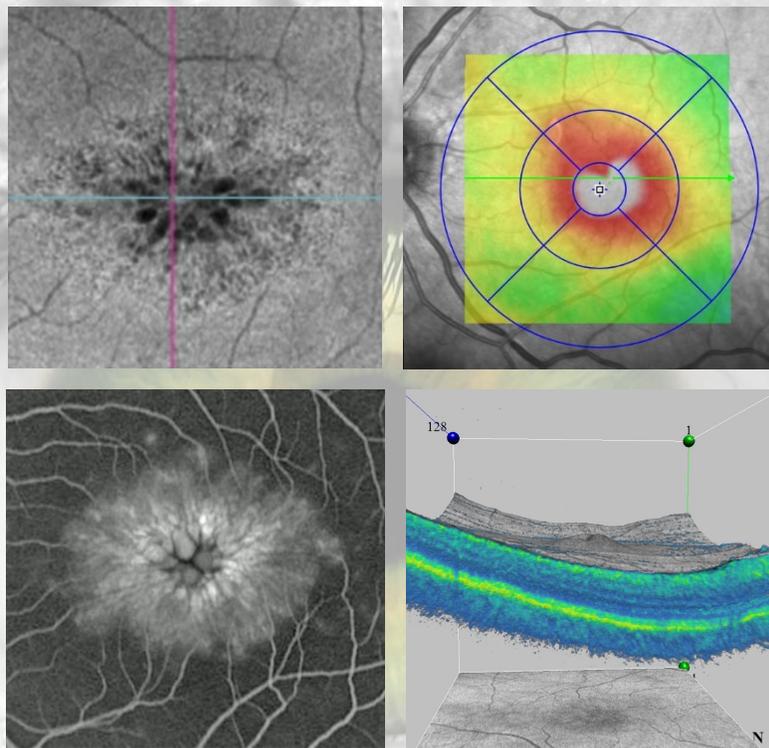
# TESIS DOCTORAL

Eficacia y seguridad de tres pautas basadas en tobramicina, dexametasona y diclofenaco para la prevención del edema macular pseudofáquico

Ensayo clínico aleatorizado

Andrés Javier Aqueveque Bull

Barcelona, 2022





**Eficacia y seguridad de tres pautas basadas en  
tobramicina, dexametasona y diclofenaco para  
la prevención del edema macular  
pseudofáquico. Ensayo clínico aleatorizado**

**Andrés Javier Aqueveque Bull**

Directora y Tutora

Dra. María Teresa Sellarés Fabrés

**UAB** **Universitat Autònoma  
de Barcelona**  
Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias  
Morfológicas  
Departamento de Cirugía

 **Parc Taulí  
Hospital Universitari**

©Andrés Javier Aqueveque Bull, 2022

Maquetación y Diseño

*“El éxito es la capacidad de ir de fracaso en fracaso sin  
perder el entusiasmo”*

Winston Churchill

*“No somos más que uno de la multitud, en ningún  
aspecto mejor que cualquier otro en ella”*

Adam Smith



## PRESENTACION Y AGRADECIMIENTOS

Llega la hora de cerrar uno de los capítulos más largos y desafiantes de mi carrera profesional. Han sido muchas horas, días, semanas, meses y años. Cuantos vuelos, países y ciudades sirvieron de inspiración para el desarrollo de este trabajo. Barcelona, Madrid, Bristol, Santiago de Chile, Concepción, Montreal, Toronto. Han sido años llenos de altibajos, llenos de mística. Un periodo de encuentro y de discusión personal, de análisis y de evolución. Un proceso lleno de enseñanza que guardaré en el recuerdo. Cada una de las palabras escritas en esta tesis, representan un capítulo más en mi inquieta vida.

Quisiera comenzar por agradecerle al destino. He tenido la suerte de que prácticamente siempre jugase a mi favor. Ello, sumado a la dosis permanente de esfuerzo y devoción para con mi trabajo, han confabulado para la génesis de este ensayo. Mas allá de las capacidades, creo que la perfecta colusión entre suerte y perseverancia, han permitido llegar a esta meta. En Japón existe un dicho muy famoso que refleja exactamente lo que siento, “tarde o temprano, la disciplina vencerá a la inteligencia”.

Estaré eternamente agradecido del servicio de oftalmología del Hospital Universitario Parc Taulí. La cuna de mi formación como especialista. Gracias a Tere

Ortiz, jefa de enfermería del servicio, por su inagotable buena voluntad y ganas de ayudar. Gracias a Nicole, Mireia y Mar por poder contar siempre con vosotras de manera desinteresada y auténtica. Muchas gracias a los doctores Manuel Medina y Carlos Cuesta. A los residentes Catalina Lozano y en especial a Nicolas Álamos, con quien pude contar incondicional e ininterrumpidamente durante todos los años del estudio.

Al centro quirúrgico ambulatorio del Hospital Parc Taulí, en especial a todas las instrumentistas y enfermeras. Muchas gracias por hacer esto posible. Mención honrosa para Neus Rodríguez, quien me ayudó a organizar cada uno de los quirófanos y a reprogramar todas las cirugías que, por algún u otro motivo, tenían que ser pospuestas.

A mi amigo personal y jefe de servicio, Josep Gracia. Gracias por creer siempre en mí. Por entender mi forma de ver la vida y la medicina. Por nunca cortarme las alas, sino por el contrario, llenarme de valor y fuerzas para seguir adelante. Gracias por enseñarme que después de varios NO, la respuesta siguiente es un SI. Confiar en mí de esa manera, ha permitido que yo mismo comience a creer en mi verdadero potencial. Gracias por hacerme sentir, desde el primer minuto, como en casa.

A mi mentor en Barcelona, mi gran amigo Dani Montané. Gracias por todo. Nunca podré agradecerte todo lo que me enseñaste en retina, a tu confianza depositada y a la amistad que cultivamos.

Al cirujano del estudio. El experto en cataratas, Pablo Gómez-Faíña. Gracias por estar disponible para este proyecto y sobre todo por adaptarte al protocolo y a los cambios en tu rutina. También a mi amigo y cirujano de segmento anterior, Ezequiel Siedi, con quien pude contar cada vez que lo necesité.

A la Dra. María Teresa Sellarés. Mi guía, quien parecía ser una tutora adusta, y que terminó siendo una de las personas más amables e inspiradoras que conocí a lo largo de mis años en Barcelona. Muchas gracias por toda esa enseñanza, llena de valores e integridad. Teresa, creo que ya te lo he dicho, como tú hay pocos médicos. Afortunados tus pacientes, tus compañeros de trabajo y tus alumnos.

Quisiera agradecer además a todo el servicio de farmacia del hospital y en especial a Irene López, por la preparación de la medicación y la custodia de los datos; a Joan Carles Oliva, por el soporte estadístico; y a la Dra. Olga Alvares, monitora del estudio.

A María Dolores Mosqueira. Una compañera de trabajo y amiga a quien le debo mucho. La persona que me abrió los brazos y confió en mi desde el primer momento.

A quien después de algunos años de trabajo, comencé a sentir como mi familia en Barcelona. A ti Dolores, muchas gracias por tu incondicional apoyo. Sabes lo mucho que te estimo y, a pesar de que ya sabes lo que pienso de ti, te lo vuelvo a repetir. Eres la mejor jefa y compañera de trabajo que he conocido, eres un modelo para seguir, como mujer y como persona. A ti nuevamente gracias, has ayudado mucho a cimentar este camino.

Muchas gracias a toda mi familia, a mis hermanos Osvaldo y María José. A mis abuelos Osvaldo y Sonia, que con sus 97 y 93 años respectivamente, siguen alumbrando mi camino. A mi madre Carmen Gloria, pero en especial un reconocimiento lleno de admiración a mi padre Osvaldo, el motor de mi familia. Quien día y noche dejó todo por nosotros. De quien aprendí que nada es imposible y que todo se logra con esfuerzo y perseverancia. Querido viejo, no sabes lo que te admiro. Me va a faltar vida para demostrártelo. Gracias por enseñarme que estando arriba o abajo, siempre hay que ser el mismo buen ser humano, empático, bondadoso y generoso. Gracias por estar siempre a mi lado y gracias por llenar de valores y convicciones mi caja de herramientas.

Para terminar, a ti. A la persona por quien despierto cada día, a mi compañera de vida Dominique. Gracias por tu entrega y por tu amor incondicional. Ambos

sabemos que sin ti nada de esto hubiese sido posible. Gracias por acompañarme a recorrer el mundo, por estar dispuesta a todo por mí y por llenar de vida mi vida. Gracias por **SER** y **ESTAR** siempre, y por soportar tanto tiempo lejos de nuestra tierra. Nada sería igual sin ti.

## INDICE DE ABREVIATURAS

EM: Edema macular

EMP: Edema macular pseudofáquico

AAs: Acontecimientos adversos

OCT: Optical coherence tomography (tomografía de coherencia óptica)

AGF: Angiografía fluoresceínica

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

PIO: Presión intraocular

EPR/RPE: Epitelio pigmentario de la retina

RNS: Retina neurosensorial

BHR: Barrera hematoretiniana

MLI/ILM: Membrana limitante interna

MLE: Membrana limitante externa

VEGF: vascular endothelial growth factor (factor de crecimiento endotelial vascular)

AINE: Antinflamatorio no esteroideal

IS/OS: Segmentos internos/externos de los fotorreceptores

TVM: Tracción vitreomacular



# Índice

<b>1</b>	<b>Introducción</b>	<b>22</b>
1.1	Edema macular pseudofáquico	23
1.1.1	Antecedentes históricos	23
1.1.2	Definición	27
1.1.3	Epidemiología	29
1.1.4	Aspectos económicos	30
1.1.5	Fisiopatología	31
1.1.6	Factores de riesgo	35
1.1.7	Sintomatología	37
1.1.8	Diagnóstico	38
	1.1.8.1 Exploración funduscópica	38
	1.1.8.2 Angiografía fluoresceínica	39
	1.1.8.3 Tomografía de coherencia óptica	42
1.2	Prevención del edema macular pseudofáquico	44
1.2.1	Prevención prequirúrgica	44
1.2.2	Prevención postquirúrgica	46
1.3	Tratamiento del edema macular pseudofáquico	47
1.3.1	Tratamiento médico	47
	1.3.1.1 Tratamiento tópico	47
	1.3.1.2 Tratamiento periocular o intravítreo	48
1.3.2	Tratamiento quirúrgico	49
1.3.3	Otros	50
<b>2</b>	<b>Antecedentes y Justificación</b>	<b>51</b>
<b>3</b>	<b>Hipótesis y Objetivos</b>	<b>54</b>
3.1	Hipótesis	55
3.1.1	Hipótesis nula H0	55
3.1.2	Hipótesis alternativa H1	55
3.2	Objetivos	56
3.2.1	Objetivo primario	56
3.2.2	Objetivos secundarios	56

<b>4</b>	<b>Diseño del estudio</b>	<b>57</b>
4.1	Diseño general del estudio	58
4.2	Variable principal	59
4.3	Variables secundarias	60
4.4	Evaluaciones y desarrollo del estudio	61
4.5	Parámetros de medida y medidas para minimizar el sesgo	66
4.5.1	Asignación al azar	66
4.5.2	Ciego del estudio	67
<b>5</b>	<b>Población en estudio</b>	<b>69</b>
5.1	Participantes	70
5.2	Población por intención de tratar y población por protocolo	71
5.3	Criterios de inclusión	72
5.4	Criterios de exclusión	73
5.5	Criterios de retirada del estudio	75
5.5.1	Retirada de la intervención prevista en el protocolo	75
<b>6</b>	<b>Tratamientos en investigación</b>	<b>76</b>
6.1	Descripción de los tratamientos	77
6.2	Dosificación y administración	78
6.2.1	Almacenamiento y dispensación de los productos en investigación	78
6.2.2	Preparación y administración de los productos en investigación	78
6.2.3	Trazabilidad de la medicación	80
6.3	Duración prevista del tratamiento de los sujetos	80
6.4	Evaluación del cumplimiento	80
<b>7</b>	<b>Análisis estadístico</b>	<b>81</b>
7.1	Descripción de los métodos estadísticos	82
7.2	Tamaño de la muestra	84
7.3	Nivel de significación	84

<b>8</b>	<b>Acontecimientos adversos</b>	<b>85</b>
8.1	Acontecimientos adversos	86
8.2	Registro de los acontecimientos adversos	88
8.2.1	Intensidad de los AAs	88
8.2.2	Valoración de causalidad	89
8.2.3	Otras variables de los AAs	90
8.3	Acontecimientos adversos graves	92
8.4	Acontecimientos adversos inesperado	93
8.5	Tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos	93
8.5.1	Retirada con motivo de acontecimientos adversos	94
8.5.2	Comunicación de efectos adversos graves y reacciones adversas graves	94
<b>9</b>	<b>Control de calidad y Garantía de calidad</b>	<b>96</b>
9.1	Control de calidad	97
9.2	Acceso directo a los datos / documentos fuente	97
<b>10</b>	<b>Aspectos éticos</b>	<b>98</b>
10.1	Conducción ética del estudio	99
10.2	Autorizaciones	99
10.3	Consentimiento informado	100
<b>11</b>	<b>Gestión de datos y mantenimiento de registros</b>	<b>101</b>
11.1	Cuadernos de recogida de datos	102
11.2	Base de datos del estudio	103
11.3	Confidencialidad de los datos	103
11.4	Seguro	104

<b>12 Resultados</b>	<b>105</b>
12.1 Análisis de flujo de pacientes	106
12.1.1 General	107
12.1.2 Periodo de seguimiento	109
12.2 Análisis descriptivo de la muestra	110
12.2.1 De variables clínico-demográficas	110
12.2.1.1 Edad	110
12.2.1.2 Sexo	111
12.2.1.3 Lateralidad	112
12.2.1.4 Características de la catarata	113
12.2.2 Edema macular pseudofáquico	114
12.2.3 De grosor macular central	119
12.2.3.1 General	119
12.2.3.2 Entre grupos	124
12.2.3.3 Análisis de incremento	129
12.2.4 De agudeza visual	134
12.2.4.1 General	134
12.2.4.2 Entre grupos	138
12.2.5 De presión intraocular	143
12.2.5.1 General	143
12.2.5.2 Entre grupos	147
12.2.5.3 Análisis de incremento	152
12.2.6 De inflamación	158
12.3 Acontecimientos adversos	164
12.4 Resultados adicionales	166
<b>13 Discusión</b>	<b>168</b>
13.1 De los materiales y método empleados	169
13.1.1 Diseño del estudio	169
13.1.2 Población en estudio	170
13.1.3 Tratamientos en investigación	171
13.1.4 Recolección de datos y mediciones	175
13.1.5 Análisis estadístico	177
13.2 De variables clínico-demográficas	179
13.2.1 Edad	179
13.2.2 Sexo	179
13.2.3 Lateralidad	179

13.2.4	Características de la catarata	180
13.2.5	Cumplimiento del tratamiento	180
13.3	De la variable principal: Edema macular pseudofáquico	182
13.4	De las variables secundarias	184
13.4.1	grosor macular central	184
13.4.1.1	General y entre grupos	184
13.4.1.2	Análisis de incrementos	186
13.4.2	De agudeza visual	188
13.4.3	De presión intraocular	190
13.4.3.1	General y entre grupos	190
13.4.3.2	Análisis de incremento	192
13.4.4	De inflamación	194
13.5	Limitaciones del estudio	196
13.6	Aportaciones del estudio	198
<b>14</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>200</b>
<b>15</b>	<b>Trabajos futuros</b>	<b>203</b>
<b>16</b>	<b>Conflictos de interés</b>	<b>206</b>
<b>17</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>208</b>
<b>18</b>	<b>Anexo</b>	<b>224</b>
I.	Cuaderno de recogida de datos	225
II.	Dictamen del comité de ética del Hospital Universitari Parc Taulí	231
III.	Resolución de la agencia española de medicamentos	232
IV.	Hoja de información y consentimiento informado	234



# 1 Introducción

- 1.1 Edema macular pseudofáquico
  - 1.1.1 Antecedentes históricos
  - 1.1.2 Definición
  - 1.1.3 Epidemiología
  - 1.1.4 Aspectos económicos
  - 1.1.5 Fisiopatología
  - 1.1.6 Factores de riesgo
  - 1.1.7 Sintomatología
  - 1.1.8 Diagnóstico
    - 1.1.8.1 Exploración funduscópica
    - 1.1.8.2 Angiografía fluoresceínica
    - 1.1.8.3 Tomografía de coherencia óptica
- 1.2 Prevención del edema macular pseudofáquico
  - 1.2.1 Prevención prequirúrgica
  - 1.2.2 Prevención postquirúrgica
- 1.3 Tratamiento del edema macular pseudofáquico
  - 1.3.1 Tratamiento médico
    - 1.3.1.1 Tratamiento tópico
    - 1.3.1.2 Tratamiento periocular o intravítreo
  - 1.3.2 Tratamiento quirúrgico
  - 1.3.3 Otros

## 1.1 Edema macular pseudofáquico

### 1.1.1 Antecedentes históricos

Han pasado casi 70 años desde la primera publicación de un síndrome vítreo, desconocido hasta la fecha, que presentaba unas características específicas y que años más tarde pasaría a reconocerse como una entidad propia, el edema macular posterior a la cirugía de cataratas (1). Es así como Rodman Irvine, después de revisar más de 1200 casos de pacientes operados en su gran mayoría de extracción de cristalino mediante técnica intracapsular, describe este síndrome vítreo retiniano que aparece no antes de dos a seis semanas posterior a la intervención, en la que se produce una disminución parcial de la visión del paciente. Irvine relaciona la protrusión y posterior rotura del gel vítreo, como consecuencia a una apertura a nivel de la fosa patelar (Figura 1) (lugar en el que la hialoides anterior está firmemente adherida al lente), con una subsecuente alteración macular autolimitada.

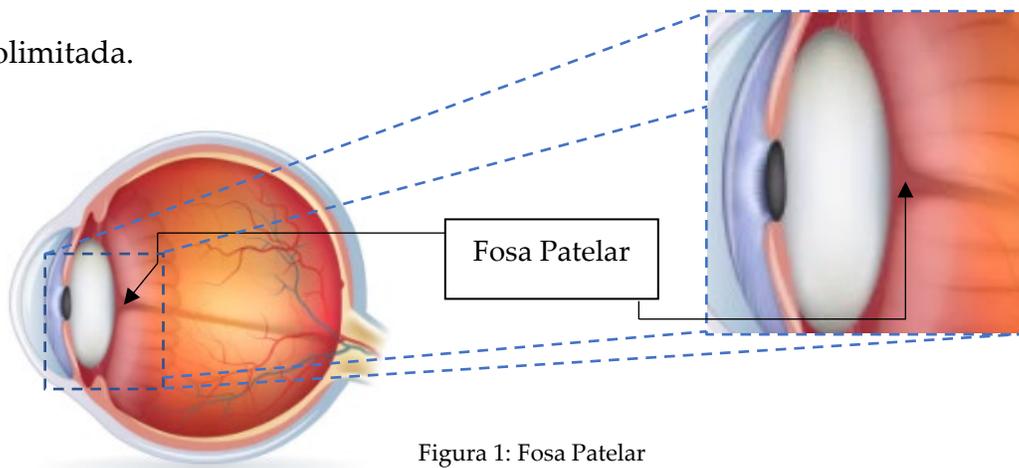


Figura 1: Fosa Patelar

Trece años más tarde, en 1966, Gass y Norton publican un escrito en el que, luego de estudiar a 44 pacientes mediante fundoscopia y AGF, logran demostrar la presencia de un exudado seroso con un patrón clínicamente característico como el causante de dicho síndrome de edema macular quístico y peripapilar autolimitado, posterior a la cirugía de catarata, en el que generalmente se observaban células a nivel del vítreo posterior (2). Entre sus conclusiones más relevantes, postularon que la inflamación pareciera jugar un rol primordial en la génesis de dicha condición. La imagen característica de la AGF descrita, mostraba un patrón de tinción de los capilares de la retina en el área macular en un patrón circular irregular con progresión tanto central como periférica; y que a medida que este tinte llena los espacios cistoides centralmente, una imagen de estrella oscura característica y diagnóstica se forma sobre el fondo de la tinción (Figura 2).

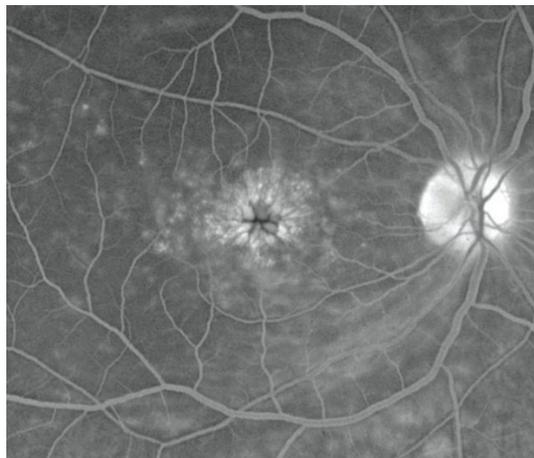


Figura 2: AGF que muestra una hiperfluorescencia macular por fuga y acumulación de fluoresceína

\* Imagen cortesía de Retina Rocks, [www.retinarocks.org](http://www.retinarocks.org)

Con el objetivo de compartir sus observaciones recopiladas a lo largo de los años, Irvine publica en el año 1966, una actualización y revisión del tema, en el que vuelve a recalcar la gran incidencia de EMP, a pesar de los grandes avances y de la actualización en la técnica quirúrgica de extracapsular a facoemulsificación, y la importancia del diagnóstico y tratamiento para el oftalmólogo. Postula además una serie de hipótesis causales entre las que destaca principalmente la traccional y la inflamatoria, y opciones terapéuticas tanto para su manejo como para la profilaxis, donde los AINEs y ciertos acontecimientos durante cirugía, jugaban un rol fundamental (3).

Con el correr de los años, la aparición de nuevas tecnologías como la tomografía de coherencia óptica (OCT), ha permitido optimizar la adquisición de imágenes de mejor resolución del tejido ocular, y específicamente de área macular (4, 5) a través de una tecnología no invasiva y fácil de reproducir. A principios de los 90' (6, 7) mediante un sistema de escaneo limitado a 400 scanners axiales (A-scan)/segundo, las máquinas de OCT fueron ganando terreno rápidamente en el área clínica de la oftalmología al permitir realizar cortes histológicos in vivo principalmente de la córnea (8) como de la retina, como otros tejidos oculares.

En el año 1995, Puliafito et al (4) publican su trabajo en el que introducen a la OCT como una nueva técnica útil y efectiva para monitorear objetivamente el espesor de la retina en pacientes con edema macular (Figura 3).

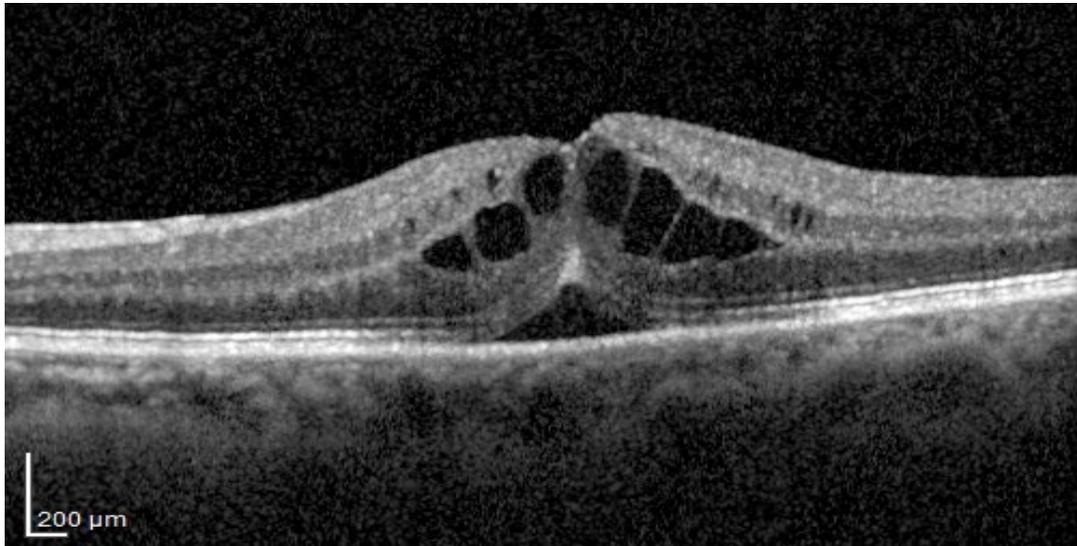


Figura 3: OCT que muestra un edema macular quístico

En la actualidad, la masificación de esta tecnología ha permitido llegar a velocidades de adquisición de imagen en clínica de 27.000 A-scans/s con resoluciones de 5 a 6  $\mu\text{m}$  y de 312.500 y 249.000 A-scans/s en modelos experimentales de OCT de dominio espectral (9) y swept source (10) respectivamente. Con ello, la OCT ha pasado a tomar un rol protagónico y determinante en el diagnóstico y seguimiento del edema macular (11, 12) a expensas de la AGF, una prueba más costosa, invasiva y no exenta de complicaciones (13, 14, 15, 16, 17).

### 1.1.2 Definiciones

- Edema macular: Engrosamiento retiniano del área mácula debido a una alteración de la barrera hemato-retiniana normal, que conlleva a fuga por parte de los capilares retinianos perifoveales y posterior acumulación de líquido dentro de los espacios intracelulares de la retina, principalmente en la capa plexiforme externa y la capa nuclear interna (18, 19) (Figura 4).

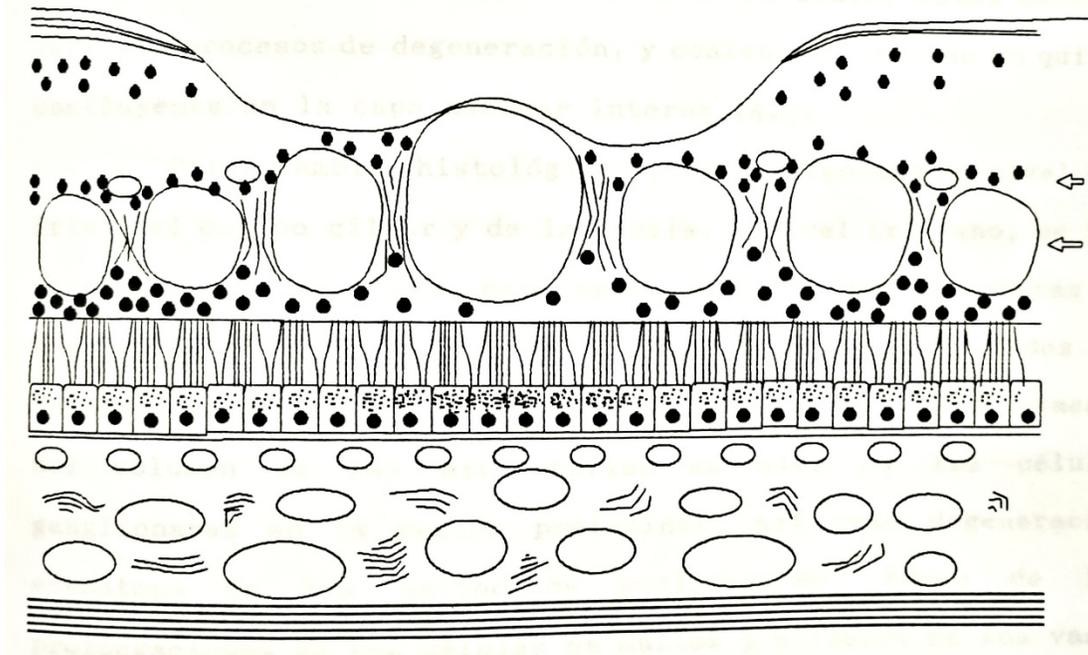


Figura 4. Representación de un corte histológico que muestra la acumulación de líquido intraretiniano en la capa plexiforme externa, extendiéndose a la capa nuclear interna (flechas)

\* Imagen cortesía de la Dra. María Teresa Sellarés del servicio de oftalmología del Hospital Parc Taulí de Sabadell, España

- Edema macular pseudofáquico: Edema macular secundario a cirugía de catarata.
- Edema macular pseudofáquico angiográfico: Edema macular pseudofáquico demostrado mediante fuga de contraste, extravasación o leakage visto por AGF (Figura 2).
- Edema macular pseudofáquico clínico: Edema macular pseudofáquico sintomático, es decir que se acompañe de disminución visual y/o metamorfopsia.
- Edema macular pseudofáquico subclínico: Edema macular pseudofáquico asintomático, pero visible en la exploración o mediante pruebas como la OCT y/o la AGF.
- Edema macular pseudofáquico agudo: Edema macular pseudofáquico que ocurre dentro de los primeros 4-6 meses posterior a la cirugía de cataratas (20, 21, 22).
- Edema macular pseudofáquico crónico: Edema macular pseudofáquico que ocurre después de los primeros cuatro a seis meses posteriores a la cirugía de cataratas (23).

### 1.1.3 Epidemiología

En sus inicios, mediante la extracción intracapsular del cristalino, una técnica sumamente invasiva, la incidencia del edema macular posterior a la cirugía de cataratas figuraba en distintos reportes cercano al 60%; y de hasta un 30% mediante extracción extracapsular (24), trabajos en los que se evidenciaba una alta tasa de pérdida vítrea hacia la cámara anterior.

Con el pasar de los años, y con el advenimiento de nuevas técnicas de cirugía de catarata mediante facoemulsificación y posteriormente, gracias a la actualización de nuevas técnicas microinsicionales, estos porcentajes han disminuido considerablemente. Vale la pena hacer una distinción entre dos entidades ya descritas previamente: el EMP clínico y el subclínico. En el caso del primero, la incidencia varía entre un 0.1% y un 2.35% (25, 26); y en el caso del segundo, la incidencia de EMP subclínico varía entre un 4% (27) y un 41% (28, 29) medido por OCT, llegando hasta un 60% medido por AGF (29), según diversos estudios.

#### 1.1.4 Aspectos económicos

El coste del tratamiento de pacientes operados de cataratas puede variar significativamente si se considera la adición de cualquier complicación durante o posterior a la cirugía (30). Estudios publicados reportan costes que aumentarían desde un 47% (31) hasta un 85% (32). Casi el doble, en pacientes afectados por edema macular pseudofáquico en comparación a postoperatorios exentos de complicaciones, concluyendo que la adición de estrategias o terapias destinadas a reducir el riesgo de desarrollar edema macular tendría un favorable impacto en los costes sanitarios de la cirugía de cataratas (32).

### 1.1.5 Fisiopatología

Existen varios factores etiológicos para el desarrollo del EMP que se explicarán en el presente apartado. A lo largo del tiempo, y luego de analizar múltiples vías etiopatogénicas se ha logrado comprobar el origen multifactorial de esta patología, sin embargo, y a pesar de los más de 70 años de investigación en este tema, las verdaderas causas aún están por dilucidarse.

Mientras que en los primeros trabajos se mencionaba un posible síndrome vítreo como posible etiología (1, 2, 3), con el correr del tiempo se ha podido establecer como evento causal fundamental una alteración en la permeabilidad de la barrera hemato-retiniana ocular (30, 33), secundaria a una respuesta inflamatoria exacerbada posterior a la cirugía (34). No obstante, se plantean una serie de otros factores relacionados tales como el trauma iridiano durante la cirugía, la rotura de la cápsula posterior, la realización de una capsulotomía postoperatoria precoz, el fototrauma quirúrgico y la hipotonía ocular relativa, entre otros (21).

En un escenario proinflamatorio durante el período perioperatorio, la consecuente rotura de la BHR (similar a la barrera hematoencefálica) lleva a una desregularización en el paso de iones, proteínas y flujo de agua desde y hacia la retina. En la retina, existen dos BHR, que actúan como barreras físicas y químicas

para regular el paso de células inmunológicas y prevenir la entrada de toxinas nocivas: una barrera interna, compuesta de células endoteliales no fenestradas, uniones tipo tight junction, pericitos (con un ratio pericitos/células endoteliales mucho más elevado que en otros tejidos) y células gliales; y una barrera externa que separa la RNS de la coriocapilar, formada por tight junction entre células del epitelio pigmentario de la retina y la MLE.

En una retina inflamada y/o isquémica, existe por un lado un aumento en la migración de células inmunes, y por otro lado un aumento del VEGF y del factor de crecimiento hepático que llevarían a un daño de las ocludinas, proteínas fundamentales en la estabilidad de estas uniones tipo tight junction de ambas barreras, y también de los pericitos (36). En ojos sanos, la BHR separa correctamente los compartimientos intra y extravascular. Pero en ciertas situaciones, la combinación entre una respuesta inflamatoria exacerbada y la inestabilidad intermembrana conduce a un proceso de leucoestasis (37).

El reclutamiento y posterior acumulación de leucocitos a lo largo del endotelio capilar lleva a la activación del tejido celular circundante (células endoteliales, microglía y leucocitos perivasculares), liberando grandes cantidades de moléculas proinflamatorias varias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico tales

como prostaglandinas, leucotrienos, proteína quinasa C, óxido nítrico; y citoquinas entre las que se destacan principalmente TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, MCP-1 e ICAM-1 (36, 37).

Dichas citoquinas exacerbaban la adhesión entre endotelio-leucocito que conlleva al daño y obstrucción microvascular con la consecuente extravasación de líquido al espacio intercelular retiniano. A su vez, esta misma respuesta inflamatoria acentuada lleva a un desorden metabólico que afecta directamente a la bomba del EPR, célula clave en el mantenimiento del equilibrio osmótico de la retina. Todo este proceso lleva a un aumento en la permeabilidad de los capilares perifoveales, resultando en la acumulación de líquido seroso intraretiniano (33, 34, 35). Dicho edema ocurriría inicialmente en las capas plexiforme externa y nuclear interna a nivel del complejo perivascular foveal (Figura 4), llegando a ocupar todas las capas de la retina y el espacio subretiniano en etapas más avanzadas (19).

En cuanto a la tracción vítrea, inicialmente Irvine, Gass y Norton (1, 2 y 3), y luego posteriores revisiones a lo largo de los años han logrado relacionar a que la tracción mecánica del vítreo llevaría a un cambio en las fuerzas internas intraoculares, especialmente en pacientes con desprendimiento de vítreo incompleto, que podrían llevar a tracción vitreomacular (TVM) con la consecuente formación de espacios

quísticos intraretinianos en el área foveal (23) (Figura 5). En dicho caso, la ausencia de *leakage* en la AGF (38) y la resolución después de una vitrectomía serían las dos principales diferencias entre el EMP de causa inflamatoria y la traccional (39).

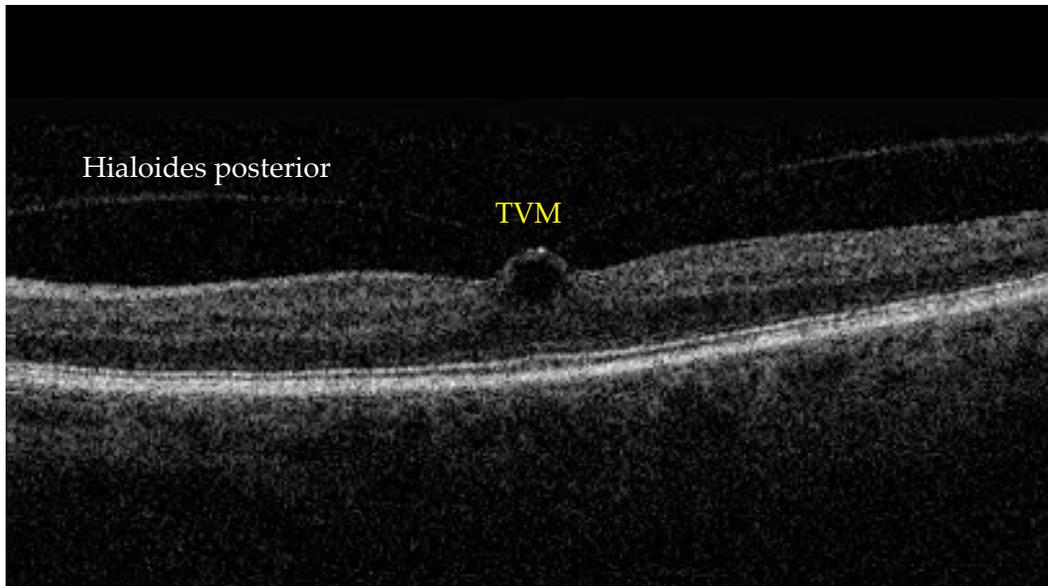


FIGURA 5: OCT que muestra a la hialoides posterior firmemente adherida a la fovea, desarrollando una tracción vitreomacular y la subsecuente formación de quistes

### 1.1.6 Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo asociados al EMP se reconocen un sinnúmero de condiciones que, a efectos prácticos, los dividiremos en factores preoperatorios, factores intraoperatorios y factores postoperatorios. En el presente capítulo abordaremos los más importantes.

#### I Factores preoperatorios

- i) Extraoculares: Diabetes mellitus (28, 40), edades extremas (niños y ancianos) (41), hipertensión arterial (42)
- ii) Intraoculares: Síndromes uveíticos (40), retinopatía diabética, oclusión de vena retiniana (22), membrana epiretiniana macular (22), cirugía previa de desprendimiento de retina (40), uso tópico de prostaglandinas y/o timolol\* (22, 41, 43).

II Factores intraoperatorios: Trauma o manipulación iridiana, rotura de cápsula posterior con o sin pérdida vítrea (40, 42), cirugía intra o extracapsular (45, 46)

III Factores postoperatorios: Retención de fragmentos cristalinos (47), implante de lente iridiano o de cámara anterior (42), dislocación de lente intraocular (42).

Otras condiciones menos comunes: Síndrome de Favre-Goldmann, tumores coroideos, retinosis pigmentosa, queratopatía penetrante previa, niños con enfermedades hereditarias oculares al nacimiento, fundus flavimaculatus, atrofia coroidea en anillo (42).

\* Si bien existe bastante evidencia entre la relación de medicación tópica antiglaucomatosa como el timolol y las prostaglandinas, y el riesgo de desarrollar EMP, existen otros trabajos que contradicen esta aseveración (40, 44).

### 1.1.7 Sintomatología

Como ya se mencionó previamente, la gran mayoría de los EMP son subclínicos, por lo que no revierten mayor sintomatología para el paciente. Por otra parte, los pacientes afectados de EMQ clínicamente significativo debutan generalmente con visión borrosa como síntoma principal. Lo llamativo de esta condición es que el pico se alcanza entre las cuatro a seis semanas, por lo que un síntoma frecuente es la disminución de la agudeza visual después de un período de buena visión postoperatoria. Otro síntoma frecuente, pero difícil de evaluar, es la pérdida en la sensibilidad al contraste. También se ha descrito la presencia de micropsia, metamorfopsia, escotoma central positivo y fotofobia (21).

## 1.1.8 Diagnóstico

### 1.1.8.1 Exploración funduscópica

En la biomicroscopia, se puede apreciar una pérdida de la depresión foveal y/o del reflejo de la luz foveal. En cuadros más floridos se puede observar los quistes intraretinianos perifoveales (**Figura 6**). En casos más avanzados, edema de disco, agujeros lamelares y/o hemorragias en astilla.

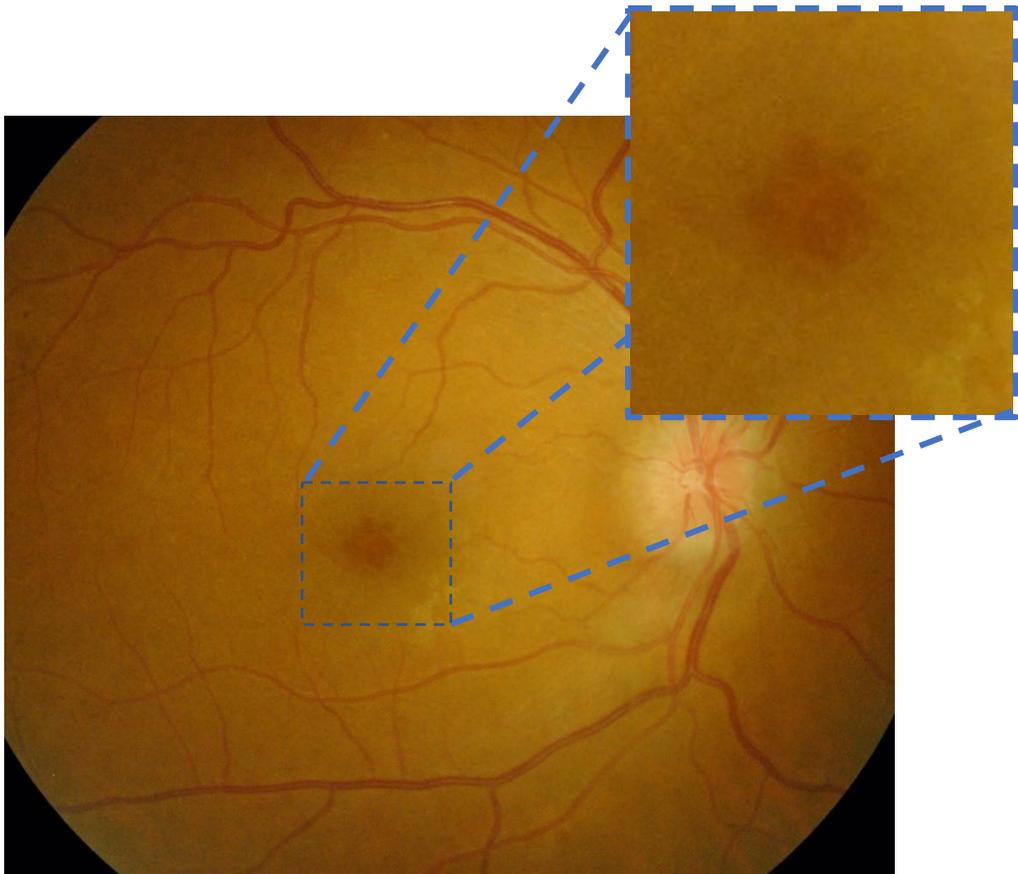


Figura 6: Retinografía de un paciente afectado de EMQ

\* Imagen cortesía de Retina Rocks, [www.retinarocks.org](http://www.retinarocks.org)

### 1.1.8.2 Angiografía fluoresceínica

A la fecha, la AGF retiniana continúa siendo el Gold-standard para el diagnóstico de EMP (42), considerándose indispensable especialmente en casos en que la situación clínica es incierta. En fases iniciales, se observa signos de dilatación y fuga en relación con pequeños capilares en el área perifoveal (48). Luego, en fases más posteriores, la acumulación del líquido inflamatorio en la capa plexiforme externa da como resultado el clásico patrón petaloide perifoveal (Figura 2). En ocasiones, en etapas más tardías se puede observar una tinción del nervio óptico (44). En casos muy graves, grandes espacios cistoides en forma de panal se pueden apreciar desde la fóvea, hacia el exterior de la región perifoveal (49).

Por otra parte, existen variaciones a la técnica clásica de AGF, utilizando ya sea el contraste por vía oral, en tomas de imagen a los 30, 45 y 60 minutos después de la administración de la fluoresceína (50, 51), y también la observación de la respuesta vascular iridiana al contraste. Su importancia radica principalmente en que la fuga a este nivel es generalmente el primer y el último signo observados en la angiografía en muchos síndromes inflamatorios intraoculares (52) (Figura 7).

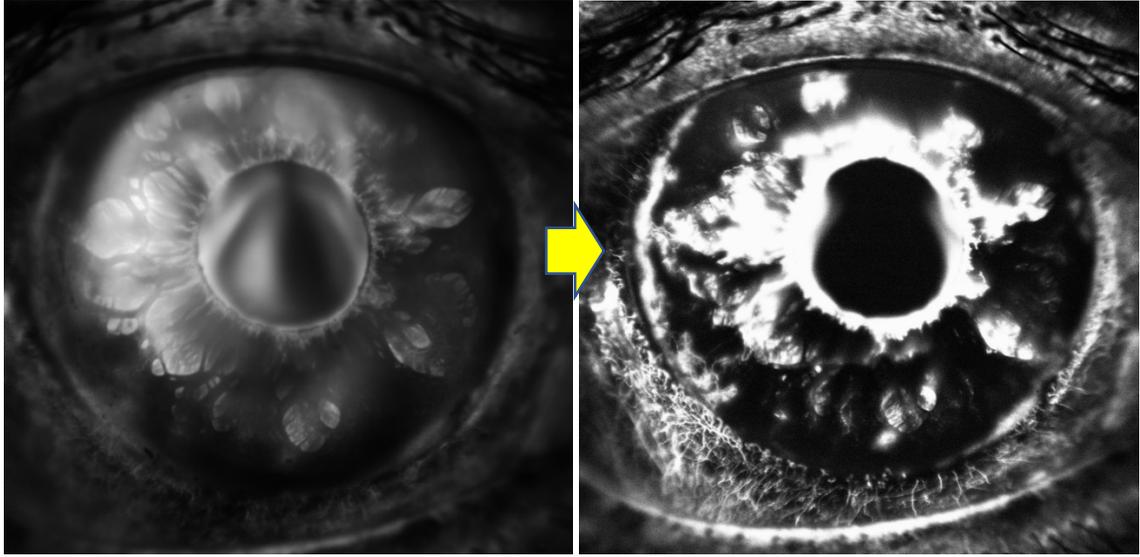


Figura 7: Secuencia de AGF de iris en tiempos iniciales y más tardíos

\* Imagen cortesía del servicio de oftalmología del Hôpital Maisonneuve-Rosemont / Universidad de Montreal, Canadá.

Clasificación angiográfica (Figura 8) (53)

A: Edema foveal que no alcanza el área perifoveal.

B: Edema perifoveal mínimo.

C: Edema perifoveal moderado.

D: Edema perifoveal severo.

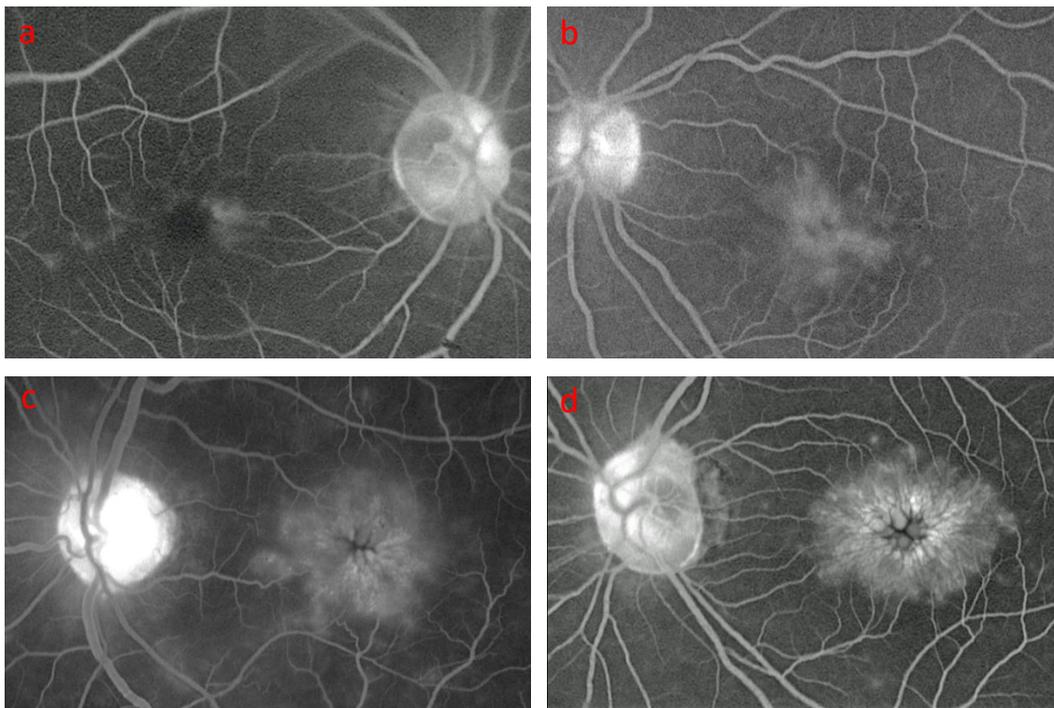


Figura 8: Diferentes fases de edema macular. a. Grado A, b. Grado B, c. Grado C, d. Grado D

\* Imágenes cortesía de Retina Rocks, [www.retinarocks.org](http://www.retinarocks.org)

Vale la pena destacar que la disminución de la agudeza visual no se correlaciona con la extensión de la fuga y, por lo tanto, esta tiene poca implicancia clínica (54).

### 1.1.8.3 Tomografía de coherencia óptica

A pesar de que el la AGF sigue siendo considerada como el Gold-standard para el diagnóstico del EMP, la OCT ha pasado a ser la prueba por excelencia para su diagnóstico (55, 56). Existen varios factores para así considerarlo entre los que se destacan su versatilidad, reproducibilidad, accesibilidad, baja dependencia en el operador y fundamentalmente el hecho de ser, a diferencia de la AGF, una prueba no invasiva y mucho más rápida (57). Con una correlación casi exacta, la OCT permite observar el líquido in situ en forma de espacios quísticos hiporefectivos en las distintas capas de la retina macular y del espacio submacular (Figura 3), pérdida de la depresión foveal y engrosamiento de la retina medido en el mapa de grosores. A su vez, otra de las ventajas de la OCT es que permite tener una medición objetiva del engrosamiento macular y que este aumento en grosor si se correlaciona con la visión a diferencia de la fuga medida mediante AGF (42).

En caso de edemas crónicos, la OCT permite ver con gran exactitud la integridad de las capas internas, para descartar la presencia de complicaciones tales como pseudoagujeros o agujeros lamelares. En especial, la integridad de las capas externas, estructuras fundamentales en el proceso fisiológico de la visión. De hecho, al visualizar las capas: plexiforme externa, nuclear externa, membrana limitante

externa, IS/OS de los fotorreceptores y segmentos externos de los fotorreceptores, la OCT permite una buena correlación anatómico visual (57, 58).

## 1.2 Prevención del edema macular pseudofáquico

### 1.2.1 Prevención prequirúrgica

Como regla general, la realización de profilaxis para pacientes sin antecedentes mórbidos estaría recomendada (59). Por el contrario, pacientes con factores de riesgo como los ya descritos previamente, se beneficiarían de un tratamiento previo a la cirugía de cataratas.

En el caso de pacientes diabéticos, el uso de ambos medicamentos durante el postoperatorio sería suficiente para su manejo, pero en caso de pacientes afectados de edema macular diabético previo a la cirugía, una serie de combinaciones se han descrito. En un paciente afectado de EMD, la cirugía de cataratas debiese ser realizada una vez resuelto el edema, ya sea mediante el uso de medicamentos A-VEGF, corticoides tópicos y/o la combinación de ambos, ya que la cirugía per se considera una noxa.

Existen además varios protocolos para pacientes afectados de uveítis. En el ensayo MUST, uno de los estudios más relevantes en este tema (60), los pacientes con panuveítis intermedia, posterior y no infecciosa que se sometieron a cirugía de cataratas, tuvieron una mayor incidencia de inflamación posoperatoria y EMP, a pesar de experimentar una mejoría importante en la agudeza visual. Es por ello por

lo que numerosas publicaciones han demostrado que, además del uso de esteroides a dosis plenas de 1mg/kg/día durante los siete días previos a la cirugía, mantener la inflamación ocular en estado quiescente por al menos tres meses previos a la cirugía, reduciría considerablemente los riesgos de desarrollar edema macular pseudofáquico (61).

### 1.2.2 Prevención postquirúrgica

Debido a que la incidencia de EMP clínico es baja y que en la mayoría de los casos su resolución es generalmente espontánea, existe un consenso bastante universal de que, en pacientes sin factores de riesgo, la profilaxis postoperatoria de EMP combinando una AINE a un esteroide, sería innecesaria (59). En la actualidad, el uso de corticoides tópicos posterior a la cirugía de cataratas está bastante consensuado, principalmente con el objetivo de reducir la respuesta inflamatoria inicial postoperatoria.

En la misma línea, tanto las guías del National Institute of Health and Care Excellence del Reino Unido (NICE), como las pautas de la American Academy of Ophthalmology (AAO) de los Estados Unidos y de la European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) en Europa recomiendan la adición de un AINE a un corticoesteroide sólo en caso de pacientes con riesgo elevado de desarrollar EMP.

Basados en la evidencia actual, la combinación de esteroides y AINE en el período perioperatorio aportaría beneficios en la agudeza visual durante las doce primeras semanas posteriores a la cirugía. Sin embargo, este efecto desaparecería posterior a este período.

### 1.3 Tratamiento del edema macular pseudofáquico

#### 1.3.1 Tratamiento médico

##### 1.3.1.1 Tratamiento tópico

En la actualidad existen dos familias de medicamentos tópicos para el tratamiento del EMP: los AINES, inhibidores de la ciclooxigenasa (62) y los corticosteroides, inhibidores de la fosfolipasa A2 (63). Ambos medicamentos anulan la producción de prostaglandinas y leucotrienos, moléculas fundamentales en el desarrollo de EMP.

En la Tabla 1 se resume los fármacos más importantes de estos grupos.

Medicamento	Familia	Tipo de droga
Diclofenaco sódico	AINE	Derivado fenilacético
Nepafenaco	AINE	Prodroga de amfenaco. Inhibe COX 1 y 2
Bromafenaco	AINE	Prodroga de amfenaco. Inhibe COX 1 y 2
Ketorolaco trometamina	AINE	Derivado heterocíclico del ácido acético
Dexametasona	Corticosteroide	Glucocorticoide sintético
Prednisolona	Corticosteroide	Metabolito activo de la prednisona
Hidrocortisona	Corticosteroide	Cortisona
Betametasona		Glucocorticoide sintético
Fluormetolona	Corticosteroide	Glucocorticoide sintético
Difluprednato		Derivado de acetato de prednisolona
Rimexolona	Corticosteroide	Glucocorticoide sintético
Ioteprednol etabonato	Corticosteroide	Retrometabólico

Tabla 1. Antiinflamatorios tópicos disponibles para uso oftalmológico

### 1.3.1.2 Tratamiento periocular o intravítreo

En pacientes en los que existe un riesgo elevado de desarrollar EMP o en pacientes afectados de EMP en los que no existe una respuesta óptima al tratamiento tópico inicial, la utilización de corticosteroides tanto subtenonianos como intravítreos tienen un rol fundamental para el manejo de la inflamación. A modo esquemático, la utilización de corticoesteroides debiese respetar el siguiente orden: primero tópico; luego subtenoniano; y finalmente, con el objetivo de lograr grandes concentraciones a nivel intraocular, de forma intravítrea (64, 65), reservando la vía oral para situaciones en las que existe una condición sistémica asociada.

Por otra parte, el bloqueo del factor de crecimiento endotelial vascular, cuya elevada concentración a nivel intravítreo conlleva un aumento de la permeabilidad vascular a nivel de la BHR, ha sido largamente utilizado y aparece como una opción eficiente para el tratamiento de EMP de difícil manejo (66).

### 1.3.2 Tratamiento quirúrgico

El razonamiento en la elección de una vitrectomía para el tratamiento del EMP se basa fundamentalmente en la eliminación de adherencias vitreoretinianas, la eliminación de mediadores inflamatorios en el vítreo y a su vez, a un mejor acceso y penetración de esteroides tópicos a la región macular. En la actualidad, las técnicas de microcirugía ocular han permitido una gran depuración en la técnica quirúrgica y con ello una reducción de las complicaciones.

Gracias a ello, situaciones como la presencia de tracciones vitreoretinianas posterior a la cirugía de catarata son cada vez más infrecuentes, por lo que la cirugía se reserva sólo para casos puntuales en los que exista una ausencia de DVP total asociado a vítreo en la cámara anterior (67) (Figura 4), a pesar de que existen publicaciones de que la vitrectomía podría un tratamiento efectivo incluso en casos en que no existiese tracción alguna (68).

### 1.3.3 Otros

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, mediante la acidificación del espacio subretiniano, potencian la reabsorción de fluido retiniano mediante el EPR hacia la coroides (69), por lo que han sido utilizados de manera exitosa para el tratamiento de EMP (70). Se recomendó un seguimiento estrecho de estos pacientes, principalmente por los efectos adversos de este medicamento tales como parestesias, náusea y fatiga.

En cuanto al tratamiento láser, la vitreolisis mediante láser de neodimio (YAG-Nd) ha demostrado efectos positivos en el tratamiento de las tracciones vítreas hacia la cámara anterior (71). Por otra parte, el tratamiento mediante láser amarillo subumbral de micropulso parece ser una alternativa segura y efectiva para la resolución a largo plazo del EMP refractario (72).

Finalmente, la introducción de nuevas moléculas como el interferón alfa 2b tópico (73) ha demostrado positivos efectos en el manejo del EMP. No así el Adalmumab intravítreo (74), que no ha demostrado mejores resultados ni en agudeza visual ni en grosor macular.

# 2 Antecedentes y Justificación

Como ya se definió previamente en este trabajo, el edema macular pseudofáquico es una patología derivada de la cirugía de cataratas que ocurriría generalmente cercano a las cuatro semanas posterior al acto quirúrgico (75).

En la actualidad, se utilizan indistintamente diferentes pautas empíricas para el postoperatorio de la cirugía de catarata, con el objetivo de minimizar la inflamación y el riesgo de infección post quirúrgica. Entre los fármacos más comúnmente utilizados en la gran mayoría de esquemas en el mundo, se destacan tres medicamentos: Un antibiótico, generalmente la tobramicina a dosis de 3mg/ml; un corticoide, generalmente la dexametasona a dosis de 1mg/ml y/o un AINE. La pauta más extensamente utilizada es en base a dexametasona y tobramicina tópica, en pautas decrecientes en frecuencia, durante un periodo de cuatro semanas.

A pesar de ello, el reporte de eventos de EMP continúa siendo significativo, tanto de edema clínico como de edema subclínico, pero dicha complicación pareciera reducirse considerablemente, al adicionar un AINE tópico a la pauta seleccionada, sin encontrar una evidencia contundente sustentada en estudios prospectivos, randomizados y controlados, que permitan establecer un régimen óptimo para la selección de la estrategia ideal durante el postoperatorio de cataratas.

En países como España, según cifras oficiales del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, se realizan cerca de 450.000 intervenciones de catarata por año,

convirtiéndose en la cirugía más común tanto a nivel nacional como en la unión europea. La creciente incidencia de cataratas en la población general, que se estima entre un 3 y un 9% entre los 55 y los 64 años y entre el 92-96% en mayores de 80 años (77, 78, 79). Tomando en cuenta estos datos, resulta sumamente prudente la realización de un estudio que otorgue información más fiable y definitiva en relación con la búsqueda de la pauta más adecuada para el manejo del post operatorio de esta cirugía.

En este contexto, y a falta de trabajos sistematizados, y de mayor valor estadístico, se ha impulsado el presente estudio, con el objetivo de aportar nuevos antecedentes para identificar una estrategia eficiente, segura, y que además logre brindar mejores resultados anatómicos y visuales en el post operatorio de cataratas.

# 3 Hipótesis y Objetivos

## 3.1 Hipótesis

3.1.1 Hipótesis nula  $H_0$

3.1.2 Hipótesis alternativa  $H_1$

## 3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo primario

3.2.2 Objetivos secundarios

### 3.1 Hipótesis

#### 3.1.1 Hipótesis nula H0

La incidencia de edema macular pseudofáquico bajo técnica de facoemulsificación e implante de lente intraocular, disminuye al adicionar diclofenaco tópico durante el postoperatorio de cirugía de cataratas.

#### 3.1.2 Hipótesis alternativa H1

La incidencia de edema macular pseudofáquico bajo técnica de facoemulsificación e implante de lente intraocular, no disminuye al adicionar diclofenaco tópico durante el postoperatorio de cirugía de cataratas.

## 3.2 Objetivos

### 3.2.1 Objetivo primario

Comparar la eficacia de las diferentes pautas basadas en tobramicina, dexametasona y diclofenaco en cuanto a la prevención del edema macular pseudofáquico tanto clínico como subclínico bajo técnica de facoemulsificación e implante de lente intraocular, mediante el estudio macular postoperatorio en OCT.

### 3.2.2 Objetivos secundarios

Comparar la seguridad de las diferentes pautas basadas en tobramicina, dexametasona y diclofenaco en la prevención del edema macular pseudofáquico tanto clínico como subclínico bajo técnica de facoemulsificación e implante de lente intraocular, mediante el registro de eventos adversos de los fármacos a estudiar.

Comparar los resultados funcionales de las diferentes pautas del estudio, mediante el análisis de agudeza visual durante el postoperatorio.

# 4

## Diseño del estudio

- 4.1 Diseño general del estudio
- 4.2 Variable principal
- 4.3 Variables secundarias
- 4.4 Evaluaciones y desarrollo del estudio
- 4.5 Parámetros de medida y medidas para minimizar el sesgo
  - 4.5.1 Asignación al azar
  - 4.5.2 Ciego del estudio

#### 4.1 Diseño general del estudio

Se trata de un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego de grupos paralelos destinado a comparar la seguridad y efectividad de tres pautas de tratamiento para la prevención del edema macular pseudofáquico, tanto clínico como subclínico, después de la cirugía de cataratas.

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, se les propuso la participación en el estudio. En caso de aceptación, se les solicitó firmar un consentimiento informado y fueron asignados de forma aleatoria a una de las tres pautas de tratamiento del estudio con seguimiento durante tres meses posterior a la intervención de cataratas.

## 4.2 Variable principal

La variable principal del estudio es la siguiente:

- Incidencia de edema macular pseudofáquico, clínico y subclínico, con respecto a las valoraciones pre-cirugía, medido por OCT en las visitas sucesivas a la cirugía bajo técnica de facoemulsificación e implante de lente intraocular.

### 4.3 Variables secundarias

Se consideró variable secundaria clave o principal la siguiente:

- Cambios en el grosor macular central durante el seguimiento del postoperatorio de cirugía de cataratas con respecto a las valoraciones prequirúrgicos.

Otras variables que se evaluaron como secundarias fueron las siguientes:

- Número de acontecimientos adversos detectados con cada uno de los tratamientos.
- Mejor Agudeza Visual Corregida final (MAVC) a las doce semanas.
- Inflamación intraocular (células en cámara anterior), posterior al mes de la cirugía.
- Cambios en la PIO con respecto al valor prequirúrgico a las 24 horas, a la semana, a las cuatro semanas y a las doce semanas.

#### 4.4 Evaluaciones y desarrollo del estudio

Los pacientes potencialmente elegibles para el estudio fueron informados sobre las características de este y de lo que representa su participación, empleando la hoja de información al paciente. Se le solicitó su consentimiento informado por escrito y se dejó constancia del proceso en la historia del paciente. Se evaluó la elegibilidad del paciente en función de los criterios de inclusión y exclusión.

El procedimiento de selección e información al paciente fue realizado previo a la cirugía de cataratas. En la visita del día 1 del postoperatorio, se confirmó la elegibilidad del paciente, se asignó el grupo de tratamiento del estudio y se suministró al paciente la medicación del estudio con las instrucciones de uso.

Para valorar la elegibilidad se llevó a cabo una revisión de la historia clínica del paciente. En el preoperatorio se realizaron también las mediciones de los parámetros basales:

- Variables demográficas y antropométricas
- Patologías y tratamientos concomitantes
- Tipo de catarata
- Grosor macular (OCT)
- Agudeza visual

- Presión intraocular (PIO)
- Presencia ausencia de pseudoexfoliación
- Profundidad de cámara anterior

Posteriormente, se realizaron controles el día 1 del postoperatorio, a la semana, a las cuatro y a las doce semanas, en los que realizaron los siguientes procedimientos:

Control día 1:

- Grosor macular (OCT)
- Agudeza visual
- PIO
- Presencia de inflamación intraocular (Presencia de células en cámara anterior)
- Tipo de anestesia utilizada durante la cirugía
- Complicaciones de la cirugía
- Entrega de medicación

Control semana 1- semana 4 y semana 12

- Grosor macular (OCT)
- Agudeza visual
- PIO

- Presencia de inflamación intraocular (Presencia de células en cámara anterior)
- Registro de acontecimientos adversos
- Registro de medicación concomitante
- Cumplimiento tratamiento del estudio

	V 1 Pre-cirugía	V 2 24hrs post cirugía	V3 1 semana post cirugía	V 4 4 semanas post cirugía	V 5 12 semanas post cirugía
Consentimiento informado	x				
Historia clínica	x				
Elegibilidad	x	x			
Aleatorización/entrega medicación		x			
OCT	x	x	x	x	x
Agudeza visual	x	x	x	x	x
PIO	x	x	x	x	x
Exploración ocular	x	x	x	x	x
Registro medicación concomitante	x	x	x	x	x
Registro AAs		x	x	x	x

Tabla 2: Evaluaciones y desarrollo del estudio en cada visita

\*V= Visita

Información complementaria:

La medición del grosor macular central se realizó utilizando un equipo de OCT Cirrus HD-OCT 5000 (ZEISS, Dublin, CA) (Figura 9).



Figura 9: OCT Cirrus HD-OCT 5000 (ZEISS, Dublin, CA)

Mediante cubos de 5.78mmx5.78mm de 512x128 píxeles, una rejilla ETDRS (80) fue posicionada, automática o manualmente, en el centro de la fóvea. Dicha rejilla consiste en tres círculos concéntricos con un radio de 0.5, 1.5 y 2.89mm (Figura 10).

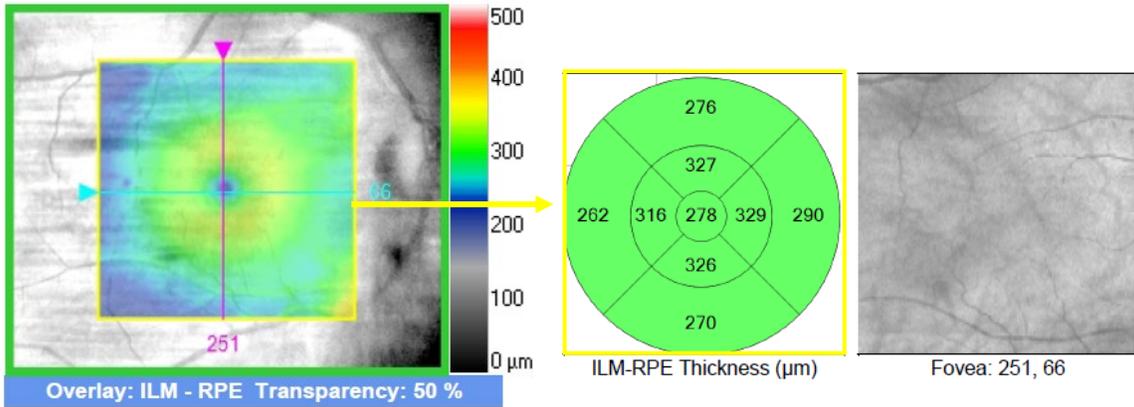
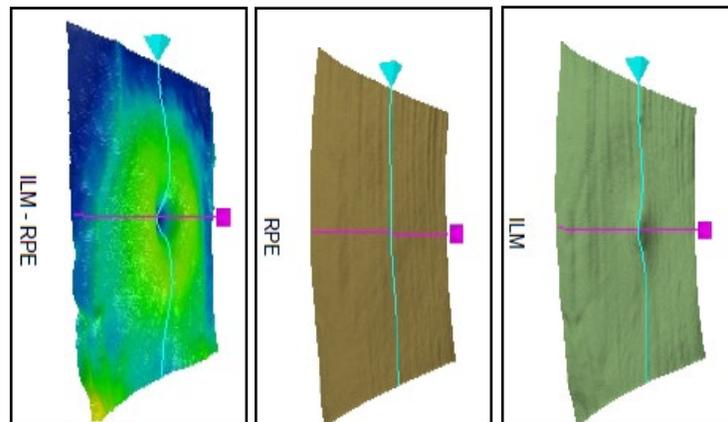


Figura 10: Rejilla ETDRS para segmentar el área macular

Para la medición del grosor macular central se toma en consideración como base al EPR y techo la MLI (Figura 11).



	Central Subfield Thickness (μm)	Cube Volume (mm <sup>3</sup> )	Cube Average Thickness (μm)
ILM - RPE	278	10.1	281

Figura 11: Segmentación automática de la OCT en RPE (retinal pigment epithelium) e ILM (internal limitant membrane)

## 4.5 Parámetros de medida y medidas para minimizar el sesgo

### 4.5.1 Asignación al azar

Se seleccionaron a pacientes que en espera de ser intervenidos de cataratas bajo técnica de facoemulsificación e implante de lente intraocular. En la visita de selección los pacientes fueron identificados por un número único (número de identificación durante el cribaje) de tres cifras de manera secuencial a medida que fueron identificados.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria con la misma probabilidad a uno de los grupos de tratamiento al terminar la cirugía, asignándoles un número de aleatorización secuencial de tres cifras (empezando por 001) por orden creciente, asignando en todo momento el número más bajo disponible.

Se confeccionó una lista de asignación aleatoria por bloques, generada mediante una aplicación informática, en la que se seleccionaron al azar cada número del 1 al 178 con un tipo de pauta.

La medicación del ensayo clínico fue reetiquetada individualmente para cada paciente con los números del 1 al 178. A cada paciente incluido se le asignó la medicación correspondiente al número de aleatorización secuencial asignado.

Una copia de la lista de asignación fue custodiada en la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Universitari Parc Taulí, donde permaneció cerrado hasta el cierre de la base de datos.

#### 4.5.2 Ciego del estudio (enmascaramiento)

El estudio fue a doble ciego para investigadores y pacientes.

En la farmacia del hospital se prepararon las medicaciones externamente indistinguibles acondicionadas de manera específica para el estudio, que se etiquetaron conforme a la normativa vigente preservando el ciego para la identidad del tratamiento, e identificadas con el número correspondiente de asignación aleatoria.

El contenido de cada bote de los fármacos no fue manipulado. Sólo se etiquetó por fuera el medicamento de manera de que cada pauta fue indistinguible con respecto a la otra (los botes de los tres tratamientos utilizados fueron prácticamente indistinguibles e iguales).

Cada paciente recibió dos colirios que se deberían aplicar ambos cada cuatro horas la primera semana y cada ocho hasta la cuarta semana

\* Cabe destacar que existe una preparación que incluye tobramicina + dexametasona en el mismo bote con el nombre de Tobradex®.

Se asignaron como opciones:

	Colirio Tobramicina	Colirio Dexametasona	Colirio Diclofenaco	Colirio Tobramicina +dexametasona
TTo A	X	X		
TTo B	X		X	
TTo C			X	X

TTo A: Tobramicina + dexametasona: Un colirio de tobramicina y un colirio de dexametasona.

TTo B: Tobramicina + diclofenaco: Un colirio de tobramicina, un colirio de diclofenaco.

TTo C: Tobramicina + dexametasona + diclofenaco: Un colirio de tobramicina + dexametasona y un colirio de diclofenaco.

# 5

## Población en estudio

- 5.1 Participantes
- 5.2 Población por intención de tratar y población por protocolo
- 5.3 Criterios de inclusión
- 5.4 Criterios de exclusión
- 5.5 Criterios de retirada del estudio
  - 5.5.1 Retirada de la intervención prevista en el protocolo

## 5.1 Participantes

La población estudiada fueron pacientes ya diagnosticados de catarata en los centros de atención primaria que se corresponden al área del Vallés Occidental de la provincia de Barcelona, área cubierta por el Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell en Sabadell, provincia de Barcelona, España. La muestra del estudio se obtuvo de los pacientes que firmaron un consentimiento previo a la explicación del estudio y que fueron operados mediante técnica de facoemulsificación de catarata asociado a implante de lente intraocular durante el período del estudio en el año 2020.

Durante este proceso, se cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki, actualizados en la Asamblea General de Seúl durante el año 2008.

## 5.2 Población por intención de tratar y población por protocolo

Todos los pacientes aleatorizados se han tenido en cuenta en el informe estadístico, **con la excepción de aquellos que retiraron su consentimiento informado y manifestaron expresamente que retiran su permiso para emplear sus datos.**

### Población por Intención de Tratar:

Todos los pacientes que se asignaron de manera aleatoria se incluyeron en la población por intención de tratar (ITT). Los pacientes incluidos en la población por ITT se tuvieron en cuenta para los análisis de eficacia secundarios y los de seguridad.

### Población Por Protocolo:

La población por protocolo (PP) se definió como aquellos pacientes incluidos en la población ITT y a los que se les ha aplicado la intervención asignada, sin desviaciones mayores del protocolo que pudiesen tener un impacto en las valoraciones principales del estudio. Estas desviaciones fueron valoradas durante la revisión de los datos previa al cierre de la base de datos.

La población ITT se utilizó como la población principal para el análisis de eficacia.

### 5.3 Criterios de inclusión

- i. Pacientes con edad entre 35 y 85 años.
- ii. Pacientes con catarata en cualquiera de sus formas que sean sometidos a intervención bajo técnica de facoemulsificación e implante de lente intraocular.
- iii. Pacientes que otorguen su consentimiento informado a participar en el estudio.

#### 5.4 Criterios de exclusión

- i. Pacientes diabéticos
- ii. Pacientes con patología macular previa conocida.
- iii. Pacientes con cirugía ocular previa.
- iv. Pacientes con edema macular quístico previo a la cirugía.
- v. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- vi. Pacientes incapaces de administrarse el tratamiento de manera correcta.
- vii. Pacientes con alguna contraindicación a los tratamientos del estudio según las fichas técnicas aprobadas.
- viii. Pacientes que requieran cualquier otra técnica diferente a la ya mencionada, para la resolución de su catarata y en la valoración prequirúrgica.
- ix. Cualquier circunstancia que a criterio del médico le pueda suponer un riesgo o perjuicio clínico la participación del paciente en el estudio o que interfiera en las valoraciones de este.

Criterios de inclusión y exclusión	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes con edad entre 35 y 85 años.	Pacientes diabéticos.
Pacientes con catarata en cualquiera de sus formas que sean sometidos a intervención bajo técnica de facoemulsificación e implante de lente intraocular.	Pacientes con patología macular previa conocida.
Pacientes que otorguen su consentimiento informado a participar en el estudio.	Pacientes con cirugía ocular previa.
	Pacientes con edema macular quístico previo a la cirugía.
	Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
	Pacientes incapaces de administrarse el tratamiento de manera correcta.
	Pacientes con alguna contraindicación a los tratamientos del estudio según las fichas técnicas aprobadas.
	Pacientes que requieran cualquier otra técnica diferente a la ya mencionada, para la resolución de su catarata y en la valoración prequirúrgica.
	Cualquier circunstancia que a criterio del médico le pueda suponer un riesgo o perjuicio clínico la participación del paciente en el estudio o que interfiera en las valoraciones de este.

Tabla 3: Criterios de inclusión y exclusión

## 5.5 Criterios de retirada del estudio

### 5.5.1 Retirada de la intervención prevista en el protocolo

- Pacientes que retiraron su consentimiento informado, o en caso de imposibilidad de opinión por su estado clínico, cuyos representantes legales o familiares cercanos retiraron su consentimiento informado para participar en el estudio.
- Pacientes en los que por cualquier motivo no relacionado con la indicación en estudio fue necesario interrumpir la pauta de tratamiento o fue imposible llevar a cabo las evaluaciones previstas en más de dos visitas de seguimiento.
- Pacientes en los que se consideró que la participación en el estudio pudo suponer un perjuicio clínico, en opinión del médico responsable del cuidado del paciente.
- Pacientes que presentaron rotura de cápsula posterior durante la cirugía o que por algún motivo se tuvo que cambiar de manera intraoperatoria la técnica de facoemulsificación e implante de lente intraocular.

# 6

## Tratamientos en investigación

- 6.1 Descripción de los tratamientos
- 6.2 Dosificación y administración
  - 6.2.1 Almacenamiento y dispensación de los productos en investigación
  - 6.2.2 Preparación y administración de los productos en investigación
  - 6.2.3 Trazabilidad de la medicación
- 6.3 Duración prevista del tratamiento de los sujetos
- 6.4 Evaluación del cumplimiento

## 6.1 Descripción de los tratamientos

- Pauta de Tobramicina + dexametasona: Una gota cada cuatro horas durante la primera semana y cada ocho horas durante otras tres semanas adicionales.

Los pacientes a los que se les asignó esta pauta recibieron un frasco de 5 mL de Tobrex® y un frasco de 5 mL de Maxidex®.

- Pauta de Tobramicina + diclofenaco: Una gota cada cuatro horas durante la primera semana y cada ocho horas durante otras tres semanas adicionales.

Los pacientes a los que se les asignó esta pauta recibieron un frasco de 5 mL de Tobrex® y un frasco de 5 mL de Diclofenaco-Lepori®.

- Tobramicina + dexametasona + diclofenaco: Una gota cada cuatro horas durante la primera semana y cada ocho horas durante otras tres semanas adicionales.

Los pacientes a los que se les asignó esta pauta recibieron un frasco de 5 mL de Tobradex® y un frasco de 5 mL de Diclofenaco-Lepori®.

## 6.2 Dosificación y administración

- Experimental: Una gota de cada medicamento por cada aplicación según pauta propuesta.
- Control: Una gota de cada medicamento por cada aplicación según pauta propuesta.

### 6.2.1 Almacenamiento y dispensación de los productos en investigación

Los tratamientos fueron almacenados y dispensados en el servicio de farmacia del Hospital Universitari Parc Taulí.

### 6.2.2 Preparación y administración de los productos en investigación

Los tratamientos fueron preparados en el servicio de farmacia del centro.

Se prepararon kits de medicación individuales para cada paciente que fueron identificados con el número de aleatorización (**Figura 12**). La medicación se preparó siguiendo la lista de randomización del estudio. En cada kit se incluyeron cuatro frascos de colirio, dos colirios 1 y dos colirios 2, correspondientes al brazo de tratamiento asignado (cada colirio con un suplente en caso de necesidad de recambio) y una hoja con las instrucciones de uso. Los frascos de los colirios fueron

re-etiquetados por el servicio de farmacia del hospital siguiendo la normativa vigente (Figura 13).

El contenido de cada bote de los fármacos no fue manipulado. Sólo se etiquetó por fuera el medicamento de manera de que cada pauta fue indistinguible con respecto a la otra (los botes de los tres tratamientos fueron prácticamente iguales).



Figura 12. Kits con la medicación entregada a cada paciente del estudio



Figura 13. Contenido del Kit: Botes de colirios enmascarados y hoja de instrucciones de uso.

### 6.2.3 Trazabilidad de la medicación

Con el fin de permitir la trazabilidad de las unidades utilizadas en este estudio, se documentó todo el proceso de reetiquetado y se solicitó a los pacientes que retornen y se recogieron las unidades vacías del tratamiento administrado.

### 6.3 Duración prevista del tratamiento de los sujetos

Los sujetos recibieron tratamiento durante un mes en todas las pautas y tuvieron seguimiento durante un periodo de tres meses a partir de la cirugía.

### 6.4 Evaluación del cumplimiento

Se explicó en cada visita la necesidad de realizar un seguimiento adecuado y se interrogó a cada paciente y en cada control por el cumplimiento del tratamiento asignado.

# 7

## Análisis estadístico

7.1 Descripción de los métodos estadísticos

7.2 Tamaño de la muestra

7.3 Nivel de significación

## 7.1 Descripción de los métodos estadísticos

Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron métodos estadísticos descriptivos, incluyendo número de valores perdidos, número de valores válidos, su rango observado, media, mediana, desviación estándar e intervalo de confianza del 95% para la media.

Para la descripción de las variables cualitativas se presentaron el número de valores perdidos y válidos, la frecuencia y el porcentaje de cada nivel de la variable.

Las variables ordinales se describieron como cualitativas y cuantitativas a la vez.

Para el análisis inferencial de la variable principal y las variables secundarias se aplicó la siguiente estrategia:

En la descripción estadística de las variables cualitativas se utilizó la frecuencia y porcentaje de cada categoría. Respecto a las variables cuantitativas, asumiendo la Normalidad de todas las variables, se estudiará la media y su desviación estándar, además de los percentiles 5, 25, 50 (mediana), 75 y 95, la curtosis, y el apuntamiento, entre otros estadísticos propios del análisis descriptivo.

En el análisis inferencial, la comparación de las variables cualitativas según el grupo de intervención se ha efectuará mediante la prueba de la Chi-cuadrado de Pearson.

La comparación de las variables cuantitativas entre grupos se hará mediante una prueba de análisis de la variancia de una vía (ANOVA), seguida de la comparación

por parejas según el método de la mínima diferencia significativa, en caso de significación en la prueba ANOVA.

El nivel de significación se ha establecido en p-valores  $< 0,05$ . Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa IBM SPSS versión 25.

## 7.2 Tamaño de la muestra

Se consideró que el porcentaje de pacientes para los que se esperaba un incremento del grosor macular mayor a un 5% del basal, en el grupo control (tobramicina asociada a dexametasona), fuese de un 25%. Con los tratamientos basados en AINEs (grupo B, grupo C) se esperó una reducción de este porcentaje, que se estimó que sería de un 5% en el grupo de tratamiento con Tobramicina + Diclofenaco y de un 1% con la pauta triple. Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta inferior al 0.2 en un contraste bilateral, se estimó que fueran necesario 50 pacientes en cada grupo para poder detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre la proporción del tratamiento control y la de cualquiera de los grupos de tratamiento experimental. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 15%.

## 7.3 Nivel de significación

El nivel de significación usado fue de  $\alpha=0.05$  para todas las pruebas.

# 8

## Acontecimientos adversos

8.1 Acontecimientos adversos

8.2 Registro de los acontecimientos adversos

8.2.1 Intensidad de los AAs

8.2.2 Valoración de causalidad

8.2.3 Otras variables de los AAs

8.3 Acontecimientos adversos graves

8.4 Acontecimientos adversos inesperado

8.5 Tipo y duración del seguimiento de los sujetos  
después de los acontecimientos adversos

8.5.1 Retirada con motivo de acontecimientos  
adversos

8.5.2 Comunicación de efectos adversos graves  
y reacciones adversas graves

## 8.1 Acontecimientos adversos

Un acontecimiento adverso (AA) se define como cualquier suceso perjudicial en un paciente al que se le administra un tratamiento durante la realización de un ensayo clínico. Un AA puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad adversa y no intencionada que aparece o empeora y que se asocia temporalmente con la investigación.

El AA puede ser cualquiera de los siguientes:

- Una nueva enfermedad.
- Una exacerbación de un signo o un síntoma de la condición subyacente en tratamiento o de una enfermedad concomitante.
- No relacionado con la participación en el ensayo clínico o un efecto del tratamiento en estudio o el tratamiento comparador.
- Una combinación de una o más de las anteriores.

El término “acontecimiento adverso” no implica relación causal con el tratamiento en estudio. La exacerbación de una condición/enfermedad preexistente se define como ocurrencia más frecuente o como un incremento de la gravedad de la condición preexistente/enfermedad durante el estudio. Los procedimientos invasivos o la cirugía programada o electiva para las condiciones preexistentes que no han empeorado no constituyen AAs. Sin embargo, cualquier complicación que

aparezca durante una cirugía planeada o electiva constituye un AA (si el efecto cumple el criterio de gravedad, como una prolongación de la hospitalización, fue considerado un acontecimiento adverso grave o AAG). Las condiciones que motivaron cirugía no planificada se consideraron AAs.

Cuando un AA apareció después de la obtención del consentimiento informado por escrito, pero antes de que se realizó la primera intervención relacionada con el estudio o iniciado el tratamiento en estudio, el AA se consideró como un AA previo al tratamiento. Sólo se registraron los AA previos al tratamiento que fueron graves y se consideraron relacionados con los procedimientos del estudio.

Un AA que apareció durante el periodo que fue desde que el paciente recibió su primera intervención o inició tratamiento del estudio hasta su salida del estudio, se consideró como un AA posterior al tratamiento; se recogieron todos los AAs posteriores al tratamiento.

Para el propósito del presente estudio, se tuvo en cuenta especialmente la hipertensión ocular y la presencia de alergias o de endoftalmitis.

## 8.2 Registro de los acontecimientos adversos

Los pacientes fueron monitorizados durante el estudio para la detección de AA. En cada visita del estudio fueron interrogados acerca de la aparición de acontecimientos indeseados que pudieron haber ocurrido desde la visita anterior y fueron anotados cualquier tratamiento concomitante.

Las condiciones previas que empeoran durante el estudio fueron registradas como AAs, y se convirtieron en AAGs al cumplir uno de los criterios de gravedad descritos más adelante.

### 8.2.1 Intensidad de los AAs

El término “intenso” se utiliza para describir la intensidad de un efecto. Un acontecimiento intenso puede tener una importancia médica relativamente menor, como una cefalea muy intensa. Esto no es lo mismo que cuando hablamos de un AA grave. El término “grave” sirve como guía para definir las obligaciones regulatorias de comunicación. La intensidad de los AAs se asignó siguiendo las definiciones siguientes:

Leve: El paciente fue consciente de los síntomas, pero fueron tolerados fácilmente o no precisaron ningún tratamiento específico.

Moderado: El paciente presentó una molestia que interfirió con su actividad habitual, y/o la condición precisó tratamiento específico.

Intenso: El paciente estuvo incapacitado para el trabajo o para realizar sus actividades habituales, y/o el acontecimiento requirió medidas terapéuticas significativas.

La hipertensión ocular se consideró leve entre 21 y 30 mmHg, moderada entre 31 y 40 mmHg e intensa si fue mayor de 40 mmHg.

### 8.2.2 Valoración de causalidad

La relación del acontecimiento con la intervención o tratamiento del estudio fue determinada siguiendo los siguientes criterios

No valorable: No se pudo juzgar el acontecimiento porque la información fue insuficiente o contradictoria y no pudo ser completada o verificada.

No relacionado: Lo más probable es que el acontecimiento haya sido producido por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o fármacos concomitantes y no siguió un patrón de respuesta conocido para el tratamiento del estudio, o la relación temporal del acontecimiento con la administración del tratamiento del estudio hizo la relación causal improbable.

Posiblemente relacionado: El acontecimiento siguió una secuencia temporal razonable desde el tiempo de administración de la medicación y/o siguió un patrón de respuesta al tratamiento del estudio conocido, pero pudo haber sido producido

por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o tratamientos concomitantes.

Probablemente relacionado: El acontecimiento siguió una secuencia temporal desde el momento de la administración del fármaco, y/o siguió un patrón de respuesta conocido para el tratamiento del estudio y no pudo ser explicado de forma razonable por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o tratamientos concomitantes.

### 8.2.3 Otras variables de los AAs

Las medidas tomadas se clasificaron como ninguna, interrupción del tratamiento del estudio, modificación de la dosis, necesidad de medicación concomitante, necesidad de procedimientos u otros.

En el caso de hipertensión ocular leve / moderada / severa se procedió a tratar con antihipertensivos oculares. En el caso de alergia se retiró el medicamento y se solicitó a farmacia la información necesaria para saber que medicación se estaba administrando. Ante el caso eventual de endoftalmitis, no reportado durante el estudio, se hubiese procedido a suspender el tratamiento y a realizar un manejo médico/quirúrgico de la patología.

El resultado del acontecimiento a la resolución o en el momento del último seguimiento fue registrado como acontecimiento resuelto, resuelto con secuelas, en curso o pérdida funcional total del ojo.

### 8.3 Acontecimientos adversos graves

Un AAG es cualquier AA que aparece a cualquier dosis y que:

- Causa la muerte.
- Conlleva un riesgo para la vida (referido a cualquier AA que, tal como ocurre, pone al paciente en riesgo de muerte inmediata; no se refiere a un AA que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más intenso).
- Requiere hospitalización o la prolonga (nota: esto no incluye hospitalización debida a una condición preexistente que no haya incrementado su gravedad).
- Causa una discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
- Constituye una anomalía congénita/defecto de nacimiento en el hijo del paciente.
- Es importante desde el punto de vista médico\*.

\*Un AA importante desde el punto de vista médico es un acontecimiento médico que puede no conllevar en sí mismo un riesgo para la vida, o causar la muerte o requerir hospitalización, pero puede poner en riesgo al paciente o requiere una intervención para prevenir una de las situaciones mencionadas anteriormente.

En el presente estudio; la pérdida de la visión, la endoftalmitis y la incapacidad visual grave se consideraron AAG por su importancia desde el punto de vista médico.

#### 8.4 Acontecimientos adversos inesperado

Una reacción adversa inesperada es una reacción adversa, la naturaleza o la severidad de la cual no es consistente con la información del producto existente hasta el momento (p.ej. ficha técnica para un producto autorizado).

En caso de reacción adversa grave, y para valorar la necesidad potencial de comunicación urgente, se hubiese realizado una valoración de si la reacción es esperada o no.

#### 8.5 Tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos

Todos los AAs (tanto los graves como los no graves) fueron documentados y seguidos hasta su resolución o estabilización o hasta agotar todos los intentos para determinar su resolución.

Los AAs que no hubiesen tenido relación con el tratamiento estudiado o el protocolo, no hubiesen requerido seguimiento médico posterior. Cualquier sospecha de reacción adversa que hubiese estado como mínimo posiblemente relacionadas con el tratamiento del estudio o con la participación en el estudio hubiese sido seguida hasta la desaparición o la estabilización de los síntomas.

### 8.5.1 Retirada con motivo de acontecimientos adversos

Los pacientes pudieron ser retirados del estudio en cualquier momento. Se estipuló que los pacientes que hubiesen sido retirados del estudio debido a un AA ya sea grave o no, hubiesen tenido que ser sometidos a seguimiento hasta la determinación del resultado clínico del AA. Cualquier paciente que pudiese haber experimentado un AA hubiese sido retirado del estudio en cualquier momento según criterio del investigador. Los AAs fueron registrados en la página correspondiente del CRD y fue monitorizada la evolución del paciente hasta que se resolvió el AA.

### 8.5.2 Comunicación de efectos adversos graves y reacciones

#### adversas graves

Se estableció la necesidad de comunicar al Promotor, todos los AAGs inmediatamente tras tener conocimiento del acontecimiento, además de mantener registros detallados de todos los AAGs que hayan sido comunicados.

Ante la eventualidad de un AAGs calificados como sospechas de reacción adversa grave, se valoró si eran esperables, y en su caso, se estableció la necesidad de comunicar a las agencias reguladoras y los comités éticos concernidos de acuerdo con los requerimientos de comunicación de las normativas vigentes.

Se garantizó que toda la información relevante acerca de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas que son fatales o pudiesen poner en riesgo la vida del

pacientes se registrarían y comunicarían según los requerimientos a las autoridades competentes y a los comités éticos implicados tan pronto como sea posible y, en ningún caso más tarde de siete días del conocimiento del caso por parte del promotor; se comunicaría la información relevante sobre el seguimiento dentro de los ocho días siguientes. Todas las otras sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas deberían ser comunicadas de la misma forma tan pronto como sea posible, pero con un máximo de quince días desde el primer conocimiento por parte del promotor. El promotor también debería informar a todos los investigadores si es necesario.

# 9

## Control de calidad y

## Garantía de calidad

9.1 Control de calidad

9.2 Acceso directo a los datos / documentos fuente

### 9.1 Control de calidad

Se realizó una monitorización de los datos recogidos y de la conducción del estudio por parte de personal especialmente entrenado en las normas de Buena Práctica Clínica. Considerando las características del estudio, se realizó una monitorización adaptada al riesgo.

### 9.2 Acceso directo a los datos / documentos fuente

El monitor o monitores del estudio tuvieron acceso a los datos originales y documentos fuente del estudio con el fin de realizar la verificación de estos.

En cualquier momento, el estudio pudo ser revisado y auditado a instancias del promotor, del centro donde se realizó la investigación o por las autoridades sanitarias que así lo hubiesen requerido.

# 10 Aspectos éticos

- 10.1 Conducción ética del estudio
- 10.2 Autorizaciones
- 10.3 Consentimiento informado

## 10.1 Conducción ética del estudio

Este estudio fue llevado a cabo respetando estrictamente los principios éticos de la investigación biomédica y la legislación vigente en España.

Todo el personal participante en el presente estudio se comprometió a seguir, durante la realización del estudio, las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

## 10.2 Autorizaciones

Se obtuvo y documentó la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) así como la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios antes de iniciar el estudio ([Anexo II y III](#)).

Se mantuvo informado al CEIC de la evolución del estudio en el centro y de las posibles incidencias y modificaciones menores que acontezcan.

### 10.3 Consentimiento informado

Se suministró a cada paciente una hoja de información sobre el ensayo y los objetivos, métodos, beneficios previsibles y riesgos potenciales del estudio, la cual se solicitó explícitamente ser leída por el paciente (**Anexo IV**). Se comentó personalmente la información con el paciente, en un lenguaje e idioma comprensible. Se explicó a cada paciente que son totalmente libres de rechazar su participación en el estudio o de abandonarlo en cualquier momento y por cualquier motivo.

Asimismo, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de los pacientes participantes antes de proceder a cualquier procedimiento médico propio del estudio. El paciente anotó su nombre, firma en el documento, del cual recibió una copia. Ningún paciente participó en el estudio sin haber obtenido previamente su consentimiento voluntario por escrito.

# 11

## Gestión de datos y mantenimiento de registros

- 11.1 Cuadernos de recogida de datos
- 11.2 Base de datos del estudio
- 11.3 Confidencialidad de los datos
- 11.4 Seguro

## 11.1 Cuadernos de recogida de datos

Por cada paciente incluido en el estudio se cumplimentó un cuaderno de recogida de datos o CRD ([Anexo I](#)). Esto fue de aplicación también para los pacientes que no finalizaron el seguimiento completo previsto en el ensayo. No se identificó a los sujetos mediante el nombre o las iniciales en el CRD ni en ningún documento del ensayo. La única identificación aceptable que apareció en el CRD o en otros documentos es el número exclusivo de identificación del sujeto. Se conservó la información de contacto de todos los participantes para ponerse en contacto con ellos rápidamente en caso necesario.

Todos los cuadernos de recogida de datos fueron rellenados por personal debidamente autorizado para ello.

Se conservaron los registros y datos durante el ensayo en cumplimiento de todas las disposiciones legales y reglamentarias vigentes. Todos los datos están respaldados por documentos originales en el centro de ensayo. Se conservaron cualquier registro o documento utilizado como fuente de información para su revisión por parte de representantes autorizados del promotor o los organismos reguladores.

## 11.2 Base de datos del estudio

Para facilitar el análisis estadístico, se creó una base de datos informatizada en la que se grabó la integridad de los datos procedentes de los CRD, de modo que se cree una réplica exacta de la información contenida en los mismos.

## 11.3 Confidencialidad de los datos

En todo momento se aseguró el derecho a la intimidad de los pacientes y se protegió su identidad frente a terceras partes no autorizadas. Se mantuvo una lista actualizada de identificación de pacientes con la correspondencia entre el número de historia clínica y el número o código de identificación del paciente para el ensayo clínico, junto con los formularios de consentimiento informado de los pacientes en un archivo único en el centro.

Todos los participantes en este proyecto de investigación se comprometieron expresamente a no divulgar la identidad de los enfermos tratados y a respetar las reglas de la confidencialidad referente a los datos e información a los que tienen acceso al participar en el ensayo.

Los datos personales recogidos y almacenados con motivo del presente estudio fueron tratados conforme a lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

#### 11.4 Seguro

Se solicitó la exención de la obligación de contratación de seguro para el presente ensayo clínico al considerarse el estudio de baja intervención al concurrir los siguientes supuestos:

- el ensayo se refiere únicamente a medicamentos autorizados en España,
- su utilización en el ensayo se ajusta a las condiciones de uso autorizadas, y
- las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

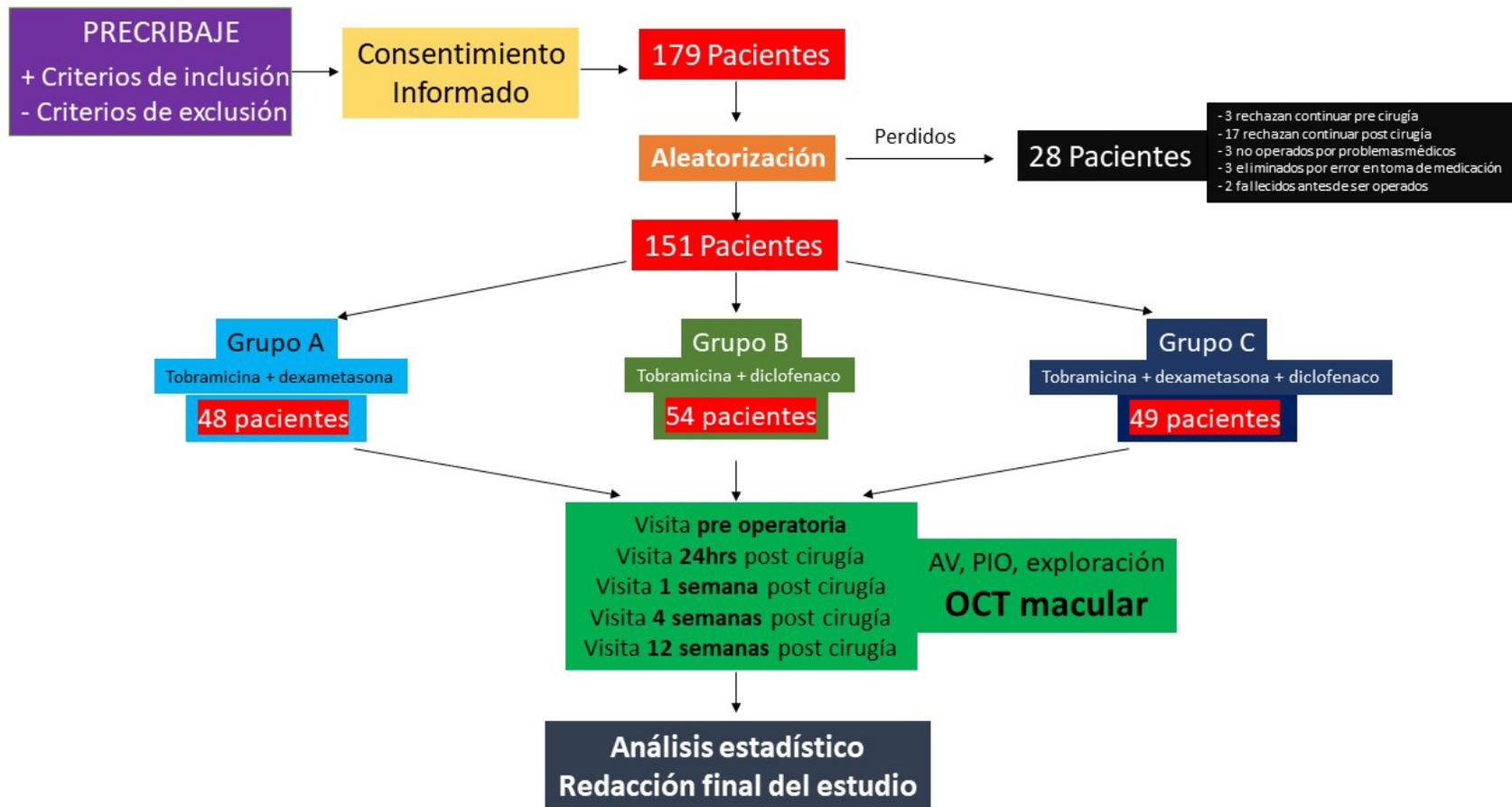
Se solicitó por tanto que el Comité Ético de Investigación considere la aplicabilidad de dicha exención al presente proyecto.

# 12 Resultados

- 12.1 Análisis de flujo de pacientes
  - 12.1.1 General
  - 12.1.2 Periodo de seguimiento
- 12.2 Análisis descriptivo de la muestra
  - 12.2.1 De variables clínico-demográficas
    - 12.2.1.1 Edad
    - 12.2.1.2 Sexo
    - 12.2.1.3 Lateralidad
    - 12.2.1.4 Características de la catarata
  - 12.2.2 Edema macular pseudofáquico
  - 12.2.3 De grosor macular central
    - 12.2.3.1 General
    - 12.2.3.2 Entre grupos
    - 12.2.3.3 Análisis de incremento
  - 12.2.4 De agudeza visual
    - 12.2.4.1 General
    - 12.2.4.2 Entre grupos
  - 12.2.5 De presión intraocular
    - 12.2.5.1 General
    - 12.2.5.2 Entre grupos
    - 12.2.5.3 Análisis de incremento
  - 12.2.6 De inflamación
- 12.3 Acontecimientos adversos
- 12.4 Resultados adicionales

## 12.1 Análisis de flujo de pacientes

Diagrama de flujo (Esquema 1)



Esquema 1. Diagrama de flujo del estudio

### 12.1.1 General

Se valoraron 1012 historias clínicas informatizadas de pacientes en lista de espera para cirugía de cataratas del área del Vallés Occidental de la provincia de Barcelona, correspondiente al Hospital Universitario Parc Taulí, de las cuales se realizó un precibado de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Un total de 327 pacientes fueron visitados en la unidad de oftalmología del hospital, de los cuales 179 cumplieron con criterios de inclusión y exclusión, y además aceptaron participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado. Veintiocho individuos no continuaron en el estudio una vez incluidos y aleatorizados, lo que representa un 15,6% de pérdidas en la muestra. Tres de ellos rechazaron antes de ser operados, diecisiete decidieron abandonar una vez operados, tres no fueron operados por presentar problemas médicos durante la espera de ser operados, tres fueron eliminados por un error en la administración de la medicación correcta según el grupo aleatorizado y dos pacientes fallecieron durante la espera de la cirugía.

Por lo tanto, 151 ojos de 151 pacientes fueron incluidos en este ensayo clínico como pacientes válidos, entre julio y octubre de 2020, quienes integraron cada uno de los grupos de tratamiento previamente aleatorizados al azar: 48 en el grupo A, que corresponde al 31,8% de la muestra, quienes recibieron tobramicina y dexametasona; 54 en el grupo B, que corresponde al 35,8% de la muestra, quienes recibieron tobramicina y diclofenaco; y 49 en el grupo C, que corresponde al 32,5%

de la muestra, quienes recibieron tobramicina, diclofenaco y dexametasona (Tabla 3).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Grupo A	48	26,8	<b>31,8</b>	31,8
	Grupo B	54	30,2	<b>35,8</b>	67,5
	Grupo C	49	27,4	<b>32,5</b>	100,0
	Total	<b>151</b>	<b>84,4</b>	100,0	
Perdidos	Sistema	28	15,6		
Total		179	100,0		

Tabla 3. Pacientes por grupo asignado

\* A efectos prácticos definiremos cada visita de la siguiente manera:

- Visita 1: Visita pre-cirugía
- Visita 2: Visita 24 horas post cirugía
- Visita 3: Visita una semana post cirugía
- Visita 4: Visita cuatro semanas post cirugía
- Visita 5: Visita doce semanas post cirugía

### 12.1.2 Periodo de seguimiento

Las intervenciones quirúrgicas de los 151 pacientes fueron llevadas a cabo en el centro quirúrgico ambulatorio del hospital durante septiembre y noviembre de 2020.

Todos los pacientes fueron controlados según el protocolo de seguimiento previamente establecido para el estudio mediante visitas a las 24 horas de la cirugía, a la semana, a las cuatro semanas y a las doce semanas. Del total de visitas, se obtuvo un porcentaje de asistencia mayor al 90%.

## 12.2 Análisis descriptivo de la muestra

### 12.2.1 De variables clínico-demográficas

#### 12.2.1.1 Edad

Del total de la muestra, la media de edad fue de 74.65 años para el grupo A, 73,22 años para el grupo B, y 73.37 años para el grupo C (Tabla 4). La media de medias fue de 73.72 años y, mediante una prueba de ANOVA, se obtuvo un nivel de significancia de 0.608 (Tabla 5).

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	48	74,65	6,316	0,912	72,81	76,48	60	88
Tobra + Diclo (B)	54	73,22	8,427	1,147	70,92	75,52	46	87
Tobra + Diclo + Dexa ©	49	73,37	8,343	1,192	70,97	75,76	49	84
Total	151	73,72	7,763	0,632	72,47	74,97	46	88

Tabla 4. Distribución por edades y grupo

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	60,618	2	30,309	0,500	0,608
Dentro de grupos	8979,700	148	60,674		
Total	9040,318	150			

Tabla 5. Análisis ANOVA de la edad entre grupos

### 12.2.1.2 Sexo

Se incluyeron 98 mujeres y 53 hombres, lo que corresponde al 64,9% y 35,1% respectivamente. 33 mujeres y 15 hombres en el grupo A (58,8% y 31,3% respectivamente), 36 mujeres y 18 hombres en el grupo B (66,7% y 33,3% respectivamente), y 29 mujeres y 20 hombres en el grupo C (59,2% y 40,8% respectivamente) (Tabla 6).

Grupo			Sexo		Total
			Mujer	Hombre	
Tobra + Dexta (A)	Recuento		33	15	48
	% dentro de grupo		58,8%	31,3%	100,0%
Tobra + Dexto (B)	Recuento		36	18	54
	% dentro de grupo		66,7%	33,3%	100,0%
Tobra + Dexto + Dexta (C)	Recuento		29	20	49
	% dentro de grupo		59,2%	40,8%	100,0%
Total	Recuento		98	53	151
	% dentro de grupo		64,9%	35,1%	100,0%

Tabla 6. Distribución por sexo y grupo

En las pruebas de chi-cuadrado se observó una significancia de 0,580 para Chi cuadrado de Pearson, 0,583 para razón de verosimilitud y 0,324 para asociación lineal por lineal (Tabla 7).

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,089 <sup>a</sup>	2	0,580
Razón de verosimilitud	1,080	2	0,583
Asociación lineal por lineal	0,972	1	0,324
N de casos válidos	151		

Tabla 7. Pruebas de chi-cuadrado para análisis por sexo

### 12.2.1.3 Lateralidad:

Se incluyeron 86 ojos derechos y 65 ojos izquierdos, lo que corresponde al 57,0% y 43,0% respectivamente. 31 OD y 17 OS en el grupo A (64,6% y 35,4% respectivamente), 29 OD y 25 OS en el grupo B (53,7% y 46,3% respectivamente), y 26 OD y 23 OS en el grupo C (53,2% y 47,0% respectivamente) (Tabla 8).

Grupo			Ojo		Total
			Derecho	Izquierdo	
Grupo Tobra + Dexa (A)	Recuento		31	17	48
	% dentro de grupo		64,6%	35,4%	100,0%
Tobra + Diclo (B)	Recuento		29	25	54
	% dentro de grupo		53,7%	46,3%	100,0%
Tobra + Diclo + Dexa ©	Recuento		26	23	49
	% dentro de grupo		53,2%	47,0%	100,0%
Total	Recuento		86	65	151
	% dentro de grupo		57,0%	43,0%	100,0%

Tabla 8. Distribución por lateralidad y grupo

#### 12.2.1.4 Características de la catarata:

	Tipo de Catarata					Total	Profundidad de cámara anterior				Total	Presencia de pseudoexfoliación		Total
	C	N	CN	SA	SP		I	II	III	IV		Si	No	
Recuento	27	28	82	0	13	150	0	17	33	101	151	17	134	151
% total	18,0%	18,7%	54,6%	0%	8,7%	100%	0%	11,3%	21,8%	66,9%	100%	11,3%	88,7%	
Perdidos						1					0			0
Total						151					151			151

Tabla 9. Resumen de las características de la catarata y profundidad de cámara anterior

\*C: Cortical. N: Nuclear. CN: Corticonuclear. SA: Subcapsular anterior. SP: Subcapsular posterior.

\*\* Profundidad de cámara según clasificación Van Herick

### 12.2.2 Edema macular pseudofáquico

De los 151 pacientes estudiados, dos presentaron edema macular pseudofáquico objetivado mediante OCT, es decir un 1,32% del total de la muestra, el cual fue identificado durante la visita de las cuatro semanas y que se presentó de manera sintomática mediante una disminución de la agudeza visual en ambos casos. Los dos pacientes pertenecían al grupo A lo que corresponde a un 4,16% de los 48 pacientes incluidos en dicho grupo.

Paciente 1 (**Figura 14a**):

El primer paciente presentó un incremento de  $161\mu\text{m}$  a las cuatro semanas, con respecto al GMC preoperatorio, lo que corresponde a un incremento del 66,53% del GMC. La MAVC del paciente fluctuó desde un basal de 0,4 en el preoperatorio a 0,8 a las 24 horas de la cirugía y 1,0 a la semana del postoperatorio, descendiendo nuevamente a 0,8 a las 4 semanas, momento en el que se diagnosticó el EMP. Finalmente presentó una MAVC de 1,0 a las 12 semanas de la cirugía.

Paciente 2 (**Figura 14b**):

El segundo paciente presentó un incremento de  $139\mu\text{m}$  a las cuatro semanas, con respecto al GMC preoperatorio, lo que corresponde a un incremento del 58,68% del GMC. La MAVC del paciente fluctuó desde un basal de 0,32 en el preoperatorio a cuentadedos a 1mt (CD1mt) a las 24 horas de la cirugía y 0,63 a la semana del

postoperatorio, manteniéndose en 0.63 a las cuatro semanas, momento en el que se diagnosticó el EMP. Finalmente presentó una MAVC de 1,0 a las doce semanas de la cirugía.

\* La visión de CD 1mt, 24 horas posterior a la cirugía se relacionó con la presencia de edema corneal e hipertensión ocular postoperatoria de 32 mmHg que fue manejada mediante descompresión de cámara anterior a través de la paracentesis. Debido a la mala señal, no se lograron obtener resultados de OCT en dicha visita.

Paciente 1

Paciente 2

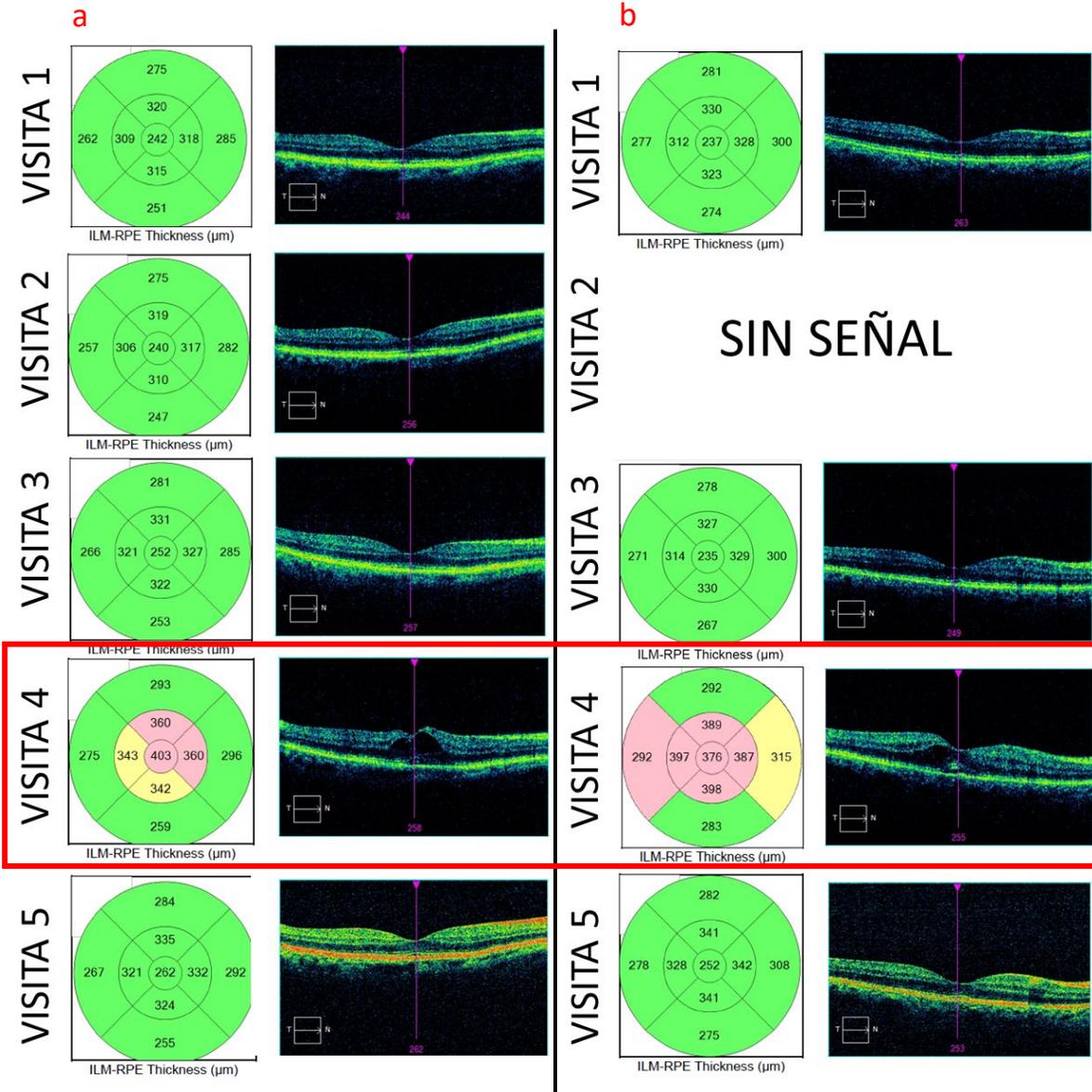


Figura 14. a: A la izquierda, la evolución del grosor macular en OCT y rejilla ETDRS del paciente 1

b: A la derecha, la evolución del grosor macular en OCT y rejilla ETDRS del paciente 2

A modo complementario, se calculó el incremento en GMC a las cuatro semanas con respecto al GMC preoperatorio. Se tomo de forma arbitraria un corte de un 5%, 8% y 10% de incremento en el GMC obteniendo los siguientes datos (Tabla 10):

De los 151 pacientes, 18 pacientes presentaron un incremento > al 5% de GMC comparando el grosor a las cuatro semanas con respecto al grosor preoperatorio, lo que corresponde a un 11,92% del total de la muestra. De ellos, once pacientes correspondieron al grupo A, lo que corresponde a un 22,92%, cinco pacientes al grupo B, lo que corresponde a un 9,26% y dos pacientes al grupo C, lo que corresponde a un 4,08%.

Nueve pacientes presentaron un incremento > al 8% de GMC comparando el grosor a las cuatro semanas con respecto al grosor preoperatorio, lo que corresponde a un 5,96% del total de la muestra. De ellos, seis pacientes correspondieron al grupo A, lo que corresponde a un 12,5%, dos pacientes al grupo B, lo que corresponde a un 3,7%, y un paciente al grupo C, lo que corresponde a un 2,04%.

Tres pacientes presentaron un incremento > al 10% de GMC comparando el grosor a las cuatro semanas con respecto al grosor preoperatorio, lo que corresponde a un 6,25% del total de la muestra. De ellos, todos los pacientes correspondieron al grupo A.

N° paciente	N° post eliminacion	Grupo	GMC 1	GMC 4	GMC 5	% incremento GMC Visita 4 - Visita 1	AV 1	AV 2	AV 3	AV 4	AV 5
2	2	B	249	263	267	5,62%	0,25	0,63	0,63	0,63	1
7	7	A	281	296	293	5,34%	0,63	0,25	0,63	0,8	0,8
24	24	A	217	245		12,90%	0,40	0,8	0,8	0,8	0,63
41	41	A	258	278	264	7,75%	0,40	0,63	0,5	0,63	0,8
45	45	A	227	249	240	9,69%	0,40			0,5	0,63
66	66	A	255	278	273	9,02%	0,50	0,8	1	1	1
67	67	B	258	280	280	8,53%	0,40	0,63	0,8	0,8	0,8
76	76	A	246	267	256	8,54%	0,63		0,32	0,63	0,63
77	77	A	260	274	264	5,38%	0,50		0,8	0,8	1
86	86	B	277	304	299	9,75%	0,25		0,9	1	1
87	87	C	263	286	283	8,75%	0,32		0,8	0,8	1
90	90	C	261	278	276	6,51%	0,25		0,8	0,8	0,8
105	105	A	271	286	274	5,54%	0,32	0,4	1	1	1
109	109	A	242	403	262	66,53%	0,40	0,8	1	0,8	1
118	118	A	238	255	264	7,14%	0,40	0,1	0,63	0,63	0,8
128	128	A	237	376	252	58,65%	0,32	CD	0,63	0,63	1
144	144	B	279	294	288	5,38%	0,32	0,8	1	1	1

	> 5% de incremento de GMC a las 4 semanas con respecto a GMC preoperatorio (incluye a pacientes con incremento > 8%, 10% y con EMP)
	> 8% de incremento GMC a las 4 semanas con respecto a GMC preoperatorio (incluye pacientes con incremento > 10% y con EMP)
	> 10% de incremento GMC a las 4 semanas con respecto a GMC preoperatorio (incluye a los pacientes con EMP)
	<b>Edema macular pseudofáquico diagnosticado mediante OCT</b>

Tabla 10. Distribución de pacientes con incremento de GMC en micras > 5%, 8% y 10% y la MAVC correspondiente durante cada visita

### 12.2.3 De grosor macular central

#### 12.2.3.1 General

De los 179 ojos reclutados inicialmente y 151 ojos incluidos en el estudio, los datos de grosor macular obtenidos en cada visita fueron los siguientes (Tabla 11):

- Visita 1: Contabilizando 28 tomas no disponibles (los 28 pacientes que no continuaron en el estudio), la media del grosor macular fue de  $260,45\mu\text{m}$  con un error estándar de 1,773. La mediana de  $260\mu\text{m}$  y la moda de  $250\mu\text{m}$ , con una desviación de 21,785. La varianza de 474,569 y la asimetría de -0.361 con un error estándar de asimetría de 0.197. La curtosis de 0.620 con un error estándar de curtosis de 0.392. El rango fue de  $134\mu\text{m}$  con un valor mínimo de  $181\mu\text{m}$  y máximo de  $315\mu\text{m}$  sumando  $39328\mu\text{m}$  para dicha visita.
- Visita 2: Contabilizando las 48 tomas no disponibles (20 pacientes, restando los 28 pacientes que no continuaron en el estudio), la media del grosor macular fue de  $257,71$  con un error estándar de 1,992. La mediana de 259 y la moda de 248, con una desviación de 22,801. La varianza de 519,869 y la asimetría de -0.021 con un error estándar de asimetría de 0.212. La curtosis de 0.088 con un error estándar de curtosis de 0.420. El rango fue de  $122\mu\text{m}$  con un valor mínimo de  $200\mu\text{m}$  y máximo de  $322\mu\text{m}$  sumando  $33760\mu\text{m}$  para dicha visita.

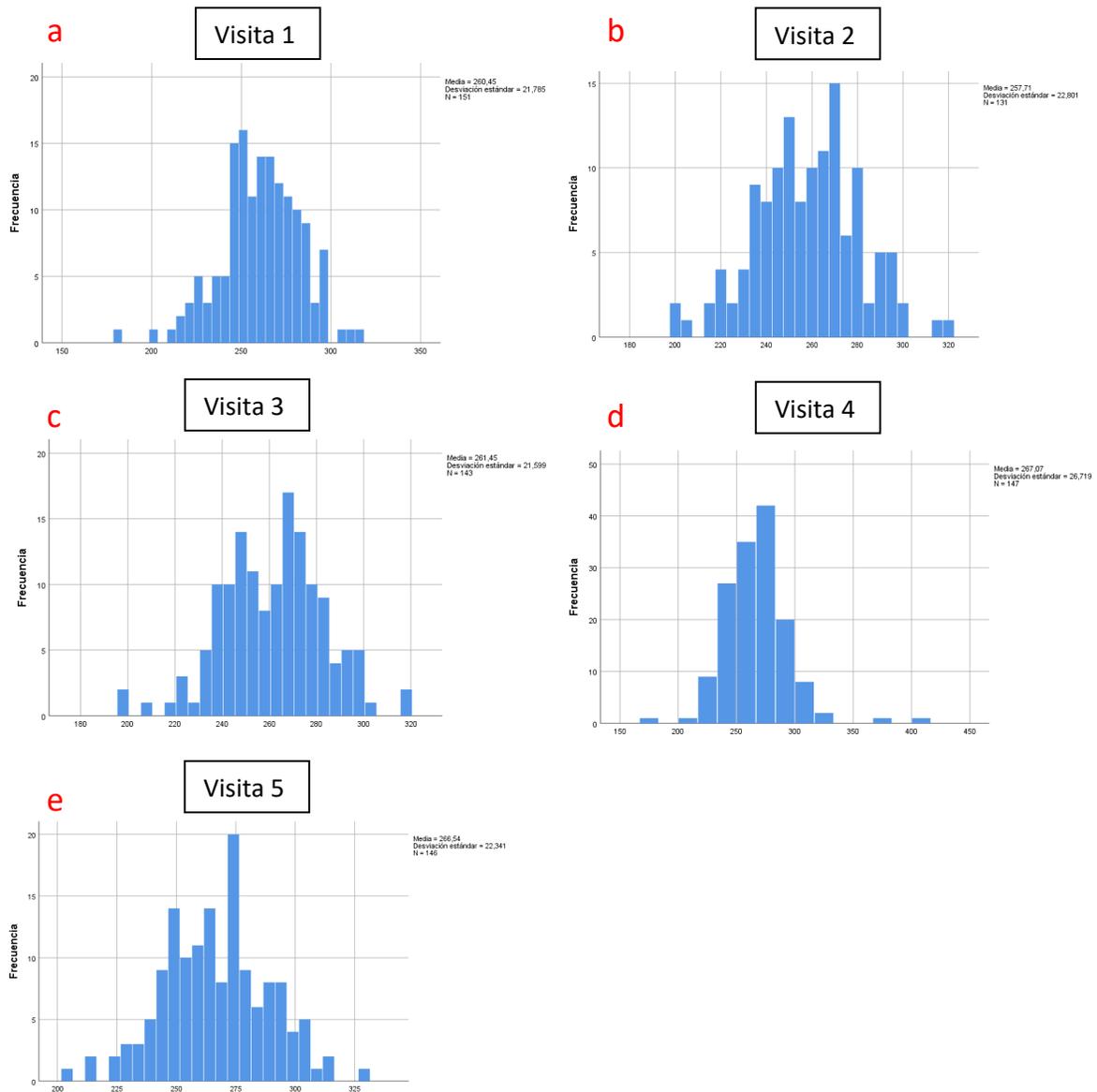
- Visita 3: Contabilizando las 36 tomas no disponibles (8 pacientes, restando los 28 pacientes que no continuaron en el estudio), la media del grosor macular fue de 261,45 con un error estándar de 1,806. La mediana de 264 y la moda de 246, con una desviación de 21,599. La varianza de 466,531 y la asimetría de -0.142 con un error estándar de asimetría de 0.203. La curtosis de 0.258 con un error estándar de curtosis de 0.403. El rango fue de 120 $\mu$ m con un valor mínimo de 198 $\mu$ m y máximo de 318 $\mu$ m sumando 37388 $\mu$ m para dicha visita.
  
- Visita 4: Contabilizando las 32 tomas no disponibles (4 pacientes, restando los 28 pacientes que no continuaron en el estudio), la media del grosor macular fue de 267,05 con un error estándar de 2,204. La mediana de 267 y la moda de 249, con una desviación de 26,719. La varianza de 713,913 y la asimetría de 1,022 con un error estándar de asimetría de 0.200. La curtosis de 5.875 con un error estándar de curtosis de 0.397. El rango fue de 230 $\mu$ m con un valor mínimo de 173 $\mu$ m y máximo de 403 $\mu$ m sumando 39259 $\mu$ m para dicha visita.
  
- Visita 5: Contabilizando las 33 tomas no disponibles (5 pacientes, restando los 28 pacientes que no continuaron en el estudio), la media del grosor macular fue de 266,54 con un error estándar de 1,849. La mediana de 265,5 y la moda de 275, con una desviación de 22,341. La varianza de 499,119 y la asimetría de -0,014 con un

error estándar de asimetría de 0.201. La curtosis de 0.068 con un error estándar de curtosis de 0.399. El rango fue de 123 $\mu\text{m}$  con un valor mínimo de 204 $\mu\text{m}$  y máximo de 327 $\mu\text{m}$  sumando 38915 $\mu\text{m}$  para dicha visita.

		Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
N	Válido	151	131	143	147	146
	Perdidos	28	48	36	32	33
Media		260,45	257,71	261,45	267,07	266,54
Error estándar de la media		1,773	1,992	1,806	2,204	1,849
Mediana		260,00	259,00	264,00	267,00	265,50
Moda		250	248	246 <sup>a</sup>	249 <sup>a</sup>	275
Desv. Desviación		21,785	22,801	21,599	26,719	22,341
Varianza		474,569	519,869	466,531	713,913	499,119
Asimetría		-0,361	-0,021	-0,142	1,022	-0,014
Error estándar de asimetría		0,197	0,212	0,203	0,200	0,201
Curtosis		0,620	0,088	0,258	5,875	-0,068
Error estándar de curtosis		0,392	0,420	0,403	0,397	0,399
Rango		134	122	120	230	123
Mínimo		181	200	198	173	204
Máximo		315	322	318	403	327
Suma		39328	33760	37388	39259	38915
Percentiles	5	222,20	218,60	225,40	228,80	231,00
	25	247,00	243,00	246,00	250,00	249,00
	50	260,00	259,00	264,00	267,00	265,50
	75	276,00	272,00	276,00	281,00	280,25
	95	294,00	294,00	298,60	304,00	303,30

Tabla 11. Análisis estadístico global de GMC expresado en micras durante cada visita

Se observó un comportamiento gaussiano de los datos de grosor macular en cada una de las visitas, representados en las siguientes gráficas (Figuras 15 a-e).



Figuras 15 a-e. Gráficas de distribución de GMC durante cada visita expresadas en micras

### 12.2.3.2 Entre grupos

Las características de grosor macular de cada grupo en cada visita, y el análisis estadístico correspondiente obtenidos fueron los siguientes:

- Visita 1: Con una media de 260,45µm se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,730 tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexta (A)	48	261,25	22,693	3,275	254,66	267,84	217	315
Tobra + Diclo (B)	54	258,57	21,934	2,985	252,59	264,56	203	297
Tobra + Diclo + Dexta (C)	49	261,73	21,007	3,001	255,70	267,77	181	304
Total	151	260,45	21,785	1,773	256,95	263,95	181	315

Tabla 12. Distribución de medias de GMC por cada grupo expresado en micra durante la Visita 1

ANOVA						
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	
Entre grupos	301,623	2	150,811	0,315	<b>0,730</b>	
Dentro de grupos	70883,755	148	478,944			
Total	71185,377	150				

Tabla 13. Análisis ANOVA de GMC entre grupos durante la Visita 1

- Visita 2: Con una media de 257,71 $\mu$ m se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,667 tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	39	259,33	25,768	4,126	250,98	267,69	202	322
Tobra + Diclo (B)	49	255,39	23,501	3,357	248,64	262,14	203	302
Tobra + Diclo + Dexa (C)	43	258,88	19,159	2,922	252,99	264,78	200	298
Total	131	257,71	22,801	1,992	253,77	261,65	200	322

Tabla 14. Distribución de medias de GMC por cada grupo expresado en micra durante la Visita 2

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	426,259	2	213,130	0,406	<b>0,667</b>
Dentro de grupos	67156,718	128	524,662		
Total	67582,977	130			

Tabla 15. Análisis ANOVA de GMC entre grupos durante la Visita 2

- Visita 3: Con una media de 261,45µm se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,768 tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	43	263,28	22,599	3,446	256,32	270,23	220	318
Tobra + Diclo (B)	53	260,04	22,614	3,106	253,80	266,27	198	301
Tobra + Diclo + Dexa (C)	47	261,38	19,757	2,882	255,58	267,18	200	299
Total	143	261,45	21,599	1,806	257,88	265,03	198	318

Tabla 16. Distribución de medias de GMC por cada grupo expresado en micra durante la Visita 3

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	249,772	2	124,886	0,265	<b>0,768</b>
Dentro de grupos	65997,682	140	471,412		
Total	66247,455	142			

Tabla 17. Análisis ANOVA de GMC entre grupos durante la Visita 3

- Visita 4: Con una media de 267,07 $\mu$ m se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,051, tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	45	275,11	32,754	4,883	265,27	284,95	228	403
Tobra + Diclo (B)	53	262,98	23,427	3,218	256,52	269,44	213	309
Tobra + Diclo + Dexa (C)	49	264,10	22,482	3,212	257,64	270,56	173	301
Total	147	267,07	26,719	2,204	262,71	271,42	173	403

Tabla 18. Distribución de medias de GMC por cada grupo expresado en micra durante la Visita 4

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	4227,404	2	2113,702	3,044	<b>0,051</b>
Dentro de grupos	100003,915	144	694,472		
Total	104231,320	146			

Tabla 19. Análisis ANOVA de GMC entre grupos durante la Visita 4

- Visita 5: Con una media de 266,54 $\mu$ m se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,388, tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	46	269,91	20,799	3,067	263,74	276,09	228	327
Tobra + Diclo (B)	52	263,67	23,657	3,281	257,09	270,26	213	316
Tobra + Diclo + Dexa (C)	48	266,42	22,318	3,221	259,94	272,90	204	313
Total	146	266,54	22,341	1,849	262,89	270,20	204	327

Tabla 20. Distribución de medias de GMC por cada grupo expresado en micra durante la Visita 5

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	951,492	2	475,746	0,953	0,388
Dentro de grupos	71420,761	143	499,446		
Total	72372,253	145			

Tabla 21. Análisis ANOVA de GMC entre grupos durante la Visita 5

### 12.2.3.3 Análisis de incremento

De grosor macular central

Para el análisis comparativo entre los distintos grupos se utilizó el análisis de incremento de grosor macular para cada grupo. Los resultados obtenidos, separados por visita fueron los siguientes:

- Visita 2: Con una media de incremento de  $-1,1633\mu\text{m}$ , se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,692 tomando en cuenta los tres grupos durante la visita 24 horas posterior a la cirugía.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	39	-1,6269	3,49428	0,55953	-2,7597	-0,4942	-11,40	5,53
Tobra + Diclo (B)	49	-1,0357	5,20534	0,74362	-2,5309	0,4594	-18,64	11,82
Tobra + Diclo + Dexa (C)	43	-0,8883	3,05218	0,46545	-1,8276	0,0510	-6,64	10,50
Total	131	-1,1633	4,08399	0,35682	-1,8693	-0,4574	-18,64	11,82

Tabla 22. Análisis de incremento de medias de GMC por cada grupo expresado en micra durante la Visita 2

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	12,433	2	6,216	0,369	0,692
Dentro de grupos	2155,834	128	16,842		
Total	2168,266	130			

Tabla 23. Análisis ANOVA de incrementos de GMC entre grupos durante la Visita 2

- Visita 3: Con una media de incremento de 0,4450 $\mu$ m, se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,804 tomando en cuenta los tres grupos durante la visita de una semana posterior a la cirugía.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media			
					Límite inferior	Límite superior	Mínimo	Máximo
Tobra + Dexa (A)	43	0,5378	2,70736	0,41287	-0,2954	1,3710	-4,25	10,96
Tobra + Diclo (B)	53	0,5643	2,82747	0,38838	-0,2151	1,3436	-7,04	7,75
Tobra + Diclo + Dexa ©	47	0,2257	2,79723	0,40802	-0,5956	1,0470	-4,53	10,50
Total	143	0,4450	2,76660	0,23135	-0,0123	0,9024	-7,04	10,96

Tabla 24. Análisis de incremento de medias de GMC por cada grupo expresado en micra durante la Visita 3

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	3,384	2	1,692	0,219	0,804
Dentro de grupos	1083,496	140	7,739		
Total	1086,880	142			

Tabla 25. Análisis ANOVA de incrementos de GMC entre grupos durante la Visita 3

- Visita 4: Con una media de incremento de 2,5825µm, se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,011 tomando en cuenta los tres grupos durante la visita de cuatro semanas posterior a la cirugía.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexta (A)	45	5,4125	12,97637	1,93440	1,5140	9,3110	-4,51	66,53
Tobra + Diclo (B)	53	1,7352	2,82230	0,38767	0,9573	2,5131	-5,44	9,75
Tobra + Diclo + Dexta ©	49	0,9000	3,04605	0,43515	0,0251	1,7750	-7,91	8,75
Total	147	2,5825	7,76615	0,64054	1,3166	3,8485	-7,91	66,53

Tabla 26. Análisis de incremento de medias de GMC por cada grupo expresado en micra durante la Visita 4

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	537,150	2	268,575	4,677	<b>0,011</b>
Dentro de grupos	8268,555	144	57,421		
Total	8805,705	146			

Tabla 27. Análisis ANOVA de incrementos de GMC entre grupos durante la Visita 4

Al obtener un nivel de significancia  $< 0,05$ , se procedió a realizar un análisis de comparaciones múltiples entre los tres grupos, obteniendo una significancia de **0.018** comparando el grupo A con respecto al grupo B, y una significancia del **0.005** comparando el grupo A con respecto al grupo C. La significancia entre los grupos B y C fue de **0.579**.

Variable dependiente: DMS		Visita 4				
(I) GRUP		Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Tobra + Dexa (A)	Tobra + Diclo (B)	3,67728*	1,53604	<b>0,018</b>	0,6412	6,7134
	Tobra + Diclo + Dexa (C)	4,51245*	1,56456	<b>0,005</b>	1,4200	7,6049
Tobra + Diclo (B)	Tobra + Dexa (A)	-3,67728*	1,53604	<b>0,018</b>	-6,7134	-0,6412
	Tobra + Diclo + Dexa (C)	0,83518	1,50175	0,579	-2,1331	3,8035
Tobra + Diclo + Dexa (C)	Tobra + Dexa (A)	-4,51245*	1,56456	<b>0,005</b>	-7,6049	-1,4200
	Tobra + Diclo (B)	-0,83518	1,50175	0,579	-3,8035	2,1331

Tabla 28. Análisis de comparaciones múltiples entre grupos, con respecto a análisis de incremento de GMC durante la visita 4

- Visita 5: Con una media de incremento de 2,1766µm, se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,011 tomando en cuenta los tres grupos durante la visita de cuatro semanas posterior a la cirugía.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	46	2,6488	2,58627	0,38132	1,8807	3,4168	-2,11	10,92
Tobra + Diclo (B)	52	1,9270	2,99523	0,41536	1,0931	2,7609	-3,35	8,77
Tobra + Diclo + Dexa ©	48	1,9945	3,75394	0,54183	0,9044	3,0845	-5,04	12,71
Total	146	2,1766	3,14692	0,26044	1,6618	2,6913	-5,04	12,71

Tabla 29. Análisis de incremento de medias de GMC por cada grupo expresado en micra durante la Visita 5

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	15,088	2	7,544	0,759	0,470
Dentro de grupos	1420,864	143	9,936		
Total	1435,952	145			

Tabla 30. Análisis ANOVA de incrementos de GMC entre grupos durante la Visita 5

## 12.2.4 De agudeza visual

### 12.2.4.1 General

De los 151 ojos incluidos en el estudio, los datos de MAVC obtenidos en cada visita fueron los siguientes (resumidos en la [Tabla 31](#)):

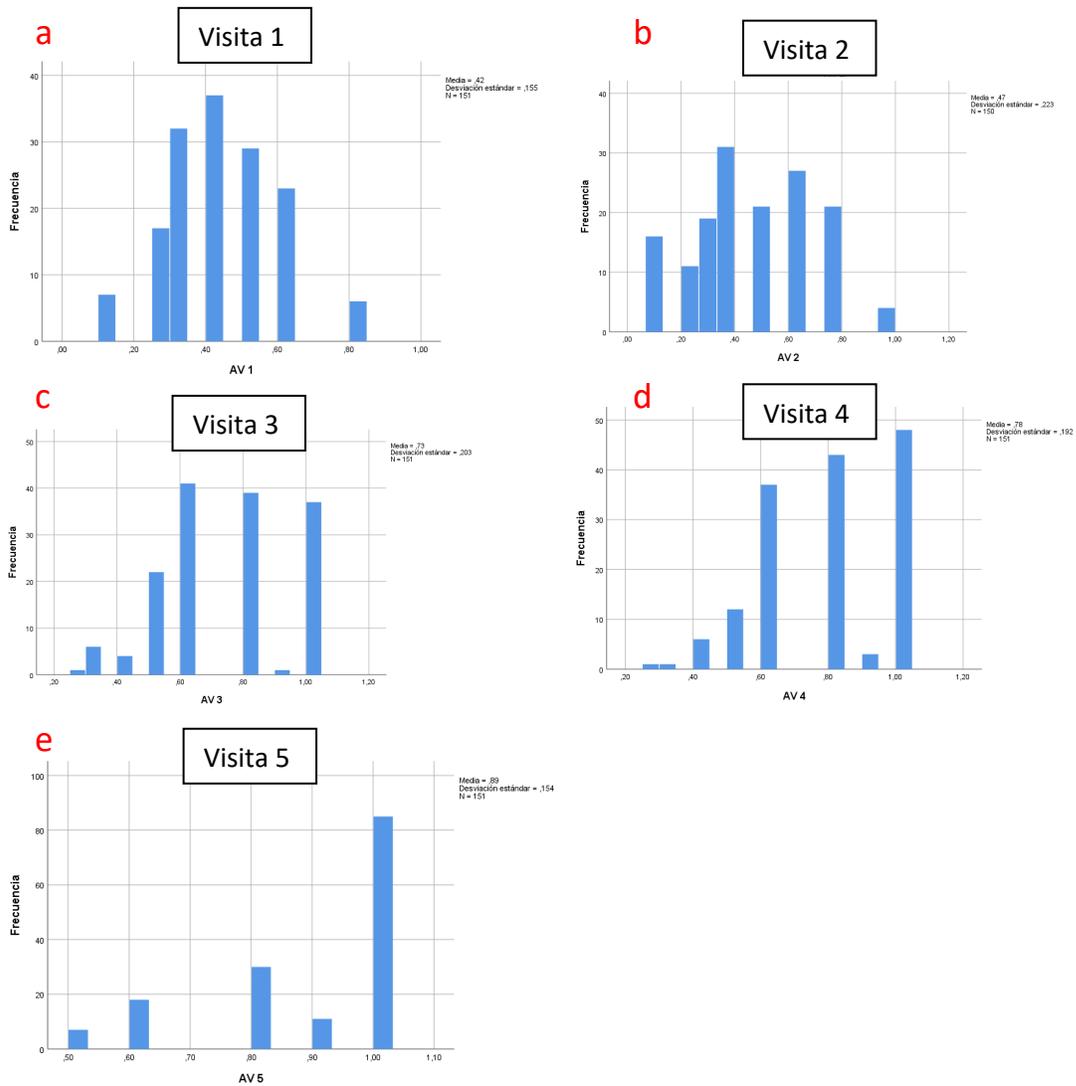
- Visita 1: Del total de datos disponibles para la primera visita postoperatoria, la media de MAVC fue de 0,4224 con un error estándar de 0,01262. La mediana de 0,4 al igual que la moda, con una desviación de 0,15510. La varianza de 0,024 y la asimetría de 0,337 con un error estándar de asimetría de 0.197. La curtosis de 0,056 con un error estándar de curtosis de 0.392. El rango fue de 0,70 con un valor mínimo de 0,10 y máximo de 0,80 sumando 63,78 para dicha visita.
- Visita 2: Del total de datos disponibles para la segunda visita postoperatoria, la media de MAVC fue de 0,4743 con un error estándar de 0,01822. La mediana de 0,4 al igual que la moda, con una desviación de 0,22316. La varianza de 0,050 y la asimetría de 0,223 con un error estándar de asimetría de 0.198. La curtosis de -0,494 con un error estándar de curtosis de 0.394. El rango fue de 0,90 con un valor mínimo de 0,10 y máximo de 1,00 sumando 71,14 para dicha visita.
- Visita 3: Del total de datos disponibles para la tercera visita postoperatoria, la media de MAVC fue de 0,7265 con un error estándar de 0,01650. La mediana de 0,8 y la la moda 0,63, con una desviación de 0,20271. La varianza de 0,041 y la asimetría de -0,134 con un error estándar de asimetría de 0,197. La curtosis de

- 0,877 con un error estándar de curtosis de 0.392. El rango fue de 0,75 con un valor mínimo de 0,25 y máximo de 1,00 sumando 109,70 para dicha visita.
- Visita 4: Del total de datos disponibles para la cuarta visita postoperatoria, la media de MAVC fue de 0,7774 con un error estándar de 0,01560. La mediana de 0,8 y la moda 1,00, con una desviación de 0,19174. La varianza de 0,037 y la asimetría de -0,387 con un error estándar de asimetría de 0,197. La curtosis de -0,752 con un error estándar de curtosis de 0.392. El rango fue de 0,75 con un valor mínimo de 0,25 y máximo de 1,00 sumando 109,70 para dicha visita.
  - Visita 5: Del total de datos disponibles para la quinta visita postoperatoria, la media de MAVC fue de 0,8857 con un error estándar de 0,01252. La mediana de 1,00 al igual que la moda, con una desviación de 0,15387. La varianza de 0,024 y la asimetría de -1,102 con un error estándar de asimetría de 0,197. La curtosis de 0,009 con un error estándar de curtosis de 0.392. El rango fue de 0,50 con un valor mínimo de 0,50 y máximo de 1,00 sumando 133,74 para dicha visita.

		Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
N	Válido	151	150	151	151	151
	Perdidos	0	1	0	0	0
Media		0,4224	0,4743	0,7265	0,7774	0,8857
Error estándar de la media		0,01262	0,01822	0,01650	0,01560	0,01252
Mediana		0,4000	0,4000	0,8000	0,8000	1,0000
Moda		0,40	0,40	0,63	1,00	1,00
Desv. Desviación		0,15510	0,22316	0,20271	0,19174	0,15387
Varianza		0,024	0,050	0,041	0,037	0,024
Asimetría		0,337	0,223	-0,134	-0,387	-1,102
Error estándar de asimetría		0,197	0,198	0,197	0,197	0,197
Curtosis		0,056	-0,494	-0,877	-0,752	0,009
Error estándar de curtosis		0,392	0,394	0,392	0,392	0,392
Rango		0,70	0,90	0,75	0,75	0,50
Mínimo		0,10	0,10	0,25	0,25	0,50
Máximo		0,80	1,00	1,00	1,00	1,00
Suma		63,78	71,14	109,70	117,38	133,74
Percentiles	5	0,1900	0,1000	0,3680	0,4000	0,5780
	25	0,3200	0,3200	0,6300	0,6300	0,8000
	50	0,4000	0,4000	0,8000	0,8000	1,0000
	75	0,5000	0,6300	0,9000	1,0000	1,0000
	95	0,6300	0,8000	1,0000	1,0000	1,0000

Tabla 31. Análisis estadístico global de MAVC en escala decimal durante cada visita

Se observa una distribución normal de las visiones en las visitas iniciales, con un desplazamiento a la derecha en las gráficas a medida que van avanzando las semanas de postoperatorio (Figuras 16 a-e).



Figuras 16 a-e. Gráficas de distribución de MAVC durante cada visita expresadas en escala decimal

### 12.2.4.2 Entre grupos

Las características de MAVC de cada grupo en cada visita, y el análisis estadístico correspondiente obtenidos fueron los siguientes:

- Visita 1: Con una media de 0,4224 se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,746 tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	49	0,4184	0,13511	0,01930	0,3796	0,4572	0,10	0,80
Tobra + Diclo (B)	54	0,4350	0,17458	0,02376	0,3873	0,4827	0,10	0,80
Tobra + Diclo + Dexa ©	48	0,4123	0,15315	0,02211	0,3678	0,4568	0,10	0,80
Total	151	0,4224	0,15510	0,01262	0,3974	0,4473	0,10	0,80

Tabla 32. Distribución de medias de MAVC por cada grupo expresado en escala decimal durante la Visita 1

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	0,014	2	0,007	0,294	0,746
Dentro de grupos	3,594	148	0,024		
Total	3,608	150			

Tabla 33. Análisis ANOVA de MAVC entre grupos durante la Visita 1

- Visita 2: Con una media de 0,4743 se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,384 tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	48	0,4992	0,19759	0,02852	0,4418	0,5565	0,10	1,00
Tobra + Diclo (B)	54	0,4839	0,23594	0,03211	0,4195	0,5483	0,10	1,00
Tobra + Diclo + Dexa ©	48	0,4385	0,23242	0,03355	0,3711	0,5060	0,10	1,00
Total	150	0,4743	0,22316	0,01822	0,4383	0,5103	0,10	1,00

Tabla 34. Distribución de medias de MAVC por cada grupo expresado en escala decimal durante la Visita 2

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	0,096	2	0,048	0,964	0,384
Dentro de grupos	7,324	147	0,050		
Total	7,420	149			

Tabla 35. Análisis ANOVA de MAVC entre grupos durante la Visita 2

- Visita 3: Con una media de 0,7265 se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,912 tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexta (A)	49	0,7353	0,21401	0,03057	0,6738	0,7968	0,25	1,00
Tobra + Diclo (B)	54	0,7265	0,19253	0,02620	0,6739	0,7790	0,32	1,00
Tobra + Diclo + Dexta (C)	48	0,7175	0,20593	0,02972	0,6577	0,7773	0,32	1,00
Total	151	0,7265	0,20271	0,01650	0,6939	0,7591	0,25	1,00

Tabla 36. Distribución de medias de MAVC por cada grupo expresado en escala decimal durante la Visita 3

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	0,008	2	0,004	0,092	0,912
Dentro de grupos	6,156	148	0,042		
Total	6,164	150			

Tabla 37. Análisis ANOVA de MAVC entre grupos durante la Visita 3

- Visita 4: Con una media de 0,7774 se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,468 tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	49	0,7612	0,18942	0,02706	0,7068	0,8156	0,25	1,00
Tobra + Diclo (B)	54	0,7670	0,20191	0,02748	0,7119	0,8221	0,32	1,00
Tobra + Diclo + Dexa (C)	48	0,8054	0,18308	0,02643	0,7523	0,8586	0,40	1,00
Total	151	0,7774	0,19174	0,01560	0,7465	0,8082	0,25	1,00

Tabla 38. Distribución de medias de MAVC por cada grupo expresado en escala decimal durante la Visita 4

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	0,056	2	0,028	0,763	0,468
Dentro de grupos	5,458	148	0,037		
Total	5,515	150			

Tabla 39. Análisis ANOVA de MAVC entre grupos durante la Visita 4

- Visita 5: Con una media de 0,7774 se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,468 tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	49	0,8894	0,15288	0,02184	0,8455	0,9333	0,50	1,00
Tobra + Diclo (B)	54	0,8674	0,17078	0,02324	0,8208	0,9140	0,50	1,00
Tobra + Diclo + Dexa (C)	48	0,9025	0,13458	0,01943	0,8634	0,9416	0,50	1,00
Total	151	0,8857	0,15387	0,01252	0,8610	0,9104	0,50	1,00

Tabla 40. Distribución de medias de MAVC por cada grupo expresado en escala decimal durante la Visita 5

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	0,032	2	0,016	0,679	0,509
Dentro de grupos	3,519	148	0,024		
Total	3,551	150			

Tabla 41. Análisis ANOVA de MAVC entre grupos durante la Visita 5

## 12.2.5 De presión intraocular

### 12.2.5.1 General

De los 151 ojos incluidos en el estudio, los datos de PIO obtenidos en cada visita fueron los siguientes (resumidos en la [Tabla 42](#)):

- Visita 1: Del total de datos disponibles para la primera visita postoperatoria, la media de PIO fue de 16,40 con un error estándar de 0,249. La mediana de 16,00 al igual que la moda, con una desviación de 3,054. La varianza de 9,329 y la asimetría de 0,413 con un error estándar de asimetría de 0.198. La curtosis de 0,709 con un error estándar de curtosis de 0,394. El rango fue de 16,00 con un valor mínimo de 10,00 y máximo de 26,00 sumando 2460 para dicha visita.
- Visita 2: Del total de datos disponibles para la segunda visita postoperatoria, la media de PIO fue de 20,10 con un error estándar de 0,536. La mediana de 19,00 y la moda de 18,00, con una desviación de 6,319. La varianza de 39,932 y la asimetría de 1,250 con un error estándar de asimetría de 0,206. La curtosis de 2,246 con un error estándar de curtosis de 0.408. El rango fue de 36,00 con un valor mínimo de 10,00 y máximo de 46,00 sumando 2794 para dicha visita.
- Visita 3: Del total de datos disponibles para la tercera visita postoperatoria, la media de PIO fue de 16,03 con un error estándar de 0,293. La mediana de 16,00 al igual que la moda, con una desviación de 3,500. La varianza de 12,253 y la asimetría de 1,042 con un error estándar de asimetría de 0,203. La curtosis de

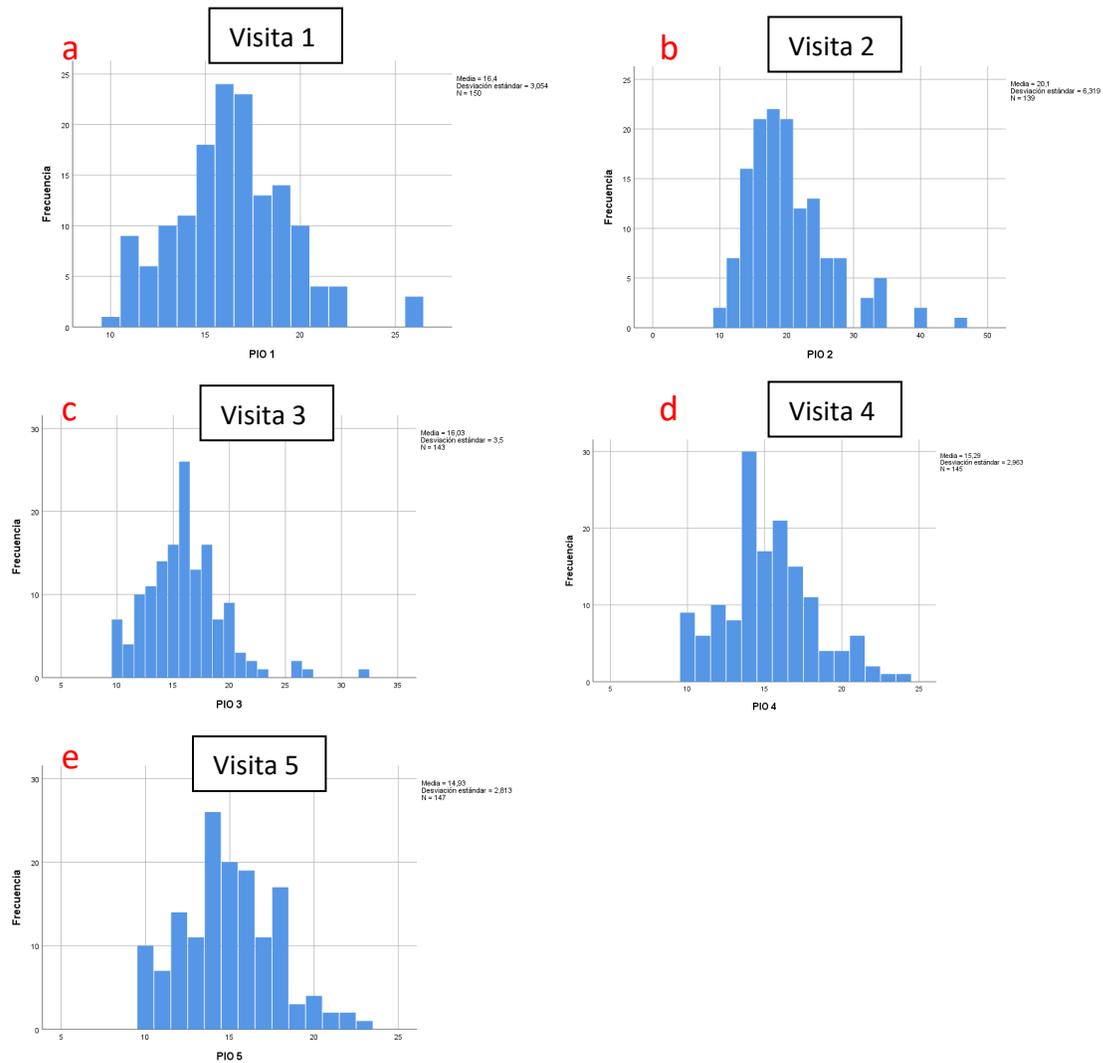
3,039 con un error estándar de curtosis de 0.403. El rango fue de 22,00 con un valor mínimo de 10,00 y máximo de 32,00 sumando 2292 para dicha visita.

- Visita 4: Del total de datos disponibles para la cuarta visita postoperatoria, la media de PIO fue de 15,29 con un error estándar de 0,246. La mediana de 15,00 y la moda de 14,00, con una desviación de 2,963. La varianza de 8,777 y la asimetría de 0,391 con un error estándar de asimetría de 0,201. La curtosis de 0,107 con un error estándar de curtosis de 0.400. El rango fue de 14,00 con un valor mínimo de 10,00 y máximo de 24,00 sumando 2217 para dicha visita.
- Visita 5: Del total de datos disponibles para la quinta visita postoperatoria, la media de PIO fue de 14,93 con un error estándar de 0,232. La mediana de 15,00 y la moda de 14,00, con una desviación de 2,813. La varianza de 7,913 y la asimetría de 0,291 con un error estándar de asimetría de 0,200. La curtosis de -0,107 con un error estándar de curtosis de 0.397. El rango fue de 13,00 con un valor mínimo de 10,00 y máximo de 23,00 sumando 2195 para dicha visita.

		Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
N	Válido	150	139	143	145	147
	Perdidos	1	12	8	6	4
Media		16,40	20,10	16,03	15,29	14,93
Error estándar de la media		0,249	0,536	0,293	0,246	0,232
Mediana		16,00	19,00	16,00	15,00	15,00
Moda		16	18	16	14	14
Desv. Desviación		3,054	6,319	3,500	2,963	2,813
Varianza		9,329	39,932	12,253	8,777	7,913
Asimetría		0,413	1,250	1,042	0,391	0,291
Error estándar de asimetría		0,198	0,206	0,203	0,201	0,200
Curtosis		0,709	2,246	3,039	0,107	-0,107
Error estándar de curtosis		0,394	0,408	0,403	0,400	0,397
Rango		16	36	22	14	13
Mínimo		10	10	10	10	10
Máximo		26	46	32	24	23
Suma		2460	2794	2292	2217	2195
Percentiles	5	11,00	12,00	10,20	10,00	10,00
	25	14,75	16,00	14,00	14,00	13,00
	50	16,00	19,00	16,00	15,00	15,00
	75	18,00	24,00	18,00	17,00	17,00
	95	21,45	34,00	21,80	21,00	20,00

Tabla 42. Análisis estadístico global de la PIO expresado en mmHg durante cada visita

Se observa un comportamiento gaussiano de los datos de presión intraocular en cada una de las visitas, representados en las siguientes gráficas (Figuras 17 a-e).



Figuras 17 a-e. Gráficas de distribución de PIO durante cada visita expresadas en mmHg

### 12.2.5.2 Entre grupos

Las características de PIO de cada grupo en cada visita, y el análisis estadístico correspondiente obtenidos fueron los siguientes:

- Visita 1: Con una media de 16,40mmHg se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,275 tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	48	16,38	2,647	0,382	15,61	17,14	11	22
Tobra + Diclo (B)	54	16,87	2,921	0,397	16,07	17,67	11	26
Tobra + Diclo + Dexa (C)	48	15,90	3,526	0,509	14,87	16,92	10	26
Total	150	16,40	3,054	0,249	15,91	16,89	10	26

Tabla 43. Distribución de medias de PIO por cada grupo expresado en mmHg durante la Visita 1

ANOVA						
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	
Entre grupos	24,178	2	12,089	1,301	0,275	
Dentro de grupos	1365,822	147	9,291			
Total	1390,000	149				

Tabla 44. Análisis ANOVA de PIO entre grupos durante la Visita 1

- Visita 2: Con una media de 20,10mmHg se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,091 tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	45	20,36	5,314	0,792	18,76	21,95	10	33
Tobra + Diclo (B)	52	18,71	5,385	0,747	17,21	20,21	11	34
Tobra + Diclo + Dexa (C)	42	21,55	7,961	1,228	19,07	24,03	10	46
Total	139	20,10	6,319	0,536	19,04	21,16	10	46

Tabla 45. Distribución de medias de PIO por cada grupo expresado en mmHg durante la Visita 2

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	191,201	2	95,600	2,444	0,091
Dentro de grupos	5319,389	136	39,113		
Total	5510,590	138			

Tabla 46. Análisis ANOVA de PIO entre grupos durante la Visita 2

- Visita 3: Con una media de 16,03mmHg se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,106 tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	44	16,16	3,685	0,556	15,04	17,28	10	26
Tobra + Diclo (B)	52	15,27	2,680	0,372	14,52	16,02	10	21
Tobra + Diclo + Dexa ©	47	16,74	3,997	0,583	15,57	17,92	10	32
Total	143	16,03	3,500	0,293	15,45	16,61	10	32

Tabla 47 Distribución de medias de PIO por cada grupo expresado en mmHg durante la Visita 3

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	54,835	2	27,417	2,278	0,106
Dentro de grupos	1685,053	140	12,036		
Total	1739,888	142			

Tabla 48. Análisis ANOVA de PIO entre grupos durante la Visita 3

- Visita 4: Con una media de 15,29mmHg se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,757 tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	45	15,53	3,145	0,469	14,59	16,48	10	21
Tobra + Diclo (B)	51	15,08	2,748	0,385	14,31	15,85	10	23
Tobra + Diclo + Dexa (C)	49	15,29	3,048	0,435	14,41	16,16	10	24
Total	145	15,29	2,963	0,246	14,80	15,78	10	24

Tabla 49. Distribución de medias de PIO por cada grupo expresado en mmHg durante la Visita 4

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	4,948	2	2,474	0,279	0,757
Dentro de grupos	1258,886	142	8,865		
Total	1263,834	144			

Tabla 50. Análisis ANOVA de PIO entre grupos durante la Visita 4

- Visita 5: Con una media de 14,93mmHg se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,947 tomando en cuenta los tres grupos durante esta visita.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	46	14,98	2,887	0,426	14,12	15,84	10	21
Tobra + Diclo (B)	53	14,83	2,343	0,322	14,18	15,48	10	20
Tobra + Diclo + Dexa (C)	48	15,00	3,242	0,468	14,06	15,94	10	23
Total	147	14,93	2,813	0,232	14,47	15,39	10	23

Tabla 51. Distribución de medias de PIO por cada grupo expresado en mmHg durante la Visita 5

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	0,870	2	0,435	0,054	0,947
Dentro de grupos	1154,450	144	8,017		
Total	1155,320	146			

Tabla 52. Análisis ANOVA de PIO entre grupos durante la Visita 5

### 12.2.5.3 Análisis de incremento

Para el análisis comparativo entre los distintos grupos se utilizó el análisis de incremento de presión intraocular para cada grupo. Los resultados obtenidos, separados por visita fueron los siguientes:

- Visita 2: Con una media de incremento de 23,2712 se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,007 tomando en cuenta los tres grupos durante la visita 24 horas posterior a la cirugía.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	45	24,5269	33,89866	5,05331	14,3426	34,7112	-41,18	100,00
Tobra + Diclo (B)	52	12,5441	26,16326	3,62819	5,2602	19,8280	-31,25	71,43
Tobra + Diclo + Dexa (C)	41	35,4980	43,44545	6,78504	21,7850	49,2111	-26,92	142,11
Total	138	23,2712	35,55152	3,02635	17,2868	29,2556	-41,18	142,11

Tabla 53. Análisis de incremento de medias de PIO por cada grupo expresado en mmHg durante la Visita 2

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	12183,940	2	6091,970	5,109	<b>0,007</b>
Dentro de grupos	160971,848	135	1192,384		
Total	173155,788	137			

Tabla 54. Análisis ANOVA de incrementos de PIO entre grupos durante la Visita 2

Al obtener un nivel de significancia  $< 0,05$ , se procedió a realizar un análisis de comparaciones múltiples entre los tres grupos, obteniendo una significancia de **0.091** comparando el grupo A con respecto al grupo B, y una significancia del **0.002** comparando el grupo B con respecto al grupo C. La significancia entre los grupos A y C fue de **0.143**.

Variable dependiente: Visita 2		DMS				
					Intervalo de confianza al 95%	
(I) grup		Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Límite inferior	Límite superior
Tobra + Dexa (A)	Tobra + Diclo (B)	11,98279	7,03050	0,091	-1,9214	25,8869
	Tobra + Diclo + Dexa (C)	-10,97114	7,45520	0,143	-25,7152	3,7729
Tobra + Diclo (B)	Tobra + Dexa (A)	-11,98279	7,03050	0,091	-25,8869	1,9214
	Tobra + Diclo + Dexa (C)	-22,95393*	7,21200	<b>0,002</b>	-37,2171	-8,6908
Tobra + Diclo + Dexa (C)	Tobra + Dexa (A)	10,97114	7,45520	0,143	-3,7729	25,7152
	Tobra + Diclo (B)	22,95393*	7,21200	<b>0,002</b>	8,6908	37,2171

Tabla 55. Análisis de comparaciones múltiples entre grupos, con respecto a análisis de incremento de PIO durante la visita 2

Visita 3: Con una media de incremento de -0,8851 se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,003 tomando en cuenta los tres grupos durante la visita 1 semana posterior a la cirugía.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	44	-1,1492	19,64140	2,96105	-7,1208	4,8223	-44,44	46,15
Tobra + Diclo (B)	52	-8,4659	20,05701	2,78141	-14,0499	-2,8820	-41,18	50,00
Tobra + Diclo + Dexa (C)	47	7,7494	28,12592	4,10259	-0,5087	16,0074	-36,84	91,67
Total	143	-0,8851	23,73412	1,98475	-4,8086	3,0383	-44,44	91,67

Tabla 56. Análisis de incremento de medias de PIO por cada grupo expresado en mmHg durante la Visita 3

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	6495,507	2	3247,754	6,187	<b>0,003</b>
Dentro de grupos	73494,320	140	524,959		
Total	79989,827	142			

Tabla 57. Análisis ANOVA de incrementos de PIO entre grupos durante la Visita 3

Al obtener un nivel de significancia  $< 0,05$ , se procedió a realizar un análisis de comparaciones múltiples entre los tres grupos, obteniendo una significancia de **0.066** comparando el grupo A con respecto al grupo C, y una significancia del **0.001** comparando el grupo B con respecto al grupo C. La significancia entre los grupos A y B fue de **0.121**.

Variable dependiente: Visita 3						
DMS						
		Intervalo de confianza al 95%				
(I) grup		Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Límite inferior	Límite superior
Tobra + Dexa (A)	Tobra + Diclo (B)	7,31672	4,69322	0,121	-1,9620	16,5955
	Tobra + Diclo + Dexa (C)	-8,89859	4,80627	0,066	-18,4008	0,6037
Tobra + Diclo (B)	Tobra + Dexa (A)	-7,31672	4,69322	0,121	-16,5955	1,9620
	Tobra + Diclo + Dexa (C)	-16,21531*	4,61137	0,001	-25,3322	-7,0984
Tobra + Diclo + Dexa (C)	Tobra + Dexa (A)	8,89859	4,80627	0,066	-0,6037	18,4008
	Tobra + Diclo (B)	16,21531*	4,61137	0,001	7,0984	25,3322

Tabla 58. Análisis de comparaciones múltiples entre grupos, con respecto a análisis de incremento de PIO durante la visita 3

- Visita 4: Con una media de incremento de -4,4865 se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,117 tomando en cuenta los tres grupos durante la visita 4 semanas posterior a la cirugía.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexa (A)	45	-3,4252	18,67842	2,78441	-9,0369	2,1864	-44,44	33,33
Tobra + Diclo (B)	51	-9,0657	16,88130	2,36385	-13,8136	-4,3177	-41,18	46,67
Tobra + Diclo + Dexa (C)	48	-0,6160	25,19887	3,63714	-7,9330	6,7010	-47,37	75,00
Total	144	-4,4865	20,70153	1,72513	-7,8965	-1,0764	-47,37	75,00

Tabla 59. Análisis de incremento de medias de PIO por cada grupo expresado en mmHg durante la Visita 4

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	1839,188	2	919,594	2,181	<b>0,117</b>
Dentro de grupos	59443,968	141	421,588		
Total	61283,157	143			

Tabla 60. Análisis ANOVA de incrementos de PIO entre grupos durante la Visita 4

- Visita 5: Con una media de incremento de -7,2450 se obtuvo, mediante prueba de ANOVA, un nivel de significancia de 0,256 tomando en cuenta los tres grupos durante la visita 4 semanas posterior a la cirugía.

	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Tobra + Dexta (A)	46	-7,2450	20,39315	3,00681	-13,3011	-1,1890	-41,18	66,67
Tobra + Diclo (B)	53	-10,6843	16,01018	2,19917	-15,0973	-6,2714	-53,85	25,00
Tobra + Diclo + Dexta (C)	47	-4,5274	19,53237	2,84909	-10,2624	1,2075	-38,89	61,54
Total	146	-7,6187	18,67080	1,54521	-10,6727	-4,5647	-53,85	66,67

Tabla 61. Análisis de incremento de medias de PIO por cada grupo expresado en mmHg durante la Visita 5

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	953,644	2	476,822	1,375	0,256
Dentro de grupos	49593,186	143	346,805		
Total	50546,830	145			

Tabla 62. Análisis ANOVA de incrementos de PIO entre grupos durante la Visita 5

### 12.2.6 De inflamación

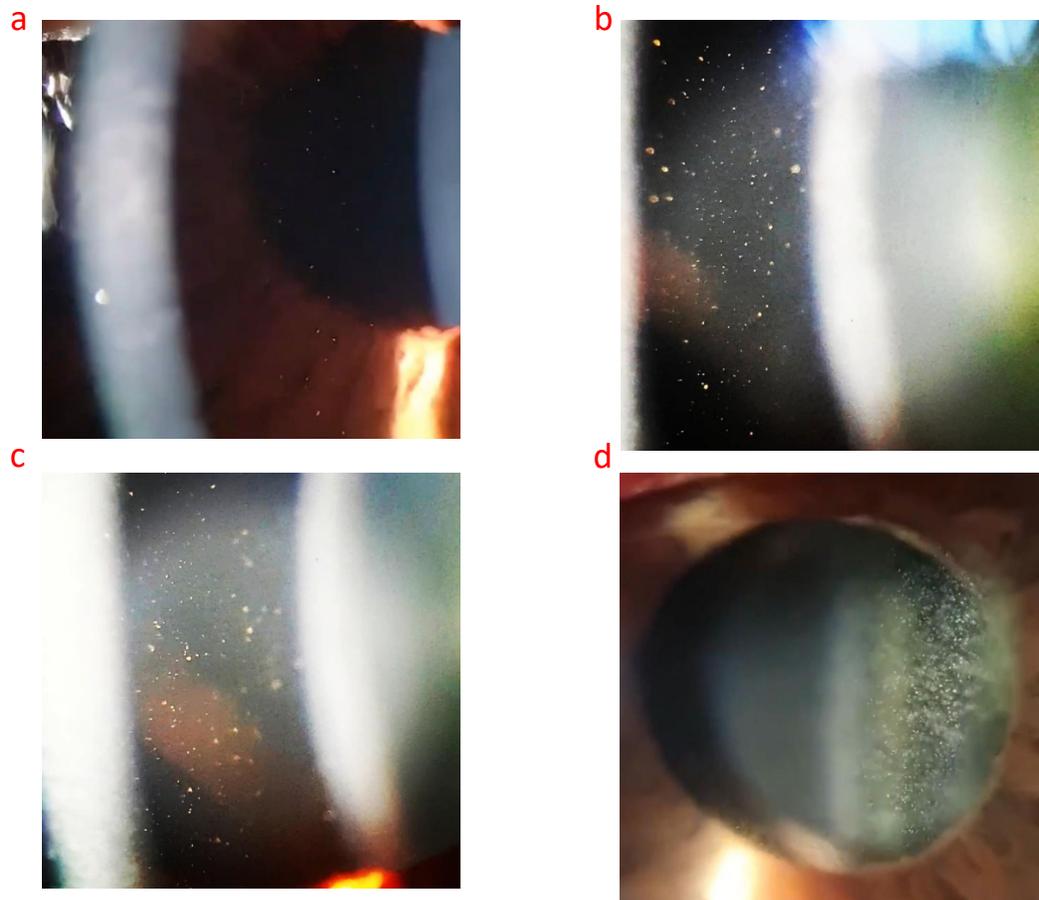
En cuanto a la inflamación se catalogó según la clasificación SUN (76) del **Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data** representado en la siguiente tabla (Tabla 63):

Grado	Células en campo
0+	< 1
0,5+	01-05
1+	06-15
3+	16-25
3+	26-50
4+	50+

Utilizando un haz de 1mm en la lámpara de hendidura

Tabla 63. Clasificación SUN para graduar presencia de células en cámara anterior

Dicho esquema valora la presencia de células en la cámara anterior del ojo, mediante un haz de luz de 1mm en la lámpara de hendidura y la contabilización de dichas células en el área ya mencionada (Figuras 18 a-d).



Figuras 18. Fotografía mediante lámpara de hendidura que muestra la presencia de células en cámara anterior. a 1+, b 2+, c 3+ y d 4+

\* Imágenes cortesía del Dr. Sebastián Vega del servicio de oftalmología del Hospital San Borja Arriarán, Santiago de Chile.

Sólo se observó presencia de células en las Visita 2 y 3 (a las 24 horas y a la semana de la cirugía), por lo que fueron los datos que finalmente se analizaron. Los datos obtenidos fueron los siguientes:

- Visita 2: De los 135 datos disponibles para esta visita, 69 pacientes presentaron 2+ lo que corresponde a un 45,7% del total. 59 pacientes 1+, que corresponde a un 39,1%. Cuatro pacientes 0,5+, que corresponde a un 2,6%, y tres pacientes 3+, que corresponde a un 2% del total. No hubo pacientes con 0+ ni 4+ durante esta visita.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0,0+	0	0,0	0,0	0,0
	0,5+	4	2,6	3,0	3,0
	1,0+	59	39,1	43,7	46,7
	2,0+	69	45,7	51,1	97,8
	3,0+	3	2,0	2,2	100,0
	4+	0	0,0	0,0	100,0
	Total	135	89,4	100,0	

Tabla 64. Distribución de celularidad intraocular expresada en cruces + durante la Visita 2

Los resultados de cada grupo fueron los siguientes (tabla 65):

En grupo A hubo 43 pacientes de los cuales dos presentaron 0.5+, 17 presentaron 1+, 23 presentaron 2+ y un paciente 3+ lo que corresponde a un 4,7%, 39,5%, 53,5% y 2,3% respectivamente.

En grupo B hubo 49 pacientes de los cuales uno presentó 0.5+, 18 presentaron 1+, 28 presentaron 2+ y dos pacientes 3+ lo que corresponde a un 2,0%, 36,7%, 57,1% y 4,1% respectivamente.

En grupo C hubo 43 pacientes de los cuales uno presentó 0.5+, 24 presentaron 1+, 18 presentaron 2+ y no hubo pacientes con 3+ lo que corresponde a un 2,3%, 55,8%, 41,9% y 0% respectivamente.

		0,5	1,0	2,0	3,0	Total	
Grupo	Tobra + Dexa (A)	Recuento	2	17	23	1	43
		% dentro de grupo	4,7%	39,5%	53,5%	2,3%	100,0%
	Tobra + Diclo (B)	Recuento	1	18	28	2	49
		% dentro de grupo	2,0%	36,7%	57,1%	4,1%	100,0%
	Tobra + Diclo + Dexa (C)	Recuento	1	24	18	0	43
		% dentro de grupo	2,3%	55,8%	41,9%	0,0%	100,0%
Total		Recuento	4	59	69	3	135
		% dentro de grupo	3,0%	43,7%	51,1%	2,2%	100,0%

Tabla 65. Tabla Cruzada entre cantidad de células y cada grupo durante la Visita 2

En las pruebas de chi-cuadrado se observó una significancia de 0,469 para Chi cuadrado de Pearson, 0,388 para razón de verosimilitud y 0,213 para asociación lineal por lineal.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,608 <sup>a</sup>	6	0,469
Razón de verosimilitud	6,325	6	0,388
Asociación lineal por lineal	1,548	1	0,213
N de casos válidos	135		

Tabla 66. Pruebas de chi-cuadrado para análisis de celularidad entre grupos durante la Visita 2

- Visita 3: De los 151 datos disponibles para esta visita, 139 pacientes presentaron 0+ lo que corresponde a un 92,1% del total. Siete pacientes 1+, que corresponde a un 4,6%. Tres pacientes 0,5+, que corresponde a un 2,0%, y dos pacientes 2+, que corresponde a un 1,3% del total. No hubo pacientes con 3+ ni 4+ durante esta visita.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0,0+	139	92,1	92,1	92,1
	0,5+	3	2,0	2,0	94,0
	1,0+	7	4,6	4,6	98,7
	2,0+	2	1,3	1,3	100,0
	3,0+	0	0,0	0,0	100,0
	4,0+	0	0,0	0,0	100,0
	Total	151	100,0	100,0	

Tabla 67. Distribución de celularidad intraocular expresada en cruces + durante la Visita 3

Los resultados de cada grupo fueron los siguientes (tabla 68):

En grupo A hubo 48 pacientes de los cuales 45 presentaron 0+, no hubo pacientes que presentaran 0,5+, 3 presentaron 1+ y no hubo pacientes con 3+ lo que corresponde a un 93,8%, 0%, 6,3% y 0% respectivamente.

En grupo B hubo 54 pacientes de los cuales 50 presentaron 0+, dos pacientes presentaran 0,5+, uno presentó 1+ y un paciente 2+ lo que corresponde a un 92,6%, 3,7%, 1,9% y 1,9% respectivamente.

En grupo C hubo 49 pacientes de los cuales 44 presentaron 0+, un paciente presentó 0,5+, tres presentaron 1+ y un paciente 2+ lo que corresponde a un 89,8%, 2,0%, 6,1% y 2,0% respectivamente.

			,0	,5	1,0	2,0	Total
Grupo	Tobra + Dexta (A)	Recuento	45	0	3	0	48
		% dentro de grupo	93,8%	0,0%	6,3%	0,0%	100,0%
	Tobra + Diclo (B)	Recuento	50	2	1	1	54
		% dentro de grupo	92,6%	3,7%	1,9%	1,9%	100,0%
	Tobra + Diclo + Dexta (C)	Recuento	44	1	3	1	49
		% dentro de grupo	89,8%	2,0%	6,1%	2,0%	100,0%
Total		Recuento	139	3	7	2	151
		% dentro de grupo	92,1%	2,0%	4,6%	1,3%	100,0%

Tabla 68. Tabla Cruzada entre cantidad de células y cada grupo durante la Visita 3

En las pruebas de chi-cuadrado se observó una significancia de 0,657 para Chi cuadrado de Pearson, 0,452 para razón de verosimilitud y 0,433 para asociación lineal por lineal.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,145 <sup>a</sup>	6	0,657
Razón de verosimilitud	5,750	6	0,452
Asociación lineal por lineal	0,614	1	0,433
N de casos válidos	151		

Tabla 69. Pruebas de chi-cuadrado para análisis de celularidad entre grupos durante la Visita 3

### 12.3 Acontecimientos adversos

Durante el transcurso del presente ensayo clínico se observaron los siguientes acontecimientos adversos:

Si bien 45 pacientes presentaron hipertensión ocular mayor a 21mmHg durante las primeras 24 horas posteriores a la cirugía (visita 2), se consideró hipertensión ocular verdadera a los pacientes que presentaron hipertensión ocular en la visita 3, es decir siete días posterior a la cirugía. Se observó HTO en siete pacientes, de los cuales: un paciente presentó HTO leve, seis pacientes HTO moderada, y no hubo pacientes que presentaran HTO intensa.

Tan solo un paciente presentó alergia ocular a la tercera semana de tratamiento con la pauta B, lo que representa un 0.97% del total de pacientes tratados con diclofenaco. Dicho evento se resolvió eliminando el diclofenaco y pautando olopatadina + dexametasona, remitiendo a los pocos días del inicio del tratamiento, por lo que fue catalogado como un AA posiblemente relacionada leve. Dicho paciente no presentó engrosamiento macular en ninguna visita en el transcurso del seguimiento.

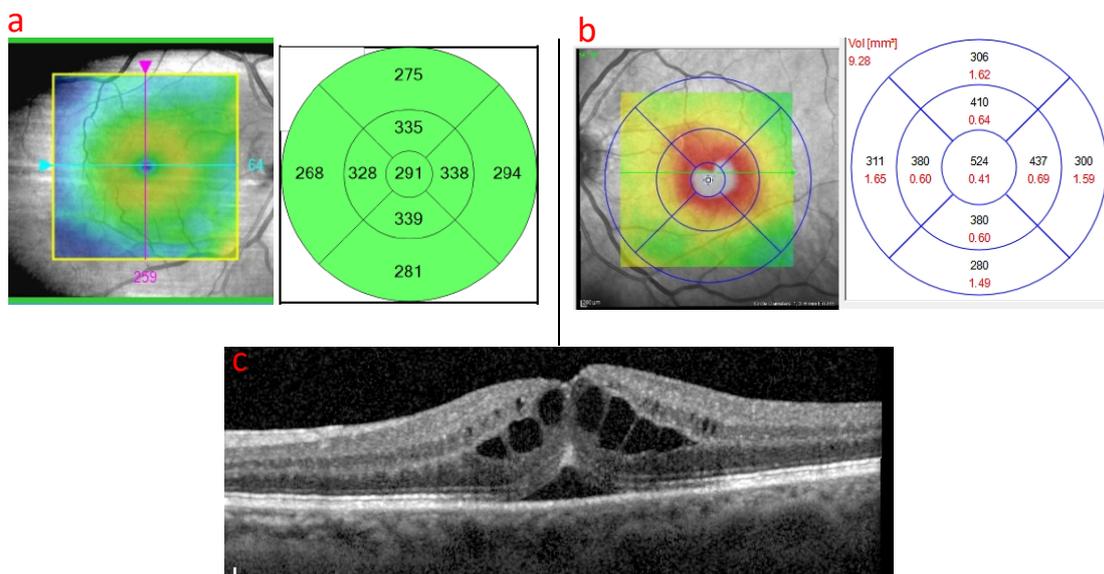
Un sólo paciente presentó uveítis, pero posterior a acabar las cuatro semanas de tratamiento con la pauta C, por lo que no fue considerado un AA relacionado al tratamiento. Se indicó pauta descendiente de dexametasona tópica con lo que cedió el cuadro inflamatorio a los pocos días de iniciado el tratamiento.

No se observaron eventos de endoftalmitis aguda durante el transcurso del estudio ni de ningún otro acontecimiento adverso grave.

## 12.4 Resultados adicionales

Del total de pacientes reclutados, hubo dos casos que meses después de la cirugía del ojo incluido en el estudio, desarrollaron EMP durante el seguimiento del postoperatorio de la cirugía de catarata del ojo contralateral. El esquema utilizado para este segundo ojo fue el tratamiento postoperatorio estándar utilizado en el servicio de oftalmología del hospital, compuesta por una combinación de tobramicina y dexametasona, en pauta descendente, durante un mes.

El primer paciente, en tratamiento con pauta C, presentó un GMC de  $291\mu\text{m}$  a las 4 semanas de la cirugía del ojo incluido en el estudio. Durante el seguimiento del postoperatorio del ojo contralateral, a cuatro semanas de la cirugía se observó EMP con un GMC de  $524\mu\text{m}$  (Figuras 19 a y b).

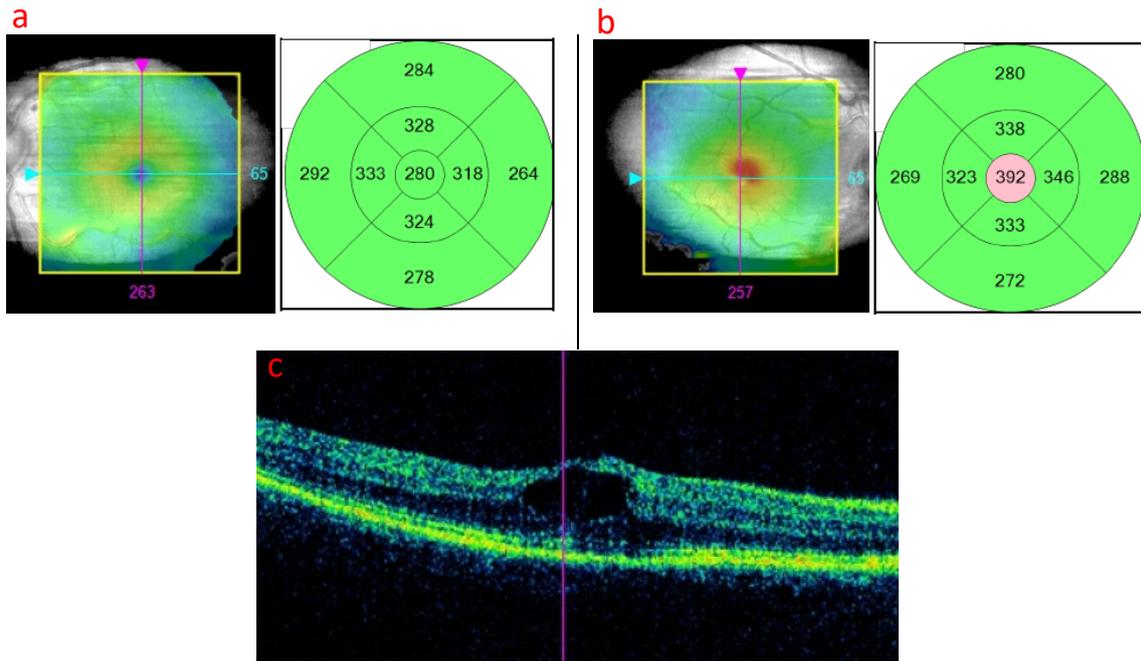


Figuras 19 a. A la derecha el GMC en rejilla ETDRS a las 4 semanas de la cirugía del primer ojo

b. A la izquierda el GMC en rejilla ETDRS a las 4 semanas del ojo contralateral.

c. OCT macular del ojo contralateral afectado de EMP

El segundo paciente, en tratamiento con pauta B, presentó un GMC de  $280\mu\text{m}$  a las cuatro semanas de la cirugía del ojo incluido en el estudio. Durante el seguimiento del postoperatorio del ojo contralateral, a cuatro semanas de la cirugía se observó EMP con un GMC de  $392\mu\text{m}$  (Figuras 20 a y b).



Figuras 20 a. A la derecha el GMC en rejilla ETDRS a las 4 semanas de la cirugía del primer ojo

b. a la izquierda el GMC en rejilla ETDRS a las 4 semanas del ojo contralateral.

c. OCT macular del ojo contralateral afectado de EMP

# 13

## Discusión

- 13.1 De los materiales y método empleados
  - 13.1.1 Diseño del estudio
  - 13.1.2 Población en estudio
  - 13.1.3 Tratamientos en investigación
  - 13.1.4 Recolección de datos y mediciones
  - 13.1.5 Análisis estadístico
- 13.2 De variables clínico-demográficas
  - 13.2.1 Edad
  - 13.2.2 Sexo
  - 13.2.3 Lateralidad
  - 13.2.4 Características de la catarata
  - 13.2.5 Cumplimiento del tratamiento
- 13.3 De la variable principal: Edema macular pseudofáquico
- 13.4 De las variables secundarias
  - 13.4.1 De grosor macular central
    - 13.4.1.1 General y entre grupos
    - 13.4.1.2 Análisis de incrementos
  - 13.4.2 De agudeza visual
  - 13.4.3 De presión intraocular
    - 13.4.3.1 General y entre grupos
    - 13.4.3.2 Análisis de incremento
  - 13.4.4 De inflamación
- 13.5 Limitaciones del estudio
- 13.6 Aportaciones del estudio

### 13.1 De los materiales y método empleados

Para poder caracterizar de manera adecuada este ensayo clínico se tomó en consideración la validez interna del mismo y con ello su solidez. En este contexto, se utilizó como base las recomendaciones del grupo CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (81). En los 25 ítems a analizar, agrupados en sus seis dominios que representan los puntos más importantes que debieran estar incluidos en todos los reportes de ensayo clínico aleatorizado, título y resumen, introducción, metodología, resultados, discusión y otra información; se logró una positiva evaluación, además de la inclusión de un diagrama de flujo de los participantes en el ensayo.

#### 13.1.1 Diseño del estudio

Con el objetivo de poder comparar diferentes pautas de tratamiento durante el postoperatorio de cirugía de cataratas, para la prevención del EMP, se diseñó el presente ensayo clínico randomizado y doble ciego compuesto de tres brazos paralelos. Según el consenso dominante, este tipo de estudios es considerado el método de investigación adecuado para la evaluación tanto de la eficacia como la seguridad de las distintas pautas de tratamiento.

### 13.1.2 Población en estudio

La población estudiada fue reclutada de la zona de influencia que corresponde al Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell y sus centros de atención primaria en la ciudad de Sabadell y sus alrededores, pertenecientes a la provincia de Barcelona, España. Se valoraron todas las historias de los pacientes diagnosticados de catarata, sin importar el tipo opacidad, y por lo tanto en lista de espera para cirugía de facoemulsificación con implante de lente intraocular. Se incluyeron consecutivamente todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión por lo que, mediante un muestreo aleatorio simple, se logró una muestra lo más homogénea posible y por ende representativa de la población.

Se excluyeron todos los pacientes diabéticos del estudio, ya que la incidencia de edema macular pseudofáquico es bastante mayor a la de la población no diabética. De esta forma, a pesar de que incluir a estos pacientes hubiese permitido una muestra más amplia, desestimarlos favoreció a que la muestra finalmente obtenida fuese mucho más uniforme y libre de sesgos que pudiesen haber llevado a conclusiones erradas al finalizar el estudio.

### 13.1.3 Tratamientos en investigación

La intervención quirúrgica realizada fue llevada a cabo en el centro quirúrgico ambulatorio del servicio de oftalmología del Hospital Parc Taulí, mediante técnica de facoemulsificación e implante de lente intraocular. Los procedimientos fueron realizados por el mismo cirujano oftalmólogo, experimentado en cirugía de cataratas, con el objetivo de evitar errores y sesgos.

La cirugía realizada fue la facoemulsificación estándar de cristalino, utilizando para ello un facoemulsificador modelo Centurion® de Alcon. Todas las cirugías fueron realizadas con anestesia tópica y sedación oral con una benzodiazepina previo a la cirugía. Los pacientes fueron dilatados con tropicamida y fenilefrina antes de comenzar la cirugía. Los pasos de la cirugía fueron los siguientes: realización de una paracentesis inicial, inyección de lidocaína al 2% en la cámara anterior del ojo, inyección de viscoelástico Provisc® y realización de la incisión principal con un cuchillo quirúrgico de 2.75mm.

Luego, se procedió a realizar la capsulorrexis e hidrodissección, hidrod laminación y rotación del núcleo. Posterior a ello se realizó una facoemulsificación de la catarata y luego aspiración de las masas. A continuación, se inyectó viscoelástico Provisc® para expandir el saco capsular y se procedió a implantar una lente intraocular. Finalmente, se aspiró el viscoelástico previamente inyectado y se procedió a cerrar las incisiones mediante hidrosutura antes de inyectar 1 mg de Cefuroxima intracamerular.

El modelo de la lente utilizada fue en su mayoría la lente Clareon® SY60WF de Alcon (Figura 21), cuyas especificaciones se resumen en la tabla a continuación (Tabla 70), con lo que se logró disminuir aún más cualquier sesgo relacionado al tipo de lente intraocular utilizado.

LIO CLAREON®	
Especificaciones	CLAREON®
Tipo de óptica	Asimétrica biconvexa
Asfericidad	-0,2 µm (superficie anterior)
Material de la óptica	Hidrofóbica acrílica
Diámetro de la óptica	6,0mm
Tamaño total	13,0mm
Poder de la LIO	+6,0 a +30,0 D (cada 0,5D)
Angulación de la háptica	0° planar
Configuración de la háptica	STABLEFORCE™ háptica modificada
Fotoprotección	Filtro UV y azul
Índice de refracción	1,55
Constante-A sugerida (SKR-T)	119,1 (PCI-Optical)

Tabla 70. Especificaciones técnicas de la lente intraocular Clareon® SY60WF

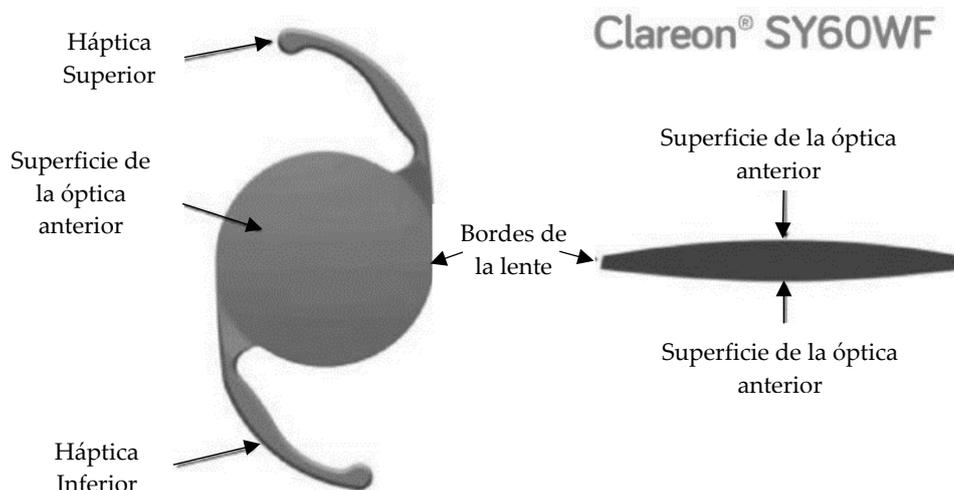


Figura 21. Lente intraocular Clareon® SY60WF

\* Imagen obtenida de sitio oficial del fabricante del producto [www.alcon.com](http://www.alcon.com)

Una vez operado el paciente, se le entregó una bolsa sellada previamente preparada en la unidad de farmacia del Hospital Parc Taulí, con cada una de las gotas de tratamiento, completamente enmascarados en el servicio de farmacia del hospital, con lo que ni el paciente ni el investigador supo qué colirios se estaban utilizando durante las cuatro semanas de tratamiento. En la bolsa entregada a cada paciente se incluyeron cuatro botellas de colirio. Dos botellas A y dos botellas B. Es decir, cada una venía con una botella adicional, para evitar cualquier tipo de problema de suministro durante el periodo de tratamiento acordado. Con ello, intentamos evitar que el paciente tuviese que venir al hospital a pedir un recambio de su tratamiento en caso de pérdida o término del contenido antes de tiempo.

A pesar de un correcto ordenamiento de la medicación, ocurrió que a tres pacientes se les entregó una pauta errónea (la pauta habitual de postoperatorio de cataratas), sin entregarles la medicación correcta. Es por ello, por lo que estos tres pacientes fueron eliminados del seguimiento del estudio al no representar al grupo a los que fueron aleatorizados.

Es importante destacar que tres pacientes, después de ser reclutados para el estudio, rechazaron ser operados por lo que fueron eliminados del ensayo clínico. Además, 17 pacientes rechazaron continuar en el estudio una vez operados, por lo que fueron igualmente eliminados del estudio, tal cual les fue informado cuando firmaron el consentimiento informado. Por último, tres pacientes no

fueron operados por problemas médicos asociados y dos pacientes fallecieron durante el transcurso del estudio, ambos en espera de ser operados. Uno de ellos falleció de COVID-19 y el otro, de pancreatitis aguda. En resumen, 28 pacientes debieron ser excluidos de los 179 pacientes inicialmente reclutados (**Esquema 1**).

#### 13.1.4 Recolección de datos y mediciones

Durante el desarrollo del estudio se guardaron todos los datos en un cuaderno de recogida de datos CDR que contenían todas las variables a identificar. Dichos CDR fueron guardados en una unidad física y otra virtual cada vez que se modificaba según las visitas de cada paciente lo que permitió una buena fiabilidad de la recogida de datos y por ende de los resultados. No se identificó a los sujetos mediante el nombre o las iniciales en el CRD ni en ningún documento del ensayo, sino que fueron identificados con un número exclusivo de identificación del sujeto lo que confirió una buena confidencialidad.

En ningún momento del estudio se desenmascaró la medicación por lo que, tanto el investigador como el paciente, nunca supieron que tratamiento recibieron, lo que confirió una buena merma en el sesgo de detección.

El hecho de haber seguido el protocolo original, con mínimas modificaciones principalmente de redacción, permitió descartar el sesgo de informe selectivo al no interferir en las variables previamente definidas durante su elaboración.

En cuanto a la variable principal, porcentaje de pacientes que presentan edema macular pseudofáquico medido por OCT, el hecho de no haber utilizado una AGF a cada uno de los pacientes, como método diagnóstico alternativo, pudo haber resultado en un sesgo de observación mínimo en los casos de pacientes con engrosamientos subclínicos y no visibles a la OCT. Por eso, se utilizaron cortes arbitrarios de engrosamiento macular postoperatorio a las cuatro semanas,

mayor a un 5%, 8% y 10% con respecto al valor de GMC preoperatorio, con el objetivo de poder caracterizar engrosamientos maculares no visibles en OCT que pudiesen corresponder a un edema macular no fiable a la tomografía.

Con respecto a la medición de la agudeza visual, al ser esta una prueba subjetiva, podemos esperar algún tipo de sesgo de observación, ya que su medición depende en gran parte del paciente y de factores independientes al examinador.

En relación con la magnitud de inflamación según la presencia de células en cámara anterior, se puede haber incurrido nuevamente en un sesgo de observación, ya que la medición se basa en la observación subjetiva del examinador. Hubiese sido una opción la utilización de la misma OCT, pero en cámara anterior, para contabilizar de una manera más fiable la cantidad de células y con ello tener una medida más objetiva de la misma.

Por otra parte, la medición de la PIO durante el postoperatorio inmediato puede ser sobrestimada sin necesidad de una relación directa con el tipo de medicación utilizada, sino que generalmente por una retención de visco en la cámara anterior. Es por ello por lo que finalmente dichos valores, a las 24 horas, fueron desestimados a expensas de las mediciones de PIO a la semana, cuatro semanas y doce semanas de la cirugía.

### 13.1.5 Análisis estadístico

En cuanto al cálculo en el tamaño de la muestra, existió una dificultad inicial debido a lo dispar de los datos de incidencia de edema macular pseudofáquico publicados en la literatura a la fecha. Según la evidencia actual, la variación en incidencia de EMP clínico fluctúa entre un 0.1% y un 2.35% (25, 26), y de EMP subclínico entre un 4% (27) y un 41% medido por OCT (28, 29); y de hasta un 60% medido por AGF (29).

Esto hace bastante difícil un cálculo adecuado de la muestra, por lo que, para su realización, se estimó una incidencia del 25% de EMP tanto clínico como subclínico en el grupo control (tobramicina + dexametasona) con una reducción a un 5% al combinar diclofenaco tobramicina y de un 1% al combinar los tres medicamentos. Con dichos datos se logró realizar un cálculo acorde, aceptando un riesgo alfa de 0.05, un riesgo beta inferior al 0.2 en un contraste bilateral, utilizando un nivel de significación de  $\alpha=0.05$  para todas las pruebas. De igual manera, a pesar de los resultados contundentes obtenidos al analizar los datos de este ensayo clínico, un mayor tamaño muestral, pudiese haber ayudado a mejorar el poder estadístico de los resultados.

Con respecto al sistema de aleatorización al azar, se obtuvo una buena secuenciación de los pacientes reclutados en el estudio, y dicha información fue custodiada por la unidad de farmacia del hospital con lo que nunca se afectó, mediante sesgo de selección, a cada uno de los individuos incluidos en el ensayo.

Cabe destacar que este estudio comparó distintas pautas de medicamentos ya utilizados para el tratamiento postoperatorio de la cirugía de cataratas mediante técnica de facoemulsificación con implante de lente intraocular, por lo que no fue necesaria una autorización para la introducción de una nueva terapia farmacológica. Además, el hecho de que cada una de las botellas tenían una forma y color similares, se logró enmascarar de manera adecuada los tratamientos en cada uno de los pacientes del estudio, permitiendo un doble ciego infranqueable durante todo el seguimiento.

## 13.2 De variables clínico-demográficas

### 13.2.1 Edad

Con una media de 73,72 años en nuestra muestra, las pruebas estadísticas aplicadas a los resultados, analizado mediante una prueba de ANOVA (Tabla 5), permitieron desestimar cualquier tipo de diferencia relacionada a la edad, por lo que no existirían diferencias en la respuesta a las diferentes pautas administradas durante el estudio.

### 13.2.2 Sexo

Si bien se reclutaron más mujeres que hombres, 64,9% y 35,1% respectivamente, las pruebas estadísticas aplicadas a los resultados por sexo permitieron desestimar cualquier tipo de diferencia entre ambos grupos. Cada una de las pruebas de chi-cuadrado utilizadas demostraron una significancia bilateral mayor a 0.3, muy alejados de 0.05, permitiendo rechazar cualquier tipo de relación entre sexo y desarrollo de edema macular (Tabla 7).

### 13.2.3 Lateralidad

En el caso de la lateralidad, un 57% de los ojos operados fue ojo derecho y un 43% ojo izquierdo (Tabla 8). No se asumieron diferencias por ojo, por lo que no se realizaron pruebas estadísticas respecto a este punto.

#### 13.2.4 Características de la catarata

En cuanto al tipo de catarata, no se hizo diferenciación en cuanto a su tipo y relación con el grosor macular, lo que hubiese podido servir para poder definir si algún tipo de catarata en específico pudiese tener un mayor riesgo de desarrollar EMP con respecto a otros. En este caso, un 54,6% de los pacientes presentó una catarata corticonuclear y sólo un 8,7% una catarata subcapsular posterior por lo que los grupos no hubiesen podido ser comparados de manera adecuada. El resto se dividió entre cataratas corticales y nucleares ([Tabla 9](#)).

#### 13.2.5 Cumplimiento del tratamiento

Del total de 179 pacientes reclutados, 28 sujetos, un 18,54%, fueron excluidos del estudio por diversas razones ya explicadas en el apartado 13.1.3 del presente trabajo, valor cercano al 15% de estimación de pérdida previamente establecido en el protocolo. Se incluyeron, por lo tanto, sólo a los 151 pacientes que cumplieron el esquema terapéutico asignado con el objetivo de poder analizar de mejor manera los resultados obtenidos. Esto ayuda a eliminar cualquier tipo de sesgo de selección ya que no se analizaron pacientes asignados a un grupo, que fuesen tratados con una medicación diferente a la que le correspondía.

A pesar de que existieron algunos pacientes que faltaron a alguna de las visitas, sólo cuatro sujetos, un 2,65% del total de la muestra, se ausentaron de la visita de las cuatro semanas, identificada como la visita más importante durante el seguimiento, ya que es en este momento donde se identifica la gran mayoría de

casos de EMP. De igual manera, dichos datos fueron analizados con el objetivo de evaluar la evolución del GMC y otras variables, en las visitas consecutivas.

Cabe destacar que, durante todo el seguimiento, a cada paciente se le explicó la importancia de administrar el tratamiento de manera adecuada y de instilar cada una de las dos gotas según la pauta previamente explicada, durante las cuatro semanas del postoperatorio, por lo que se intentó de disminuir cualquier tipo de error en el suministro y administración del tratamiento.

### 13.3 De la variable principal: Edema macular pseudofáquico

Del total de casos estudiados, se observó una incidencia del 1.32%, muy similar al 1.17% (40) de incidencia reportado en el estudio que concentra la mayor cantidad de pacientes afectados de EMP estudiados a la fecha. Esto es sumamente relevante a la hora de analizar los resultados, ya que aporta un mayor soporte, a la hora de valora el estudio.

El dato más importante de nuestro trabajo es que ambos casos registrados, fueron de pacientes pertenecientes al grupo A, es decir, pacientes tratados con tobramicina y dexametasona tópica. Este evento hace que la incidencia en dicho grupo se eleve a un 4,16%, lo que hace que sea 3 veces más probable de desarrollar EMP en pacientes tratados con esta pauta, o visto desde otra perspectiva, en pacientes que no fueron tratados con diclofenaco.

En complemento a lo anterior, es sumamente relevante mencionar que, a pesar de experimentar un deterioro clínico y objetivable de la agudeza visual durante el periodo "inflamatorio", la ganancia visual final, fue de 1.0 en ambos casos, lo que permite inferir que la agudeza visual final no pareciera ser afectada por eventos de este tipo, pero que sí ralentizaría el proceso de recuperación visual normal durante el postoperatorio de la cirugía de catarata.

Otro punto relevante para discutir es que, en ambos casos, durante la visita de las doce semanas del postoperatorio se mantuvieron grosos maculares superiores a los observados durante la visita preoperatoria, +8,26% y +6,33%

respectivamente, lo que deja abierta la interrogante del tiempo necesario para recuperar el grosor macular preoperatorio en pacientes afectados por EMP.

Por otra parte, uno de los análisis complementarios realizado, fue la valoración de pacientes que presentaron un incremento  $>$  al 5%, 8% y 10% de GMC a las cuatro semanas, con respecto al GMC preoperatorio. El objetivo de este análisis fue principalmente observacional y descriptivo, con respecto a la relación de cada grupo y grosores maculares estadísticamente mayores a la variación media. Mas allá de atribuirle un valor estadístico concreto, el hecho de que en cada una de estas submuestras se encontrase una proporción considerablemente mayor de pacientes del grupo A, aporta un dato adicional con relación a que los pacientes que en cuyo esquema de tratamiento no se incluye diclofenaco, los valores de grosores maculares resultaron bastante mayores a los que sí recibieron dicho fármaco.

A modo de comentario, vale la pena mencionar la aparición de EMP en el ojo contralateral (fuera del estudio) de dos pacientes que no presentaron edema macular durante el postoperatorio del primer ojo operado (incluido en el estudio). En ambos casos, el tratamiento del primer ojo incluyó diclofenaco, sin presentar EMP, a diferencia del segundo ojo operado en el que no se incluyó, lo que podría reforzar aún más el beneficio y utilidad de este medicamento durante el postoperatorio de la cirugía de catarata, para la prevención del EMP.

## 13.4 De las variables secundarias

### 13.4.1 De grosor macular central

#### 13.4.1.1 General y entre grupos

En relación con el grosor macular central, la media se mantuvo constante en todas las visitas representando valores muy cercanos en cada una de ellas, observándose un pico en la visita de las cuatro semanas, que concuerda con el hecho de que el EMP se aprecia generalmente a las cuatro semanas de la cirugía de cataratas. Con una media en cada visita de 260,45 $\mu\text{m}$ ; 257,71 $\mu\text{m}$ ; 261,45 $\mu\text{m}$ ; 267,05 $\mu\text{m}$ ; 266,54 $\mu\text{m}$  (Figura 22) en la visita 1, visita 2, visita 3, visita 4 y visita 5 respectivamente (Tabla 11), se obtuvo una media de medias muestral de 262,64 $\mu\text{m}$  ( $\pm 3,61$ ), lo que se corresponde con el GMC obtenido mediante OCT Cirrus HD-OCT® publicado en la literatura (82, 83). Es relevante recalcar que el máximo grosor macular medio se observa a la cuarta semana de la cirugía, lo que podría relacionarse con un engrosamiento macular postoperatorio fisiológico y autolimitado.

Es importante destacar que los valores de GMC se comportaron de manera normal, con una distribución gaussiana (Figuras 15 a-e), con lo que se maximiza la entropía y varianza de la muestra.

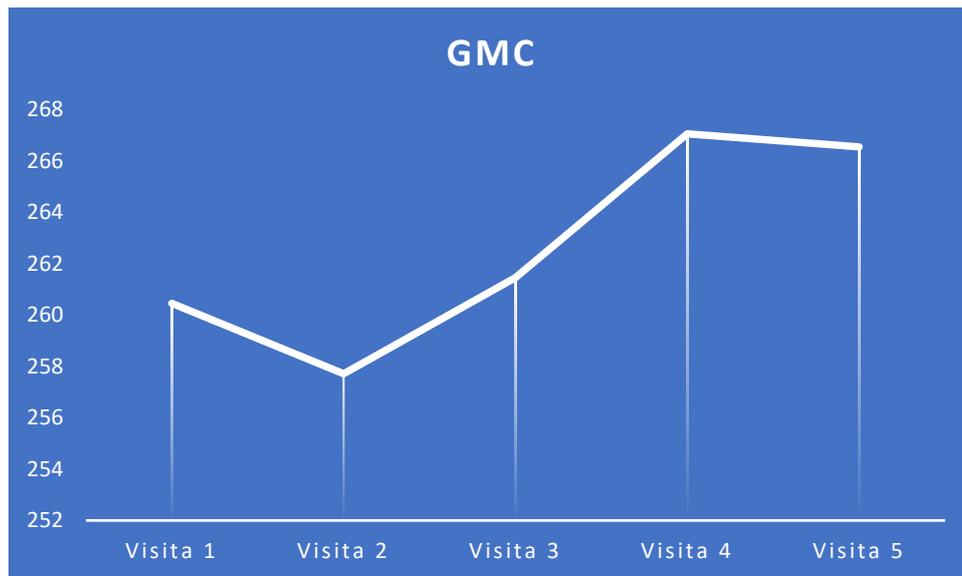


Figura 22. Gráfica de evolución de medias de GMC en micras durante cada visita

Por otra parte, cuando se analizan los grupos por separado en cada una de las visitas, nos encontramos con un dato sumamente relevante. Mediante el análisis de varianza ANOVA, obtenemos un nivel de significancia  $>0,05$  en todas las visitas, salvo en la visita 4 donde, a pesar de obtener una significancia  $> 0.05$ , su valor de 0.051 (Tabla 19) nos hace sospechar de la existencia de algún tipo de diferencia estadística en cuanto a grosor macular central durante esta visita, a diferencia de las otras en los que la significancia fue de 0.730 (Tabla 13), 0.667 (Tabla 15), 0.768 (Tabla 17) y 0.388 (Tabla 21) para la visita, visita 2, visita 3 y visita 5, respectivamente.

### 13.4.1.2 Análisis de incremento

Para el análisis comparativo entre cada grupo, en cada una de las visitas, se utilizó el análisis de incrementos. La razón principal radica en que, este tipo de análisis permite investigar los cambios intra-sujetos, reduciendo su fuente de variabilidad y, en consecuencia, potenciando las pruebas de inferencia.

En casi todas las visitas postoperatorias se observó un incremento en el GMC que, mediante prueba de ANOVA, no presentó un nivel de significancia estadística. En el caso de la Visita 2, Visita 3 y Visita 5, se obtuvieron unos incrementos medios de  $-1.1633\mu\text{m}$  (Tabla 22),  $0.4450\mu\text{m}$  (Tabla 24) y  $2.1766\mu\text{m}$  (Tabla 29) respectivamente, con una significancia mediante prueba de ANOVA de 0.692 (Tabla 23), 0.804 (Tabla 25) y 0.470 (Tabla 30) correspondientemente a cada grupo, lo que se aleja del nivel de significancia de  $<0.05$  y por ende no demuestra diferencias en los grupos.

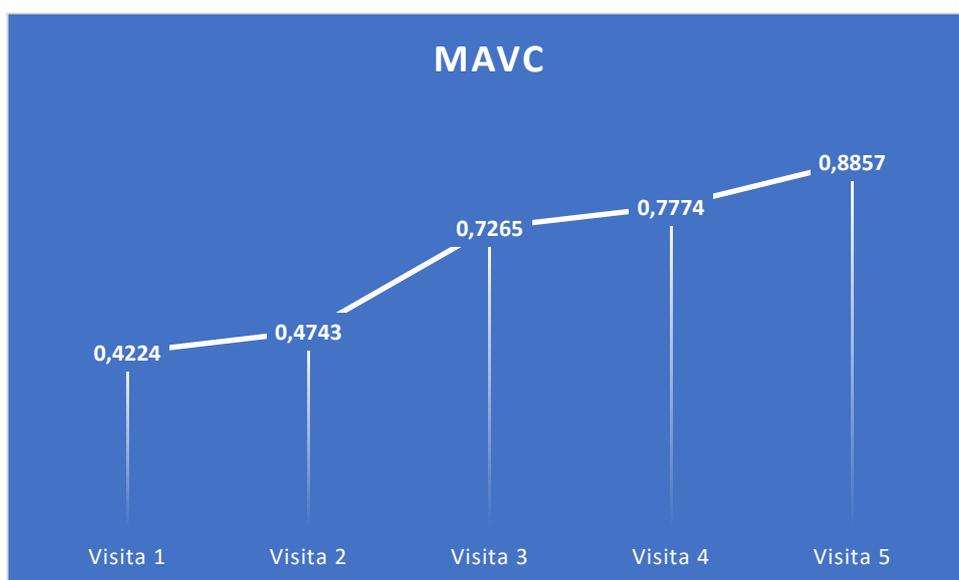
Por otra parte, en la Visita 4, a las cuatro semanas del postoperatorio, el incremento medio fue de  $2,5825\mu\text{m}$  (Tabla 26), con una significancia mediante prueba de ANOVA del 0.011 (Tabla 27), es decir  $<0.05$  lo que demuestra diferencias entre grupos. Por ello, se procedió a realizar un análisis de comparaciones múltiples entre cada uno de los grupos, obteniendo significancias estadísticas  $<0.05$  en los grupos A con respecto a B (0.018) y A con respecto a C 0.005, sin encontrar diferencias entre los grupos B y C (0.579) (Tabla 28). Esto quiere decir que el grupo A, compuesto por tobramicina y dexametasona obtuvo

valores de GMC estadísticamente superiores a los otros dos otros grupos; el B, compuesto por tobramicina y diclofenaco; y el grupo C, compuesto por tobramicina, diclofenaco y dexametasona.

Dicho resultado permite extrapolar un dato muy importante, que es el hecho de que las pautas que contaban con diclofenaco presentaron valores de GMC estadísticamente inferiores a la pauta que no tenían dicho medicamento.

### 13.4.2 De agudeza visual

En cuanto a la media de MAVC, su valor se comportó generalmente manera creciente, como era de esperar, durante las visitas consecutivas a la cirugía de cataratas. La media de MAVC en las visitas 1, visita 2, visita 3, visita 4 y visita 5 fueron de 0.4224, 0.4743, 0.7265, 0.7774 y 0.8857 (Figura 23), lo que demuestra una notable mejoría en la agudeza visual en cada una de las visitas de manera progresiva, con un importante progreso a partir de la visita 3, a la semana de la cirugía.



Algo similar se observa en los histogramas de frecuencia de MAVC de las distintas visitas en los que se puede observar un desplazamiento a la derecha de las gráficas de acuerdo avanzaron las visitas, como de era de esperar, alcanzando visiones cercanas a 1.0 hacia el final del seguimiento (Figuras 16 a-e).

En cuanto al análisis de grupos en cada una de las visitas por separado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún grupo y en ninguna de las visitas en cuanto a MAVC.

Los niveles de significancia, mediante el análisis de varianza ANOVA, fueron de 0.746 (Tabla 33), 0.384 (Tabla 35), 0.9112 (Tabla 37), 0.468 (Tabla 39) y 0.509 (Tabla 41) en la visita 1, visita 2, visita 3, visita 4 y visita 5 respectivamente; muy por sobre 0.05. Este dato nos permite extrapolar que, a pesar de existir una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a GMC, no pareciera existir una correlación en cuanto a agudeza visual y tratamiento administrado, ni siquiera durante la visita 4 donde los grosores maculares fueron mayores.

### 13.4.3 De presión intraocular

#### 13.4.3.1 General y entre grupos

En cuanto a la presión intraocular, los valores de media se mantuvieron constantes en todas las visitas representando valores muy cercanos en cada una de ellas, observándose un pico en la visita 1 del postoperatorio inmediato, cuestión que se relaciona a un postoperatorio normal de cirugía de catarata donde la hipertensión ocular es una de las complicaciones más frecuente y en su mayoría asintomática, que se revierte habitualmente posterior a las 72 horas del postoperatorio. Con una media en cada visita de 16.4mmHg, 20.1mmHg, 16.03mmHg, 15.29mmHg y 14.93mmHg en la visita 1, visita 2, visita 3, visita 4 y visita 5 respectivamente (Figura 24), se obtuvo una media de medias muestral de 16.55mmHg ( $\pm 1,85$ ), valor similar al observado en la literatura (73, 74).

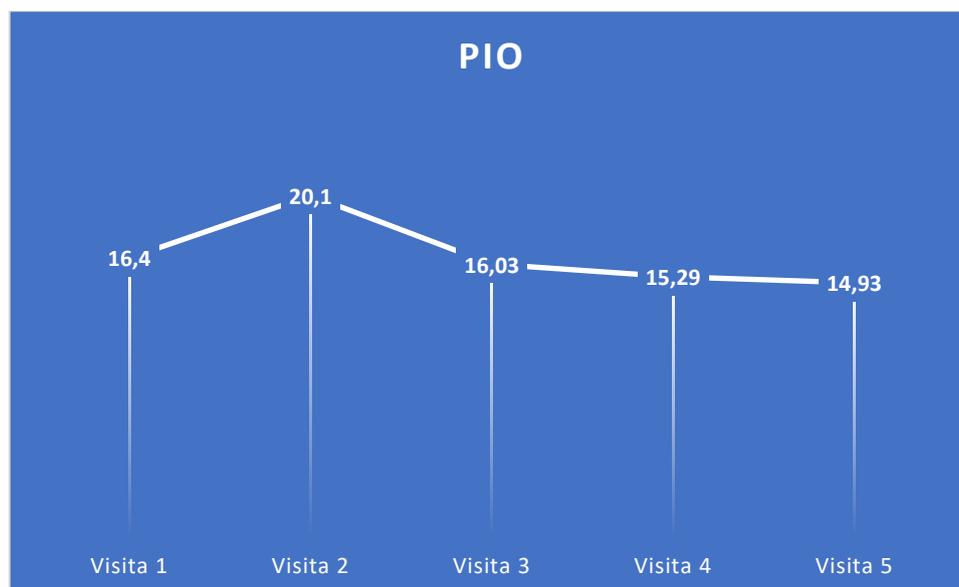


Figura 24. Gráfica de evolución de medias de PIO en mmHg durante cada visita

Es muy importante destacar que los valores de PIO se comportaron de manera normal, con una distribución gaussiana (Figuras 17 a-e), con lo que se maximiza la entropía y varianza de la muestra.

En cuanto al análisis de grupos en cada una de las visitas por separado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún grupo y en ninguna de las visitas en cuanto a PIO.

Los niveles de significancia, mediante el análisis de varianza ANOVA, fueron de 0.275 (Tabla 44), 0.091 (Tabla 46), 0.106 (Tabla 48), 0.757 (Tabla 50) y 0.947 (Tabla 52) en la visita 1, visita 2, visita 3, visita 4 y visita 5, respectivamente. Este dato nos permite extrapolar que, a pesar de existir una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a GMC, al igual que con la MAVC, no pareciera existir una correlación en cuanto a presión intraocular y tratamiento administrado en ninguna de las visitas.

### 13.4.3.2 Análisis de incremento

Para el análisis comparativo entre cada grupo, en cada una de las visitas, se utilizó el análisis de incrementos. La razón principal radica en que, como ya se comentó previamente, este tipo de análisis permite investigar los cambios intra-sujetos, reduciendo su fuente de variabilidad y, en consecuencia, potenciando las pruebas de inferencia.

Hay que tener en consideración que durante la visita 2, los riesgos de presentar hipertensión ocular son elevados, muchas veces por factores externos al tratamiento y por lo tanto, cualquier tipo de resultado no debiese suponer un efecto causal del mismo. Por lo mismo, si bien en los resultados se incluyó un análisis durante esta visita (Tablas 53 - 55), a modo de análisis estadístico, la discusión se basará principalmente en la visita 3, momento en el cual ya habían pasado más de 72 horas de la cirugía de cataratas, y que el paciente llevaba siete días de tratamiento con la pauta asignada.

Durante esta visita, se observó un incremento medio de -0.8851 (Tabla 56), con una significancia de 0.003 (Tabla 57), es decir  $<0.05$ , lo que demuestra diferencias entre grupos. Por ello, se procedió a realizar un análisis de comparaciones múltiples entre cada uno de los grupos (Tabla 58), obteniendo significancias estadísticas  $<0.05$  entre el grupo B (tobramicina y diclofenaco) y el grupo C (tobramicina, diclofenaco y dexametasona), 0.001; pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos B (tobramicina y diclofenaco) y

A (tobramicina y dexametasona), 0.121; ni entre los grupos C (tobramicina, diclofenaco y dexametasona) con respecto al A (tobramicina y dexametasona). Este resultado puede ser un tanto complejo de interpretar ya que, la hipertensión ocular relacionada al uso de corticoesteroides, mediante diferentes mecanismos que alteran la estructura de la malla trabecular angular, está bastante documentado y estudiado en la literatura (84, 85, 86, 87). Es por esto por lo que resulta un tanto inesperado, que el único esquema que presentase hipertensión intraocular, de manera estadísticamente significativa, fuese el grupo B, único grupo sin corticoesteroides, evento que nos permite pensar en que más allá de la pauta farmacológica asignada durante el postoperatorio, existirían muchas otras variables a la hora del análisis de presión intraocular a la semana de la cirugía.

Otro punto para destacar es que durante el análisis de incremento de la visita 4, con un incremento de -4.4865 (Tabla 59), se obtuvo mediante prueba de ANOVA, una significación de 0.117 (Tabla 60) lo que hace poco probable una relación entre los distintos esquemas de tratamiento y la elevación de la presión intraocular, ya que durante esta visita los pacientes aún continuaban con el tratamiento postoperatorio asignado.

#### 13.4.4 De inflamación

Con respecto al análisis de inflamación intraocular, es muy importante mencionar que la valorización de dicha medida se basa en un análisis subjetivo en relación con la presencia de células en la cámara anterior del ojo, basados en la clasificación SUN (Tabla 63) (76). Esto representa una limitación a la hora de comparar los resultados ya que, al no ser una medición objetiva, no se pueden extrapolar y comparar de una manera adecuada los datos entre cada uno de los pacientes y cada visita.

De igual manera, al analizar los resultados obtenidos, mediante pruebas de chi-cuadrado, no se observó una significación estadística para ninguna de las visitas y en ninguna de las pruebas (Tablas 66 y 69) por lo que, basándonos en los resultados obtenidos, se puede inferir que no existiría una relación directa entre la intensidad de la respuesta inflamatoria desarrollada y las pautas utilizadas durante el postoperatorio, por lo que cualquiera de las tres pautas estudiadas, parecen ser igualmente seguras en cuanto a la variable “inflamación”.

A modo de sugerencia para trabajos futuros, la utilización de un método de medición objetivo como la pesquisa de células en cámara anterior mediante nuevos algoritmos integrados a la OCT (88) (Figura 25), podría permitir una mejoría tanto en la reproducibilidad de los datos como en la comparación entre ellos, lo que permitiría llegar a resultados más certeros y por ende, con mayor valor estadístico.

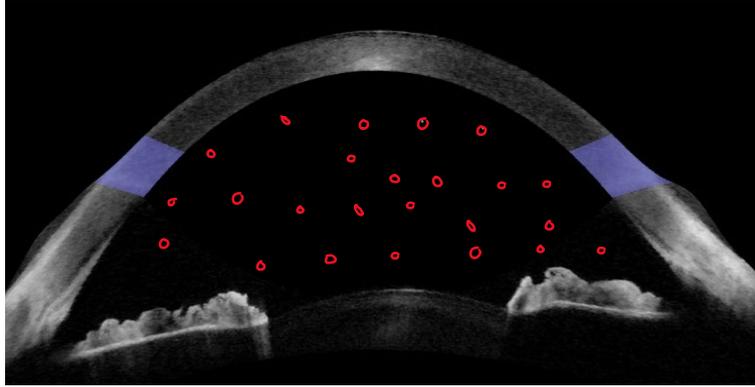


Figura 25. Imagen que muestra una representación de OCT de segmento anterior capturando células en cámara anterior

\* Imagen cortesía del servicio de oftalmología del Hôpital Maisonneuve-Rosemont / Universidad de Montreal, Canadá.

### 13.5 Limitaciones del estudio

A pesar de tener un buen valor tanto en potencia estadística como en seguridad, dado el volumen de pacientes operados de catarata en nuestro centro, podría haber sido interesante haber incrementado el número de pacientes incluidos en la muestra, con el objetivo de brindar conclusiones más precisas y por ende con un margen de error más limitado.

El periodo de seguimiento, acotado a tres meses, podría haberse extendido ya que, si bien los valores de grosor macular descendieron entre la visita 4 y visita 5, estos no alcanzaron a llegar a valores prequirúrgicos en la última visita de nuestro estudio, lo que deja en interrogante el tiempo necesario para la recuperación de grosor macular a niveles prequirúrgicos.

El hecho de no haber incluido a la AGF como herramienta diagnóstica para objetivar de mejor manera los engrosamientos maculares asintomáticos e inadvertidos a la OCT, nos limita a caracterizar de mejor manera a este grupo de pacientes que, mediante el estudio de fuga de contraste, podrían mostrar signos sutiles de inflamación macular.

\*Información complementaria: Debido a dos eventos fortuitos y externos al investigador, el estudio debió ser reiniciado en dos ocasiones:

- La primera incidencia ocurrió durante el año 2018, ya que una vez reclutada más de un tercio de la muestra, la máquina de OCT sufrió una avería que no fue reparada hasta después de cuatro meses, por lo que todos los pacientes reclutados hasta la fecha tuvieron que ser desestimados.

- La segunda incidencia ocurrió durante el año 2020. En dicha instancia, una vez preparada nuevamente toda la medicación de los pacientes, el estudio debió ser nuevamente suspendido, debido a las restricciones implementadas por la autoridad sanitaria a causa de la pandemia COVID-19.

### 13.6 Aportaciones del estudio

- Si bien en la actualidad no existe un consenso claro sobre el esquema de tratamiento óptimo para el postoperatorio de cirugía de cataratas, el uso de corticoesteroides, asociado a un antibiótico tópico, continúa siendo el pilar fundamental en los esquemas de tratamiento de la mayoría de los centros alrededor del mundo (94). El principal aporte del presente estudio es que, basados en los resultados obtenidos, el uso de un corticoesteroide durante el postoperatorio rutinario de cirugía de catarata, en pacientes sin factores de riesgo proinflamatorios, pareciera ser innecesario.

De hecho, una pauta simple de antibiótico asociado a un AINE, parece ser la alternativa más adecuada. En esta misma línea, el diclofenaco tópico pareciera ser la alternativa más eficiente, representando una opción segura, económicamente razonable y efectiva.

- A falta de estudios prospectivos, randomizados y doble ciego que excluyan a pacientes con factores de riesgo elevados para desarrollar EMP, además de la inclusión de un solo ojo por cada paciente, el presente trabajo aporta una información menos vulnerable a variables externas, lo que reduce sesgos y confiere una mayor potencia y representatividad a los resultados obtenidos. Entre estos pacientes se destaca a los afectados de uveítis, quienes presentan una importante hiperreactividad macular ante cualquier estímulo; a sujetos con antecedente de patología macular previa; y a los diabéticos. Este último grupo, con una creciente incidencia actualmente cercana al 10% (89, 90) y una

mayor tendencia a desarrollar edema macular producto de un exacerbado estado proinflamatorio y a una mayor fragilidad capilar macular (91, 92, 93); representa a un porcentaje importante del espectro de pacientes oftalmológicos lo que resulta difícil de excluir en la gran mayoría de las series.

# 14 Conclusiones

- Durante el postoperatorio de cirugía de catarata con implante de lente intraocular, **la adición de diclofenaco al esquema de tratamiento disminuye la incidencia de desarrollar edema macular pseudofáquico**, confirmando la hipótesis nula del estudio. Por el contrario, pacientes que no son tratados con dicho fármaco presentan un riesgo más elevado de desarrollarlo.

- Las diferencias anatómicas de grosor macular son evidentes entre pacientes tratados con tobramicina y dexametasona tópica con respecto a pacientes que reciben diclofenaco, quienes presentan grosores maculares significativamente menores. Sin embargo, **un GMC elevado sin la presencia de EMP, no repercutiría clínicamente durante el postoperatorio.**

- A pesar de que la agudeza visual es considerablemente inferior durante un episodio de EMP, no existe una repercusión visual clínicamente objetivable una vez finalizado el cuadro. Por ende, **la utilidad del diclofenaco tópico, más allá de influir en la visión final, juega un rol fundamental en la reducción en el tiempo de recuperación visual postoperatoria.**

- Existen múltiples factores relacionados al desarrollo de HTO además del uso de corticoesteroides tópicos durante el postoperatorio de cirugía de cataratas. Por lo mismo, tomando en consideración la irrefutable relación entre el uso de esteroides y la HTO, ampliamente documentada en la literatura, **resulta sumamente importante realizar controles periódicos de la PIO durante este periodo.**

- La posibilidad de desarrollar inflamación intraocular, o cualquier otro acontecimiento adverso durante el postoperatorio de cirugía de cataratas, resulta sumamente baja con cualquiera de las tres pautas, por lo que **cualquiera de las opciones estudiadas resulta una alternativa segura durante este periodo.**

- Finalmente, con los antecedentes discutidos en el presente ensayo clínico, se puede afirmar que **un esquema basado en tobramicina y diclofenaco representa una alternativa eficaz y segura para la prevención del edema macular pseudofáquico.**

# 15 **Trabajos futuros**

Los esquemas terapéuticos durante el postoperatorio de cirugía de cataratas no complicada continúan incluyendo al corticoesteroide tópico en la gran mayoría de los protocolos utilizados alrededor del mundo (94). El presente trabajo permite corroborar que un AINE asociado a un antibiótico, serían suficientes para el manejo postoperatorio en este tipo de procedimientos. Ahora bien, las líneas de trabajo debiesen encaminarse en comparar, mediante estudios prospectivos, randomizado y doble ciego, los distintos AINEs disponibles en el mercado.

Por otra parte, teniendo en consideración los conocidos efectos hipertensivos de los corticosteroides tópicos, resulta sumamente llamativo la falta de evidencia de alta calidad que avale la marginación de este tipo de medicamentos a modo de rutina, para el manejo del postoperatorio de cirugía de cataratas no complicada.

Si bien la agudeza visual pareciera ser un buen marcador clínico de EMP, estudios con pruebas más objetivas tales como como la microperimetría (95), adaptic optics (96) o pruebas de sensibilidad al contraste (97, 98), podrían aportar más información sobre posibles alteraciones maculares a consecuencia de este tipo de patología, no objetivables a la clínica.

Probablemente, una de las áreas a estudiar en el futuro será la del manejo guiado y selectivo del o los mediadores y/o citoquinas responsables del EMP (99, 100).

En esta misma línea, y con el advenimiento de una amplia gama de nuevas terapias biológicas (101), una vez se logre un balance óptimo entre acceso y coste,

la profilaxis y/o tratamiento de este tipo de patología, al igual que de la gran mayoría de afecciones inflamatorias, será mucho más específica y guiada.

# 14

## Conflictos de interés

Ni el investigador principal ni los colaboradores que participaron en este estudio declaran tener conflictos de interés ni haber obtenido fondos ni apoyo de empresas privadas. La financiación de esta investigación fue realizada íntegramente por el investigador y el Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), a través de la Fundació Parc Taulí.

# 16 Bibliografía

1 Irvine, S. Rodman. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *American Journal of Ophthalmology* 36, no. 5 (1953): 599 - 619.

2 Gass JD, Norton EWD. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundusoscopic and angiographic study. » *Arch Ophthalmol* 76 (1966): 646-661.

3 Irvine, A. Rodman. Cystoid Maculopathy. *Survey of ophthalmology* 21, n° 1 (1976): 1-17.

4 Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2, n° 102 (1995): 217-229.

5 Bille JF, Dreher A W, Zinser G. Scanning laser tomography of the living human eye. In: Masters BR, ed. *Noninvasive Diagnostic Techniques in Ophthalmology*. New York: Springer-Verlag, 1990; chap. 28

6 Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*, n° 254 (1991): 1178-1181.

7 Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H. «In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1993; 116:113–114.

8 Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112:1584–1589

9 Potsaid B, Gorczynska I, Srinivasan VJ, et al. Ultrahigh speed spectral / Fourier domain OCT ophthalmic imaging at 70,000 to 312,500 axial scans per second. *Opt Express*. 2008; 16:15149–15169.

10 Srinivasan VJ, Adler DC, Chen Y, et al. Ultrahigh-speed optical coherence tomography for three-dimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49:5103–5110.

11 Almeida DR, Johnson D, Hollands H, et al: Effect of prophylactic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cystoid macular edema assessed using optical coherence tomography quantification of total macular volume after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008; 34: 64–69.

12 Lobo C: Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *Ophthalmologica* 2012; 227: 61-67.

13 Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. *Ophthalmology*. 1991 Jul;98(7):1139-42.

14 Adverse reactions in intravenous fluorescein angiography. Butner RW, McPherson AR. *Ann Ophthalmol*. 1983 Nov;15(11):1084-6.

15 [Incidents and accidents in fluorescence angiography]. Coscas G, Binaghi M, Quentel G. *Annee Ther Clin Ophtalmol*. 1982; 33: 347-62.

16 Adverse reaction to intravenous fluorescein: evidence for sex difference. Greene GS, Bell LW, Hitching RA, Spaeth GL. *Ann Ophthalmol.* 1976 May;8(5):533-6.

17 Complications of intravenous fluorescein injections. Lipson BK, Yannuzzi LA. *Int Ophthalmol Clin.* 1989 Fall;29(3):200-5.

18 Gass JD, Norton EW. Follow-up study of cystoid macular edema following cataract extraction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1969; 73: 665-682.

19 Neal RE, Bettelheim FA, Lin C, Winn KC, Garland JS, Zigler JS: Alterations in human vitreous humour following cataract extraction. *Exp Eye Res* 2005; 80: 337–347.

20 Packer M, Lowe J, Fine H. Incidence of acute postoperative cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(12):2108-2111.

21 Han JV, Patel DV, Squirrell D, McGhee CNJ. Cystoid macular oedema following cataract surgery: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2019; 47: 346-356.

22 Heier JS, Topping TM, Baumann W, Dirks MS, Chern S. Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmology.* 2000 Nov;107(11):2034-8; discussion 2039.

23 Pendergast SD, Margherio RR, Williams GA, Cox MS Jr. Vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1999 Sep;128(3):317-23.

24 Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998; 96: 557-634.

25 Henderson BA, Kim JY, Ament CS: Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1550–1558

26 Loewenstein A, Zur D. Postsurgical cystoid macular edema. *Dev Ophthalmol* 2010; 47: 148-159.

27 Belair ML, Kim SJ, Thorne JE, et al. Incidence of cystoid macular edema after cataract surgery in patients with and without uveitis using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):128-135.

28 Perente I, Utine CA, Ozturker C, et al. Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2007;32(3):241-247.

29 Shelsta HN, Jampol LM. Pharmacologic therapy of pseudophakic cystoid macular edema: 2010 update. *Retina* 2011;31(1):4-12.

30 Fang, J., Wang, X., Lin, Z. et al. Variation of cataract surgery costs in four different graded providers of China. *BMC Public Health* 10, 543 (2010).

- 31 Schmier JK, Halpern MT, Covert DW, Matthews GP. Evaluation of costs for cystoid macular edema among patients after cataract surgery. *Retina*. 2007;27(5):621-628.
- 32 Schmier J, Covert D, Hulme-Lowe C, Mullins A, Mahlis EM. Treatment costs of cystoid macular edema among patients following cataract surgery. *Clin Ophthalmol*. 2016; 10: 477-483
- 33 Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25: 1492- 97.
- 34 Rossetti L, Autelitano A: Cystoid macular edema following cataract surgery. *Opin Ophthalmol* 2000; 11: 65–72.
- 35 Miyake K, Ibaraki N: Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 2002;47(suppl 1): S203–S218.
- 36 Crane IJ, Liversidge J. Mechanisms of leukocyte migration across the blood-retina barrier. *Semin Immunopathol* 2008;30(2):165-177.
- 37 Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. *Mediators Inflamm* 2014; 2014:432685.
- 38 Johnson MW. Tractional cystoid macular edema: a subtle variant of the vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol* 2005;140(2):184-192.

39 Yang CS, Hsieh MH, Chang YF, Wang CY, Chen SJ. Predictive factors of visual outcome for vitreomacular traction syndrome after vitrectomy. *Retina* 2018;38(8):1533-1540.

40 Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, Sallam AB, Mohamed Q, Yang YC. Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery: a database study of 81984 eyes. *Ophthalmology*. 2016;123(2):316-323.

41 Wendel C, Zakrzewski H, Carleton B, Etminan M, Mikelberg FS. Association of postoperative topical prostaglandin analog or betablocker use and incidence of pseudophakic cystoid macular edema. *J Glaucoma*. 2018;27(5):402-406.

42 Flach AJ: The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998; 96:557–634.

43 Lee KM, Lee EJ, Kim T, Kim H. Pseudophakic macular edema in primary open-angle glaucoma: a prospective study using spectraldomain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2017; 179:97-109.

44 Law SK, Kim E, Yu F, Caprioli J. Clinical cystoid macular edema after cataract surgery in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2010;19 (2):100-104.

45 Oshika T, Yoshimura K, Miyata N: Postsurgical inflammation after phacoemulsification and extracapsular extraction with soft or conventional intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1992; 18: 356–361.

46 Pande MV, Spalton DJ, Kerr-Muir MG, Marshall J: Postoperative inflammatory response to phacoemulsification and extracapsular cataract surgery: aqueous flare and cells. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22: 770–774.

47 Cohen SM, Davis A, Cukrowski C: Cystoid macular edema and pars plana vitrectomy for retained lens fragments. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 1521–1526.

48 Arciere ES, Santana A, Rocha FN: Bloodaqueous barrier changes after the use of prostaglandins analogues in patients with pseudophakia and aphakia. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 186–192.

49 Loewenstein A, Zur D: Postsurgical Cystoid Macular Edema. *Dev Ophthalmol*. Basel, Karger, 2010, vol 47, pp 148–159.

50 Noble MJ, Cheng H, Jacobs PM. Oral fluorescein and cystoid macular oedema: detection in aphakic and pseudophakic eyes. *Br. J. Ophthalmol* 1984; 68: 221-224

51 Kelly JS, Kincaid M. Retinal fluorography using oral fluorescein. *Arch. Ophthalmol* 1979; 97, 2331-2332

52 Easty D, Dallas N, O'Malley R. Aphakic macular oedema following prosthetic lens implantation. *Brit. J. Ophtalmol* 1977; 61:321-326.

53 Rosseti L, Autelitano A. Cystoid macular edema following cataract surgery. *Current Opinion in Ophthalmology* 2000, 11:65–72

54 Tolentino FL, Schepens CL: Edema of the posterior pole after cataract extraction: a biomicroscopic study. *Arch Ophthalmol* 1965; 74: 781–786.

55 Almeida DR, Johnson D, Hollands H, et al: Effect of prophylactic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cystoid macular edema assessed using optical coherence tomography quantification of total macular volume after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 64–69.

56 Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al: Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 325–332.

57 Hunter A, Chin EK, Telander DG. Macular edema in the era of spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7: 2085-2089.

58 Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127(6):688-93.

59 Ylinen P, Taipale C, Lindholm J. Postoperative management in cataract surgery: nepafenac and preservative-free diclofenac compared. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96: 853–9

60 Sen HN, Abreu FM, Louis TA, et al. Cataract Surgery Outcomes in Uveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial. *Ophthalmology* 2016; 123: 183–90.

61 Belair ML, Kim SJ, Thorne JE, et al. Incidence of cystoid macular edema after cataract surgery in patients with and without uveitis using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 128–35.

62 Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) [Updated 2021 May 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>

63 Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb;42(1):15-31, vii.

64 Jonas JB, Kreissing I, Segenring RF: Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 384–386.

65 Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, et al: Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema.

66 Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, et al: Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 70–75.

67 Harbour JW, Smiddy WE, Rubsamen PE, et al.: Pars plana vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1995, 120: 302–307.

68 Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y: Vitrectomy for cystoid macular edema with attached posterior hyaloid membrane in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 1999, 83:12–14.

69 Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, et al: Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004; 5: 470–490.

70 Catier A, Tadayoni R, Massin P, et al: Advantages of acetazolamide associated with anti-inflammatory medications in postoperative treatment of macular edema (in French). *J Fr Ophthalmol* 2005; 28: 1027–1031.

71 Steinert RF, Wasson PI: Neodymium: YAG laser anterior vitreolysis for Irvine-Gass cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 1989; 15: 304–307.

72 Verdina T, D'Aloisio R, Lazzerini A, Ferrari C, Valerio E, Mastropasqua R, Cavallini GM. The Role of Subthreshold Micropulse Yellow Laser as an Alternative Option for the Treatment of Refractory Postoperative Cystoid Macular Edema. *J Clin Med*. 2020 Apr 9;9(4):1066.

73 Maleki A, Aghaei H, Lee S. Topical interferon alpha 2b in the treatment of refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018 Mar 7;10: 203-205.

74 Farvardin, M., Namvar, E., Sanie-Jahromi, F. *et al*. The effects of intravitreal adalimumab injection on pseudophakic macular edema. *BMC Res Notes* **13**, 354 (2020).

75 Donate C, Bande M, García Ben A, Varela M, Rodríguez-Cid MJ. Revisión "Edema macular quístico pseudofáquico". Rev. Esp. Pat. Macular. 2010 Abr; Vol 1, N°3; 7-13.

76 Trusko B, Thorne J, Jabs D, Belfort R, Dick A, Gangaputra S, Nussenblatt R, Okada A, Rosenbaum J; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques. Methods Inf Med. 2013;52(3):259-65, S1-6.

77 Mitchell P, Cumming RG, Attebo K, Panchapakesan J. Prevalence of cataract in Australia: the Blue Mountains eye study. Epi Ophthalmology 1997; 104: 581–88.

78 Chua J, Koh JY, Tan AG, et al. Ancestry, socioeconomic status, and age-related cataract in Asians: the Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. Ophthalmology 2015; 122: 2169–78.

79 Varma R, Torres M. Prevalence of lens opacities in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology 2004; 111: 1449–56

80 Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985 Dec;103(12):1796-806.

81 Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010 Aug;63(8):834-40.

82 Sabouri MR, Kazemnezhad E, Hafezi V. Assessment of Macular Thickness in Healthy Eyes Using Cirrus HD-OCT: A Cross-Sectional Study. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2016 Fall;5(3):104-111. PMID: 28293656; PMCID: PMC5347212.

83 Liu T, Hu AY, Kaines A, Yu F, Schwartz SD, Hubschman JP. A pilot study of normative data for macular thickness and volume measurements using cirrus high-definition optical coherence tomography. *Retina*. 2011 Oct;31(9):1944-50. doi: 10.1097/IAE.0b013e31820d3f13. PMID: 21499190.

84 Phulke S, Kaushik S, Kaur S, Pandav SS. Steroid-induced Glaucoma: An Avoidable Irreversible Blindness. *J Curr Glaucoma Pract*. 2017;11(2):67-72. doi:10.5005/jp-journals-l0028-1226

85 Jones R III, Rhee DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Apr;17(2):163-167

86 Machiele R, Motlagh M, Patel BC. Intraocular Pressure. [Updated 2021 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan

87 Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):701-13; discussion 829-30.

88 Kang, T.S., Lee, Y., Lee, S. et al. Development of fully automated anterior chamber cell analysis based on image software. *Sci Rep* 11, 10670 (2021).

89 Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, Song X, Ren Y, Shan PF. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. 2020 Sep 8;10(1):14790.

90 Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843.

91 Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, Wykoff CC, Gardner TW. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Mar;40(3):412-418.

92 Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015 Feb 15;6(1):92-108.

93 Skarbez K, Priestley Y, Hoepf M, Koevary SB. Comprehensive Review of the Effects of Diabetes on Ocular Health. *Expert Rev Ophthalmol*. 2010 Aug 1;5(4):557-577.

94 «Cataract in the Adult Eye PPP 2021--IN PRESS». *American Academy of Ophthalmology*, 11 de diciembre de 2021, <https://www.aaopt.org/preferred-practice-pattern/cataract-in-adult-eye-ppp-2021-in-press>.

95 Pereira, F., Godoy, B.R., Maia, M. et al. Microperimetry and OCT angiography evaluation of patients with ischemic diabetic macular edema treated with monthly intravitreal bevacizumab: a pilot study. *Int J Retin Vitr* 5, 24 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40942-019-0176-9>

96 Nanavaty, M., Spalton, D. Interplay of aberrations and visual parameters in pseudophakic eyes. *Eye* 22, 1453–1455 (2008).

97 Rubin GS. Reliability and sensitivity of clinical contrast sensitivity tests. *Clin Vis Sci*. 1977;2:169-177.

98 Ibanez HE, Leshner MP, Singerman LJ, Rice TA, Keep GF. Prospective evaluation of the effect of pseudophakic cystoid macula edema on contrast sensitivity. *Arch Ophthalmol*. 1993 Dec;111(12):1635-9.

100 Chu L, Wang B, Xu B, Dong N. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in non-diabetic patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Mol Vis*. 2013 Nov 24;19:2418-25.

99 Dong N, Xu B, Wang B, Chu L, Tang X. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in patients with diabetes following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Biomed Res Int*. 2015;2015:126984.

101 Neri P, Arapi I, Nicolai M, Pirani V, Saitta A, Luchetti MM, Giovannini A, Mariotti C. Biologic Therapy in Inflammatory Eye Conditions (Ophtalmology): Safety Profile. *Curr Drug Saf*. 2016;11(1):47-54.

# 17

Anexo

# I Cuaderno de recogida de datos

Nº Historia: \_\_\_\_\_

Valoración inicial:

Ojo: D / I

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: M / F Raza: B / N / A / I / L (Blanco/Negro/Asiático/Indio/Latino)

País/ Ciudad / Com. Autónoma (si procede) de origen: \_\_\_\_\_

Antecedentes mórbidos y oftalmológicos (DM *per se* es criterio de exclusión):

---

---

---

---

---

---

---

---

Tipo de catarata: \_\_\_\_\_

\* (C) Cortical, (CN) Corticonuclear, (N) Nuclear, SCA (Subcapsular anterior), SCP (Subcapsular posterior).

Grosor macular central: \_\_\_\_\_

\* Valor más alto

Agudeza visual: \_\_\_\_\_

PIO: \_\_\_\_\_ mmHg

Pseudoexfoliación: Si / No

Profundidad CA

Dilatación: \_\_\_\_\_

\* I – IV

Otros: \_\_\_\_\_

---

---

---

---

**Firmar consentimiento informado**

Día 1:

Grosor macular central: \_\_\_\_\_

\* Valor más alto

AV: \_\_\_\_\_

PIO: \_\_\_\_\_ mmHg

Inflamación intraocular: \_\_\_\_\_

\* Presencia de células en CA +/-, +, ++, +++, +++++ (+/- 1-5 cel, + 5-1 cel, ++ 10-20 cel, +++20-50 cel, +++++ > 50cel en 1x1mm).

Tipo de anestesia utilizada en cirugía: \_\_\_\_\_

Complicaciones de la cirugía: Si / No

\*Si la respuesta es Si, ¿Cuál?:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_.

## Entrega de medicación

Semana 1

Grosor macular central: \_\_\_\_\_

\* Valor más alto

AV: \_\_\_\_\_

PIO: \_\_\_\_\_ mmHg

Inflamación intraocular: \_\_\_\_\_

\* Presencia de células en CA +/-, +, ++, +++, +++++ (+/- 1-5 cel, + 5-1 cel, ++ 10-20 cel, +++20-50 cel, +++++ > 50cel).

¿Existen acontecimientos adversos?:

\* Si la respuesta es Si, ¿Cuál/es?:

---

---

---

---

¿El paciente ha necesitado medicación concomitante?: Si / No

\*Si la respuesta es Si, ¿Cuál/es?:

---

---

---

---

**Verificar cumplimiento del tratamiento**

Semana 4

Grosor macular central: \_\_\_\_\_

\* Valor más alto

AV: \_\_\_\_\_

PIO: \_\_\_\_\_ mmHg

Inflamación intraocular: \_\_\_\_\_

\* Presencia de células en CA +/-, +, ++, +++, +++++ (+/- 1-5 cel, + 5-1 cel, ++ 10-20 cel, +++20-50 cel, +++++ > 50cel).

¿Existen acontecimientos adversos?:

\* Si la respuesta es Si, ¿Cuál/es?:

---

---

---

---

¿El paciente ha necesitado medicación concomitante?: Si / No

\*Si la respuesta es Si, ¿Cuál/es?:

---

---

---

---

**Verificar cumplimiento del tratamiento**

Semana 12

Grosor macular central: \_\_\_\_\_

\* Valor más alto

AV: \_\_\_\_\_

PIO: \_\_\_\_\_ mmHg

Inflamación intraocular: \_\_\_\_\_

\* Presencia de células en CA +/-, +, ++, +++, +++++ (+/- 1-5 cel, + 5-1 cel, ++ 10-20 cel, +++20-50 cel, +++++ > 50cel).

¿Existen acontecimientos adversos?:

\* Si la respuesta es Si, ¿Cuál/es?:

---

---

---

---

¿El paciente ha necesitado medicación concomitante?: Si / No

\*Si la respuesta es Si, ¿Cuál/es?:

---

---

---

---

**Verificar cumplimiento del tratamiento**

**Anexo:**

**Criterios de Exclusión**

1. Pacientes diabéticos.
2. Pacientes con patología macular previa conocida.
3. Pacientes con cirugía ocular previa del ojo a intervenir.
4. Pacientes con edema macular quístico previo a la cirugía.
5. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
6. Pacientes incapaces de administrarse el tratamiento de manera correcta.
7. Pacientes con alguna contraindicación a los tratamientos del estudio según las fichas técnicas aprobadas.
8. Pacientes que requieran cualquier otra técnica diferente a la ya mencionada, para la resolución de su catarata y en la valoración prequirúrgica.
9. Cualquier circunstancia que a criterio del médico le pueda suponer un riesgo o perjuicio clínico la participación del paciente en el estudio o que interfiera en las valoraciones del mismo.

## II Dictamen del comité de ética del Hospital Universitari Parc Taulí

**Assumpte:** Avaluació de projecte nou

### **2017/006**

Eficacia y seguridad de tres pautas basadas en tobramicina, dexametasona y diclofenaco para la prevención del edema macular pseudofáquico. Ensayo clínico aleatorizado

**Codi:** OFT-EDE-2017

**EudraCT:** 2016-004416-35

**Promotor:** Fundació Parc Taulí

**CEIm:** CSPT

Benvolguda,

El Comitè Ètic d'Investigació Clínica, en la seva darrera sessió del 11 d'abril de 2017, va avaluar el projecte a dalt referenciat, del qual n'ets investigadora principal, i va decidir donar la seva **aprovació**.

- Es sol·licita, com aspectes locals, que la investigadora principal realitzi el curs de bones pràctiques clíniques, imprescindible per dur a terme assaigs clínics amb medicaments.

#### NOTA:

La formació a què es fa referència al paràgraf anterior és la 9a Edició del Curs de bones pràctiques clíniques: formació per a investigadors i coinvestigadors, modalitat en línia tutoritzat, que s'inicia el 20/4/2017. En cas de fer-lo necessitem que ens ho facis saber a aquesta mateixa adreça de correu electrònic ([afarre@tauli.cat](mailto:afarre@tauli.cat)). En cas que no es pugui fer, se'n poden recomanar d'altres, també modalitat en línia. Un cop finalitzat s'haurà de fer arribar el certificat.

Cordialment,

Coloma Moreno

**Antònia Farré**

*Unitat de Suport a la direcció*

**Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí**

ext. 22217

### III Resolución de la agencia española de medicamentos



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO  
Área de Ensayos Clínicos

**Referencia:** MUH/CLIN/EC

**ASUNTO:** RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

**DESTINATARIO:** Fundació Parc Taulí  
Parc Taulí, 1  
08208 Sabadell (España)

#### DATOS DE LA SOLICITUD

Solicitud de autorización del Ensayo clínico N° EudraCT **2016-004416-35** y título **Eficacia y seguridad de tres pautas basadas en tobramicina, dexametasona y diclofenaco para la prevención del edema macular pseudofáquico. Ensayo clínico aleatorizado.**

**Promotor:** Fundació Parc Taulí  
Parc Taulí, 1  
08208 Sabadell (España)

**Fecha de solicitud válida:** 12/04/2017

Una vez evaluada la solicitud de autorización de ensayo clínico previamente indicada, se considera que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y demás legislación aplicable\*.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

AUTORIZAR el ensayo clínico solicitado.

CALIFICAR el ensayo, como ensayo clínico de bajo nivel de intervención.

\* Texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio.  
Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto".

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Localizador: 4W9Z5Q2917  
Fecha de la firma: 21/04/2017

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO  
smhaem@aemps.es

Página 1 de 2

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
Tel.: 918225073  
Fax: 918225043



Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en los artículos 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

 **agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios**

Fdo. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	Localizador: 4VW9Z5Q2917
Fecha de la firma: 21/04/2017	

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CÓRREO ELECTRÓNICO  
smhaem@aemps.es

Página 2 de 2

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
Tel.: 918225073  
Fax: 918225043

## IV Hoja de información y consentimiento informado

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** “Estudio comparativo entre diferentes pautas terapéuticas para la prevención del edema macular pseudofáquico”

**PROMOTOR:** Hospital Universitari ParcTaulí

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** M<sup>o</sup> Teresa Sellarés Fabrés y Andrés Javier Aqueveque Bull, servicio de oftalmología.

Hospital Universitari ParcTaulí.

Correo: [ajaqueveque@tauli.cat](mailto:ajaqueveque@tauli.cat)

Telefono: 937231010 ext. 20276

**CENTRO:** Hospital Universitari Parc Taulí

#### **INTRODUCCION**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido **aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios**, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

*\*Es importante destacar que **la técnica de cirugía empleada será la técnica clásica de extracción de catarata asociado a implante de lente intraocular sin modificaciones** a lo que*

*se realiza en nuestro centro y en todos los centros hospitalarios de España (técnica de faecoemulsificación de catarata asociado a implante de lente intraocular).*

El presente estudio tiene como objetivo principal identificar la pauta que proporcione la menor incidencia de edema macular pseudofáquico (inflamación de la retina posterior a la cirugía de cataratas). Consiste en un estudio denominado “ensayo clínico” donde de manera aleatoria (al azar) suministraremos dos de entre tres opciones de tratamiento (ya utilizadas para el post operatorio de la cirugía de cataratas indistintamente en otros centros). Ni el médico ni el paciente sabrán cuál es el tratamiento que va a recibir. Este procedimiento se denomina “doble ciego” y tiene como objetivo el impedir el mínimo de sesgos posibles durante la investigación.

La duración del estudio es de 2 años, pero el seguimiento a cada paciente será de 4 visitas después de la cirugía (un día después del procedimiento, 1 semana después, 1 mes después y 3 meses después); es decir, la última visita se realizará a los 3 meses posterior a la cirugía de cataratas. En dichas visitas se realizará el examen de agudeza visual, se controlará la presión ocular y se realizará una tomografía de coherencia óptica para poder ver el grosor macular (dicha prueba no presenta ningún riesgo ya que no se utiliza radiación, tarda 2 a 5 minutos en realizarse en cada visita y tiene como objetivo tomar una imagen exacta de las diferentes capas de la retina).

El número total de sujetos a estudiar son 210 pacientes. Cada uno de los pacientes incluidos en estudio tendrán que realizar el tratamiento tal cual se le indique en el postoperatorio (se le entregará una pauta bien explicada de cómo poner cada gota y por cuanto tiempo). En cada visita se verificará la técnica y se solucionaran las dudas correspondientes.

Es importante que ante cualquier eventualidad o efecto adverso se dirijan directamente al servicio de urgencia del hospital Parc Taulí con la referencia del estudio. Con ello, el médico tratante sabrá que pertenece a un estudio por lo que ante cualquier duda se pondrá en contacto directamente con alguno de los investigadores.

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Con este estudio pretendemos aportar una mejor recuperación en el postoperatorio de cataratas. Es importante recalcar que es posible que no obtenga ningún beneficio directo para su salud por participar en este estudio, pero también es importante comentar que **TODOS LOS FARMACOS QUE UTILIZAREMOS** son utilizados en la práctica clínica habitual de la oftalmología y son administrados de manera arbitraria por diferentes centros para el manejo post operatorio de la cirugía. Entre los posibles efectos adversos podemos identificar las alergias o la intolerancia a los colirios. Puede existir algún pico hipertensivo ocular que será monitorizado durante las visitas sucesivas. Los medicamentos serán suministrados de manera gratuita por el servicio de oftalmología el día siguiente a la cirugía.

Se le brindará mayor información si así lo desea.

## **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

## **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto. Usted no tendrá que pagar por los medicamentos del estudio.

## **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio. Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

## Formulario de consentimiento informado del paciente

Código del estudio: OFT-EDE-2016

Yo, .....(nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: ..... (nombre del investigador)
- 
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  1. Cuando quiera.
  2. Sin tener que dar explicaciones.
  3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información

Firma del paciente

Firma del Investigador

Nombre

Nombre

Fecha

Fecha

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

## Formulario de consentimiento informado del paciente

Código del estudio: OFT-EDE-2016

Yo, .....(nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: ..... (nombre del investigador)
- 
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  1. Cuando quiera.
  2. Sin tener que dar explicaciones.
  3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información

Firma del paciente

Firma del Investigador

Nombre

Nombre

Fecha

Fecha

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

**Formulario de consentimiento oral en presencia de testigos**

Código del estudio: OFT-EDE-2016

Yo, ..... (nombre y apellidos del testigo)  
declaro bajo mi responsabilidad que:

..... (nombre y apellidos del participante)

- Ha leído (o se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer) la hoja de información que se le ha entregado.
- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha sido informado por: .....(nombre del investigador)
  
- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que puede retirarse del estudio:
  1. Cuando quiera.
  2. Sin tener que dar explicaciones.
  3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en este estudio y da su consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información

Firma del testigo

Firma del Investigador

Nombre

Nombre

Fecha

Fecha

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

**Formulario de revocación del consentimiento**

Código del estudio: OFT-EDE-2016

Yo, ..... (nombre y apellidos)

**Revoco el consentimiento prestado en fecha ..... y no deseo que mis datos y las muestras extraídas sigan siendo utilizadas para el presente proyecto.**

Nombre del Paciente: .....

Fecha de nacimiento ..... DNI Nº.....

Firma del Paciente

Fecha

Nombre del Médico

Firma del Médico

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

