



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS
HOSPITAL DE CABUEÑES



Máster en Investigación en Ciencias de la
Visión

Año 2012 / 2013

Trabajo Fin de Master

**Nuevos AINEs y prevención del edema macular
postquirúrgico en pacientes diabéticos.**

Estudio de una serie de casos.

Ana, Cruz Fourcade

Tutora: Dra. María Isabel López Gálvez

ÍNDICE

Abreviaturas	2
1. Introducción	3
2. Hipótesis	10
3. Objetivos	11
4. Material y Método.....	12
4.1 Diseño del estudio	12
4.2 Desarrollo del estudio	14
4.3 Aspectos éticos	19
4.4 Análisis estadístico	20
5. Resultados	21
5.1 Descripción de la muestra.....	21
5.2 Cambios en la agudeza visual.....	24
5.3 Cambios en el grosor macular.....	26
5.4 Cambios en el volumen macular.....	29
5.5 Cambios en la presión intraocular.....	31
5.6 Tolerancia media de los colirios.....	33
6. Discusión	35
7. Conclusiones	38
8. Bibliografía	39

ANEXOS

Anexo 1: Escala visual analógica (EVA).....	43
Anexo 2: Declaración de Helsinki.....	44
Anexo 3: Modelo normalizado de consentimiento informado.....	47

ABREVIATURAS

EMQ: edema macular quístico

EMD: edema macular diabético

AINE: anti inflamatorio no esteroideo

AV: agudeza visual

MAVC: mejor agudeza visual corregida

AEM: agencia europea de medicamentos

HbA1c: hemoglobina glicosilada

OCT: tomografía de coherencia óptica

TO: tensión ocular

1-INTRODUCCIÓN

La facoemulsificación con implante de lente intraocular, es actualmente el procedimiento de elección en la cirugía de catarata, ya que ofrece los mejores resultados visuales y con menores complicaciones. (1-3)

A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, las complicaciones asociadas a la inflamación postoperatoria persisten y pueden llevar a no alcanzar resultados visuales óptimos. (4)

En facoemulsificaciones no complicadas, el Edema Macular Quístico (EMQ) continúa siendo la causa más importante de disminución de AV entre la semana 4^o y 6^o postquirúrgica.

El EMQ se define por el acúmulo de líquido entre las capas plexiforme externa y nuclear interna de la retina, alrededor de la fovea con cambios similares a quistes rellenos de líquido. Clínicamente se caracteriza por un engrosamiento de la retina en el área macular y una pérdida de la depresión foveal.

Este proceso fue descrito por Irvine en 1953 (5), definido angiográficamente por Gass y Norton en 1966 (6) y por este motivo se le conoce como síndrome de Irvine Gass.

Su frecuencia de aparición ha ido disminuyendo al ir mejorando la técnica quirúrgica. Además es importante distinguir el EMQ clínico (con disminución de agudeza visual) del EMQ angiográfico, donde la incidencia es mayor. De acuerdo con los datos publicados la prevalencia ha pasado del 66% en la cirugía intracapsular, al 15-30% en la cirugía extracapsular al 4-11% con la facoemulsificación.

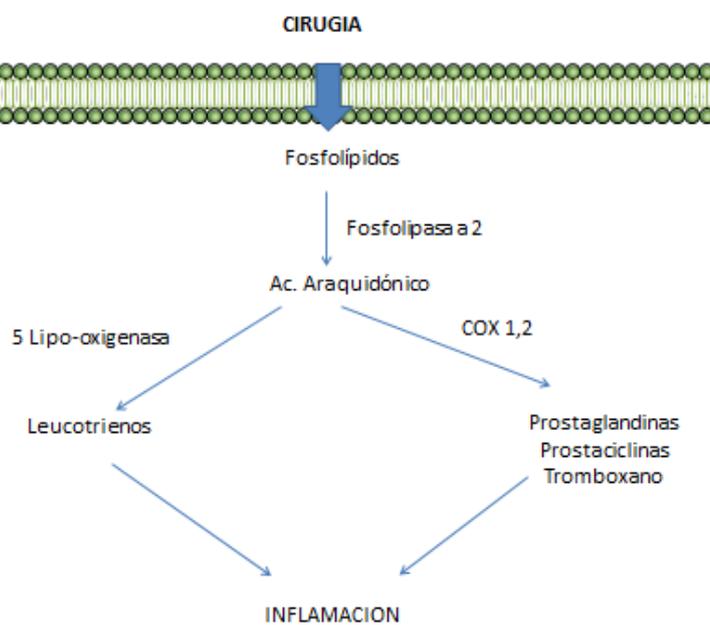
La incidencia del EMQ clínico es variable según los estudios y va del 0.2 al 2% en el caso de la cirugía no complicada hasta el 20% cuando hay complicaciones (7-10; 12-13) como la ruptura de la cápsula posterior y pérdida de vítreo o trauma de iris severo (14) En el caso de la cirugía no complicada un 80% se resuelven espontáneamente entre 3 y 12 meses.

La aparición de EMQ tras la cirugía de catarata, es también más frecuente en pacientes diabéticos. La incidencia del mismo (en pacientes con y sin retinopatía), varía en los distintos estudios, entre 31% y 81%. (15-18)

El desarrollo de EMQ se relaciona con la disrupción de la barrera hemato-retiniana y hemato-acuosa y con la inflamación inducida por prostaglandinas y otros mediadores de la inflamación. (19-20).

Durante la cirugía de catarata, se inicia una cascada inflamatoria, liberando un gran número de mediadores luego de la lisis celular, como ciclooxigenasa-1 y 2 (COX-1 y 2) y prostaglandinas. (Figura 1)

Figura 1. Mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo del EMQ



Las prostaglandinas llevan a la fuga de fluido desde los capilares perifoveales al espacio extracelular de la región macular. (20)

Algunos de los principales signos y síntomas oculares en que las prostaglandinas se han visto envueltas son inflamación, dolor, hiperemia conjuntival, sinequias posteriores, opacidad de la cápsula posterior, cambios de la tensión ocular, glaucoma, y edema macular quístico. (22)

En la patogénesis del edema macular diabético que aparece tras la cirugía de la catarata, se involucran además otros factores como la hiperglucemia crónica, la disfunción de la barrera hemato-retiniana ya mencionada y la inflamación crónica subclínica (23). Además, el aumento de mediadores inflamatorios contribuye a la progresión de la enfermedad vascular (retinopatía) en estos pacientes (24-25). Es un hecho conocido que los ojos con edema macular diabético tienen mayor riesgo de desarrollar EMQ y en estos casos es muy difícil distinguir el EMQ de un empeoramiento del edema macular diabético (EMD). También se ha visto que el EMQ, se desarrolla con más frecuencia en aquellos pacientes que tenían una historia previa de edema macular diabético y por este motivo se aconseja, que aquellos pacientes que ya han sido diagnosticados de retinopatía diabética severa o edema macular diabético, sean tratados antes de proceder a la cirugía de cataratas (26)

Teniendo en cuenta el papel desempeñado por la inflamación en el desarrollo de este proceso se ha propuesto el empleo de dos grupos de fármacos para prevenir su aparición, los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs,) que inhiben directamente las enzimas COX; y los corticoides tópicos que actúan a nivel de la fosfolipasa A2, inhibiendo la liberación de prostaglandinas. (27-34)

Los AINEs tópicos han demostrado reducir la incidencia, duración y severidad del edema macular tras cirugía de catarata. (20-21,34-38)

El uso simultáneo de AINEs y corticoides, provee un efecto sinérgico en el control de la inflamación intraocular al inhibir la síntesis de prostaglandinas por diferentes mecanismos (11,39).

Sin embargo y pese a las numerosas publicaciones existentes, no hay a día de hoy, un tratamiento estandarizado o protocolo profiláctico para el EMQ post cirugía de cataratas por la falta de Ensayos Clínicos Randomizados con seguimiento a largo plazo.

Realmente no existe un nivel A de evidencia sobre si la profilaxis previene o no del establecimiento de un EMQ tardío o crónico, o de si hay beneficios visuales a largo plazo. Además es importante tener en cuenta que en los casos de cirugía no complicada o en ausencia de factores de riesgo, el 80% de los edemas se resuelven de manera espontánea entre los 3 y los 12 meses tras la cirugía. Donde si hay un cierto acuerdo, es en que la profilaxis puede merecer la pena en pacientes de riesgo: historia de uveítis, edema macular diabético o con complicaciones durante la cirugía.

Una vez el edema ya se ha instaurado la evidencia científica si apoya el uso de AINES.

En la Tabla 1, se resume la situación actual publicada por Yonekawa en 2012 en Curr Opin Ophthalmol (40), en cuanto al nivel de evidencia de las distintas opciones terapéuticas. No se han realizado ensayos adecuados para profilaxis o tratamiento con corticoides tópicos, perioculares o sistémicos del EMQ.

Sólo para los AINES hay ensayos clínicos randomizados y controlados; aunque ningún ensayo randomizado ha demostrado efecto mantenido (más de 1 año) de los AINES tópicos o sistémicos en el EMQ o la agudeza visual (AV). Tampoco hay ensayos clínicos prospectivos, randomizados y controlados que comparen el efecto profiláctico o terapéutico de los AINES y los corticoides.

Tabla1. Resumen de la evidencia actual del tratamiento del EMQ pseudofáquico (40)

TRATAMIENTO	RESUMEN	NIVEL DE EVIDENCIA
Corticoides Tópicos	Fueron los primeros en proponerse para esta indicación.	Serie de casos
AINES	Múltiples estudios han demostrado mayor eficacia en la prevención y tratamiento que los esteroides. Efecto sinérgico.	Ensayos clínicos randomizados y metanálisis
Corticoides Perioculares	Datos limitados pero uso frecuente en casos refractarios.	Series de casos
Corticoides Intravítreos	Beneficio anatómicos y funcionales. Efecto transitorio y efectos secundarios.	Serie de casos y un ensayo clínico en diabéticos.
AntiVEGF Intravítreo	En Investigación. Puede ser una alternativa en casos refractarios.	Series de casos

Con respecto al AINE a utilizar tampoco hay consenso.

El AINE ideal es aquel que alcanza concentraciones terapéuticas tanto a nivel del segmento anterior como posterior, tiene una excelente actividad antiinflamatoria, es analgésico, seguro y bien tolerado.

Existen distintos tipos de AINES formulados y comercializados para su uso en oftalmología: indometacina 1%, diclofenaco 0,1%, ketorolaco 0,5%, nepafenaco 0,1% y bromfenaco 0,09% siendo los más novedosos el nepafenaco y el bromfenaco. Todos son ácidos orgánicos excepto el nepafenaco que es un análogo de una amida y viene formulado en suspensión en lugar de como solución.

Todos ellos consiguen concentraciones terapéuticas en acuoso, iris y cuerpo ciliar. Sin embargo, la mayoría no consigue llegar al polo posterior. Solo los AINES de nueva generación Bromfenaco y Nepafenaco son capaces de alcanzar concentraciones

terapéuticas en el segmento posterior y son los que más inhiben a la COX 2 que es la que más acción tiene en retina (41,42)

Por este motivo se ha postulado que los nuevos AINEs tópicos, podrían resultar mucho más eficaces en la prevención y tratamiento del EMQ pseudofáquico. Sobre todo en pacientes de riesgo. De hecho, la suspensión oftálmica de Nepafenaco al 0.1 % (Nevanac®; Alcon) está aprobada no sólo para la prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación postoperatorios asociados a cirugía de catarata; (43) sino también para reducir el riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos. (Agencia Europea de Medicamentos - AEM)

El nepafenaco es un profármaco. El primer AINE formulado como tal en oftalmología. Penetra a través de la córnea y es convertido por hidrolasas del tejido ocular en su metabolito activo, el amfenaco. Su particular estructura de profármaco, minimiza los riesgos de toxicidad de la superficie corneal y mejora la penetración (25, 41,44) Lindstrom y Kim publicaron en 2006 (45) un trabajo donde demuestran que la penetración corneal del nepafenaco es muy superior a la de otros AINES como ketorolaco, bromfenaco y diclofenaco. Y en consecuencia los niveles que se alcanzan por ejemplo en acuoso son también muy superiores tal y como se refleja en otro trabajo de Walters y colaboradores (41).

Una vez transformado a amfenaco, inhibe la acción de la prostaglandina H sintetasa (ciclooxigenasa), una enzima necesaria para la producción de prostaglandinas. (44). El amfenaco, inhibe la acción de la ciclooxigenasa (prostaglandina sintetasa) con la siguiente cadencia retina-coroides » iris-cuerpo ciliar >córnea lo cual permite una mayor acción en el segmento posterior. Además apenas pasa a la circulación sistémica (46).

La capacidad de este fármaco para llegar al polo posterior y su mayor eficacia frente a los AINES convencionales se demostró primero a nivel experimental (47). En un modelo de conejos, el nepafenaco, inhibe la ruptura de la barrera hematorretiniana y al mismo tiempo suprime la síntesis de la PGE2 (48). En el mismo estudio, otros AINES como ketorolaco y diclofenaco, no pudieron inhibir la acumulación de estos marcadores inflamatorios.

Por otro lado, en un estudio ex vivo se observó que una única dosis oftálmica de nepafenaco inhibía la síntesis de prostaglandinas en el iris/cuerpo ciliar (85%-95%) y en la retina /coroides (55%) durante hasta 6 horas y 4 horas, respectivamente (49).

Su utilidad en la clínica se ha evaluado tanto en la prevención del EMQ postquirúrgico, como en el tratamiento de éste; y en el control del dolor y de la miosis intraoperatoria, indicaciones clásicas de los AINES.

Wolf y colaboradores demostraron en un estudio retrospectivo el papel de Nepafenaco en la prevención del EMQ clínico tras la cirugía de la catarata. Se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo en 450 pacientes intervenidos de cataratas y tratados 210 con prednisolona con la pauta habitual durante un mes y 240 con una

combinación de prednisolona y Nevanac (1 gota 3 veces al día 1 mes) y valorados al mes de la cirugía encontrando que la incidencia de edema era menor en los pacientes tratados con la asociación de corticoide y AINE (13).

Miyake y colaboradores evaluaron en un ensayo clínico diseñado la eficacia de Nevanac frente a la fluormetolona en la prevención del EMQ tras la cirugía de la catarata (50). En él se incluyeron 59 pacientes, 30 tratados con nepafenaco y 29 con fluormetolona y se valoró la presencia de EMQ a las 5 semanas por angiografía y OCT. A las 5 semanas el porcentaje de pacientes que desarrollan EMQ fue significativamente menor en el grupo de nepafenaco.

Donde realmente el nepafenaco ha demostrado tener una mayor utilidad, y de hecho es el único AINE que dispone de esta indicación en la actualidad, es en la prevención de edema macular tras la cirugía en pacientes diabéticos. En estos casos, la probabilidad de que aparezca un edema macular postquirúrgico es mayor, y está condicionada en gran parte por el estado previo de la retina.

Singh y colaboradores demuestran con los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, randomizado y controlado que nepafenaco es eficaz y seguro en la prevención del EMQ en pacientes diabéticos (51) y la Federal Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprueban en base a esto, la indicación. A pesar de las limitaciones evidentes que presenta este ensayo clínico como son el corto periodo de seguimiento y el hecho de que no se haya considerado la influencia de otras variables.

Muy recientemente se ha suscitado una cierta polémica con el uso de bromfenaco, otro de los nuevos AINES, en pacientes diabéticos ya que aunque no dispone de la aprobación de la indicación, también parece resultar eficaz en este tipo de pacientes.

El bromfenaco colirio 0.9 mg/ml (Yellox®; Bausch and Lomb), sólo tiene indicación terapéutica por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la inflamación ocular postoperatoria tras la extracción de cataratas en adultos, en base a los buenos resultados tanto preclínicos como clínicos.

El bromfenaco bloquea la síntesis de prostaglandinas, también mediante la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). La ciclooxigenasa 1 (COX-1) es inhibida solamente en una pequeña cantidad. Atraviesa eficazmente la córnea y alcanza concentraciones terapéuticas durante al menos 12 horas en humor acuoso y se han detectado niveles del mismo hasta 24 horas en los principales tejidos oculares, incluyendo la retina (AEM).

Su capacidad preventiva y su mayor eficacia frente a los corticoides incluso en pacientes diabéticos han sido puestas de manifiesto por Naoko y colaboradores (52).

En pacientes con retinopatía diabética no proliferativa, bromfenaco ha demostrado ser más efectivo disminuyendo el engrosamiento retiniano postoperatorio a las 4 y 6 semanas, en comparación con fluormetolona (52).

Y más recientemente se ha publicado un estudio que compara los resultados en pacientes diabéticos intervenidos de cataratas con ambos fármacos, (53) lo que de alguna manera ha contribuido a reavivar la polémica, al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, con este trabajo se pretende evaluar la seguridad y eficacia de ambos fármacos, frente al tratamiento convencional establecido en el Hospital de Cabueñes, Gijón en la prevención del EMQ pseudofáquico en pacientes diabéticos.

2-HIPÓTESIS

Los nuevos AINEs tópicos - Bromfenaco y Nepafenaco - consiguen disminuir la incidencia de edema macular quístico post cirugía de catarata en pacientes diabéticos, de manera más eficaz que el ketorolaco que es el AINE utilizado en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Cabueñes de Gijón.

3-OBJETIVOS

1. Valorar la capacidad de prevenir el edema macular quístico postquirúrgico en pacientes diabéticos, mediante la instilación del protocolo convencional que incluye como AINE el Ketorolaco.
2. Valorar la capacidad de prevenir el edema macular quístico postquirúrgico en pacientes diabéticos, mediante el uso de Bromfenaco como AINE.
3. Valorar la capacidad de prevenir el edema macular quístico postquirúrgico en pacientes diabéticos, mediante el uso de Nepafenaco como AINE.
4. Comparar los 3 tratamientos y su efectividad en la prevención del edema macular en las primeras 7 semanas, y la disminución de agudeza visual asociada en pacientes diabéticos.
5. Evaluar la tolerancia de los 3 fármacos administrados según la pauta terapéutica indicada.

4-MATERIAL Y MÉTODOS

4.1- DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1.1. GENERALIDADES DEL ESTUDIO

Estudio de investigación clínica independiente, unicéntrico, prospectivo, abierto, no aleatorizado, comparativo, controlado e intervencional de 21 ojos en 21 pacientes diabéticos con catarata que iban a ser sometidos a facoemulsificación con implante de lente intraocular.

4.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

4.1.2.1. Criterios de enfermedad

Mujeres y varones voluntarios, diabéticos tipo 2, caucásicos, mayores de 18 años diagnosticados de catarata que iban a ser sometidos a cirugía de catarata con facoemulsificación del cristalino e implante de lente intraocular.

En la población en estudio se incluyeron individuos sin retinopatía diabética o con retinopatía diabética no proliferativa leve y moderada, como definido en la Clasificación Clínica Internacional de la Retinopatía Diabética (GDRPG), pero sin edema macular previo.

4.1.2.2. Número de pacientes

Se confía alcanzar un número mínimo de 10 pacientes en cada grupo al tratarse de un estudio exploratorio. Al tratarse de un estudio exploratorio el cálculo del tamaño muestral se ha hecho en base al único estudio comparativo publicado hasta el momento actual (53).

4.1.2.3. Selección de pacientes

Se incluyeron los pacientes que acudieron a las consultas del Servicio de Oftalmología del Hospital de Cabueñes de Gijón para revisión de cataratas, que cumplían los criterios del estudio y que habían firmado el consentimiento informado.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes diabéticos tipo 2, de edad igual o superior a 40 años sometidos a cirugía de catarata sin complicaciones
- Pacientes diabéticos sin RD o con RD no proliferativa de leve a moderada (excluyendo estadios más avanzados, para los cuales la fotocoagulación o cirugía ocular estarían indicadas)
- Grosor macular central < 300 micras al momento de la inclusión con perfil foveal normal (sin quistes intrarretinianos, membrana epirretiniana, agujeros maculares o degeneración macular asociada a la edad)
- Pacientes con actitud colaboradora
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado por escrito

Criterios de Exclusión:

- Alergia a los esteroides o AINEs
- Pacientes con HbA1c > a 9 (medida los 4 últimos meses)
- Condiciones que pudieran ser causa por si mismas de edema macular, antecedente personal de:
 - cualquier tipo de cirugía ocular
 - trauma ocular
 - uveítis
 - oclusión venosa retiniana
 - infección ocular de cualquier tipo los 30 días previos
 - anomalías oculares congénitas
- Quistes intrarretinianos ó presencia de membrana epirretiniana.
- Otras enfermedades que pudieran afectar a la macula e interferir con los resultados
- Fármacos de toxicidad ocular conocida sobre la retina

- Uso concomitante de otros AINEs o esteroides fuera del estudio, tanto tópicos como sistémicos.
- Embarazo
- Uso de análogos de prostaglandinas concomitante.
- Enfermedad corneal preexistente.
- Enfermedad renal o cardíaca severa.

4.2 DESARROLLO DEL ESTUDIO

Previamente a la inclusión de cada sujeto se realizarán los estudios clínicos siguientes:

- Historia clínica que incluirá antecedentes personales y anamnesis por aparatos así como una determinación del grado de control metabólico (niveles de hemoglobina glicosilada -HbA1c-).
- Determinación de agudeza visual
- Examen con lámpara de hendidura
- Presión intraocular
- Examen detallado de fondo de ojo
- Tomografía de coherencia óptica
- Biometría

Una vez incluidos fueron sometidos a facoemulsificación con implante de lente intraocular y asignados a los grupos de tratamiento del estudio.

El protocolo de dilatación pre-quirúrgica y de anestesia tópica, fue la misma para los 3 grupos. Se instiló Fenilefrina hidrocloreuro 100 mg/ml y Tropicamida 10 mg/ml, cada 30 minutos (3 tandas). La pauta anestésica tópica fue Tetracaína + oxibuprocaina tópica (2 gotas) seguida de Lidocaína 2% tópica y Lidocaína 1% intracamerular.

La cirugía incluyó capsulorrexis, incisión principal de 2,2 mm. y paracentesis con cuchillito de 15°, facoemulsificación (Infiniti® -Alcon Laboratories, Inc.-). La facoemulsificación se llevó a cabo usando la técnica “divide-and-conquer”. Como fluido

de irrigación intraocular se utilizó solución salina balanceada (BSS Plus®; Alcon) e implante de lente plegable intraocular en saco capsular (*Tecnis®* - 1 Piece Aspheric Acrylic Posterior Chamber IOL. Model ZCB00- o *AcrySof® IQ* -Aspheric-IOL. Model SN60WF-) con posterior estanqueidad de las incisiones.

4.2.1. GRUPOS DE TRATAMIENTO

Se establecieron los siguientes grupos de tratamiento:

Grupo 1: Tratamiento **A**:

- ❖ **Ketorolaco** colirio 0.4% (ACULAR LS® - Ketorolac tromethamine ophthalmic solution)

Prescripción según protocolo del hospital de Cabueñes: Comenzando en el postoperatorio inmediato. Cada 8 horas por 1 mes.

- ❖ **Tobramicina/Dexametasona** colirio 3 mg/ml + 1 mg/ml (TOBRADEX® - Tobramycin and Dexamethasone ophthalmic suspensión)

Prescripción según protocolo del hospital de Cabueñes: Comenzando en el postoperatorio inmediato: (respetando el sueño)

- Cada 4 horas por 7 días
- Cada 6 horas por 7 días
- Cada 8 horas por 7 días
- Cada 12 horas por 5 días
- Cada 24 horas por 5 días y suspender.

Grupo 2: Tratamiento **B**:

- ❖ **Bromfenaco** colirio 0.9 mg/ml (Yellox™ -Bromfenac sodium sesquihydrate, eye drops solution)

Prescripción según ficha técnica: Comenzando el día siguiente a la cirugía de catarata. Cada 12 horas por 2 semanas.

- ❖ **Tobramicina/Dexametasona** colirio 3 mg/ml + 1 mg/ml (TOBRADEX® - Tobramycin and Dexamethasone ophthalmic suspensión)

Prescripción según protocolo del hospital de Cabueñes: Comenzando en el postoperatorio inmediato: (respetando el sueño)

- Cada 4 horas por 7 días
- Cada 6 horas por 7 días
- Cada 8 horas por 7 días
- Cada 12 horas por 5 días
- Cada 24 horas por 5 días y suspender.

Grupo Control: Tratamiento **C**:

- ❖ **Nepafenaco** colirio 1mg/ml (Nevanac® - Nepafenac ophthalmic suspensión)

Comenzando 1 hora antes de la cirugía de catarata y continuando en el postoperatorio inmediato. Cada 8 horas por 2 meses.

- ❖ **Tobramicina/Dexametasona** colirio 3 mg/ml + 1 mg/ml (TOBRADEX® - Tobramycin and Dexamethasone ophthalmic suspensión)

Prescripción según protocolo del hospital de Cabueñes: Comenzando en el postoperatorio inmediato: (respetando el sueño)

- Cada 4 horas por 7 días
- Cada 6 horas por 7 días
- Cada 8 horas por 7 días
- Cada 12 horas por 5 días
- Cada 24 horas por 5 días y suspender.

4.2.2. ASIGNACIÓN DE LOS PACIENTES A LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

Se asignaron los pacientes a uno de los 3 grupos de fármacos de manera secuencial, sistemática, de forma que el 1er paciente recibió el tratamiento A, el 2do paciente el tratamiento B, el 3er paciente incluido el tratamiento C, volviendo a comenzar la ronda con el paciente número 4 asignándosele el tratamiento A, y así sucesivamente con los 21 pacientes.

En el caso que el paciente asignado inicialmente a un grupo de tratamiento sufriera complicaciones intraoperatorias no se llevaría a cabo la asignación al grupo de tratamiento previsto y sería sustituido por otro siguiendo la misma metodología descrita.

4.2.3. VARIABLES DE ESTUDIO

- Mejor agudeza visual corregida a las 7 semanas
- Espesor macular central en la OCT a las 7 semanas
- Tolerancia y seguridad

Criterio de eficacia:

La eficacia incluyó el porcentaje de pacientes que desarrollaron edema macular (definido en este estudio como aumento de grosor macular central mayor a 30% sobre el basal), y pacientes que disminuyeran su MAVC en más de 1 línea desde el día 1 postquirúrgico a las 7 semanas.

Tiempo de medida

7 semanas tras la cirugía teniendo en cuenta en todas las visitas la agudeza visual y la OCT.

4.2.4 SEGUIMIENTO

El ensayo consistió en cinco visitas oftalmológicas: la visita basal de screening (de 2 a 6 semanas anteriores a la cirugía), el día de la cirugía, el 1er día postoperatorio, la visita al mes y la última a las 7 semanas postquirúrgicas.

En cada revisión se preguntó y corroboró que el paciente estuviera cumpliendo correctamente la pauta de instilación de los colirios.

El examen oftalmológico realizado en cada visita constó de: MAVC, biomicroscopia de polo anterior, tensión ocular –TO- (tonómetro de aplanación de Goldmann), fondo de ojo en midriasis y OCT Macular (Cirrus HD-OCT, Modelo 4000).

La AV Decimal se convirtió a logaritmo del mínimo ángulo de resolución –logMAR-.

La OCT macular, se midió con “Macular Cube 512x128”. Se comparó el cambio de grosor macular central con la función “Macular Change Analysis”. Se evaluó además la diferencia de “Macular Volume” en mm³. Todas las mediciones de la OCT fueron revisadas para garantizar calidad de la intensidad de señal y centrada en la fovea.

Se evaluó además la tolerancia de los colirios, mediante tinción corneal con fluoresceína y el grado de hiperemia conjuntival.

Se entregó a cada paciente al mes de tratamiento, preguntas acerca de la tolerancia de los colirios, que incluía: picor o quemazón, lagañas, visión borrosa transitoria al instilar el colirio y sensación de cuerpo extraño o arenilla desde que usa el medicamento. Respondieron con la escala visual analógica (EVA) (Ver Anexo I) graduada de 1 a 5. Siendo 1 sin molestias y 5, dolor o molestias muy severas.

Se valoró además al mes, el grado de hiperemia conjuntival desarrollado y de queratitis punctata superficial con lámpara de hendidura. Asignando un valor del 1 al 5, siendo 1 la ausencia de signos y 5 el máximo valor.

4.2.5. CRITERIOS DE RETIRADA DEL ESTUDIO

Se permitió que los pacientes que desarrollaran un aumento del grosor macular central >30% o presentaran quistes intrarretinianos con disminución de agudeza visual, fueran discontinuados del estudio y comenzaran terapia de rescate.

Además, pacientes que experimentaran erosiones corneales (definidas como pérdida del tejido corneal con adelgazamiento estromal, con o sin infiltrados) en cualquier momento del ensayo, serían también discontinuados del estudio.

4.2.6 LIMITACIONES A PRIORI DEL ESTUDIO

Las derivadas del reclutamiento de pacientes.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

4.3.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Este estudio se llevó a cabo consistente con las normas de Buena Práctica Clínica y los principios éticos descritos en la declaración de Helsinki (Ver ANEXO II).

En la realización de este estudio se utilizaron medicamentos previamente aprobados para su uso en pacientes oftalmológicos, siguiendo la ficha técnica de los colirios.

4.3.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los pacientes participantes del estudio firmaron el consentimiento informado (Ver ANEXO III); tras haber sido correctamente informados de la naturaleza de este trabajo, su propósito, los procedimientos que se llevarían a cabo y que la participación sería completamente voluntaria.

En el caso de producirse acontecimientos e incidentes adversos por la administración de los colirios empleados en el estudio, serían manejados según los protocolos clínicos adecuados.

4.4- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron almacenados en una base de datos con el programa Microsoft Excel 2010® (Redmond, Washington, EEUU).

El análisis de los datos se llevó a cabo con el paquete de libre distribución R. (software R Core Team -2013- R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL)

Este estudio fue planificado para determinar resultados clínicos para un grupo pequeño (N=21) y por tanto no ilustra la superioridad estadística para ninguno de los grupos.

Todos los resultados de los 3 grupos de pacientes, fueron expresados como el promedio de los 7 pacientes de cada grupo.

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando el p-valor fue $p < 0.05$ en todos los análisis de variables.

Las variables cuantitativas: edad, MAVC, TO, HbA1c, tiempo de evolución de la diabetes, Volumen del cubo macular y Grosor macular central, fueron comparados usando ANOVA de un factor.

Las variables categóricas: sexo, ojo operado, tratamiento para la diabetes, presencia de HTA, grado de retinopatía diabética se compararon con Ji al cuadrado.

Las variables principales analizadas fueron MAVC, OCT con medidas de grosor macular central y volumen del cubo macular en OCT. Las variables secundarias incluyen valorar la seguridad de los fármacos y la medida de presión intraocular.

Las variables principales analizadas fueron MAVC, Grosor macular central en OCT, Volumen del cubo macular en OCT; basales y a las 7 semanas postquirúrgicas.

5-RESULTADOS

5.1- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Un total de 21 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron asignados de manera secuencial, sistemática a uno de los 3 grupos de tratamiento.

La edad media de la muestra fue de 70,4, con una desviación estándar (SD) de 10.5.

El 38,1% correspondió al sexo femenino y el 61,9% restante al sexo masculino.

El 80,9% de los sujetos, no presentaba retinopatía diabética aparente, el 14,3% retinopatía diabética leve y el 4,7% retinopatía diabética moderada.

El tiempo medio de diagnóstico de la diabetes fue de 10,3 años (SD=7,76)

Ninguno de los pacientes presentaba edema macular diabético clínico o subclínico.

Todos los pacientes completaron su régimen de tratamiento asignado y ninguno presentó efectos adversos que llevar al rescate terapéutico.

Las características demográficas y basales clínicas, están reflejadas en la Tabla 2, no encontrándose diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas.

	TOTAL (n=21)	KETOROLACO (n=7)	BROMFENACO (n=7)	NEPAFENACO (n=7)	VALOR P
SEXO: (n, %)					
➤ MUJER	8 (38,1)	1 (14,3)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,38 *
➤ VARON	13 (61,9)	6 (85,7)	4 (57,1)	3 (42,9)	
EDAD (años) Media (min.-máx.)	70,4 (48-88)	70,3 (63-82)	68,6 (53-85)	72,4 (48-88)	0,8 ^a
OJO OPERADO:					
➤ OD	9 (42,8)	3 (42,9)	1 (14,3)	5 (71,4)	0,14 *
➤ OI	12 (57,1)	4 (57,1)	6 (85,7)	2 (28,6)	
HTA: (n, %)					
➤ SI	6 (28,5)	2 (28,6)	1 (14,3)	3 (42,9)	0,83 *
➤ NO	15 (71,4)	5 (71,4)	6 (85,7)	4 (57,1)	

TIEMPO DE DIAGNOSTICO DE DM (años): Media (min.-máx.)	10,3 (1-30)	10 (5-26)	10,4 (4-19)	10,4 (1-30)	1 ^a
TRATAMIENTO PARA LA DM: (n, %)					
➤ DIETA	1 (4,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0,48 [*]
➤ ADO	17 (80,9)	7 (100)	5 (71,4)	5 (71,4)	
➤ INSULINA	3 (14,2)	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (28,6)	
HbA1c (%) : Media (min.-máx.)	7,08 (5,2-8,9)	7,27 (5,8-8,9)	6,79 (5,2-8,8)	7,19 (6-8,6)	0,66 ^a
CLASIFICACION DE RD: (n, %)					
➤ No RD aparente	17 (80,9)	6 (85,7)	5 (71,4)	6 (85,7)	0,74 [*]
➤ RDNP Leve	3 (14,2)	0 (0,0)	2 (28,5)	1 (14,3)	
➤ RDNP Moderada	1 (4,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
TO BASAL (mmHg): Media (min.-máx.)	15,5 (11-20)	15,7 (11-20)	15,7 (14-20)	15,3 (13-18)	0,93 ^a
MAVC BASAL (Log MAR): Media (min.-máx.)	0,63 (1,4-0,3)	0,58 (1,4-0,4)	0,77 (1,4-0,3)	0,54 (1-0,3)	0,53 ^a
GROSOR MACULAR CENTRAL BASAL (micras): Media (min.-máx.)	262 (230-293)	268 (256-278)	258 (236-280)	261 (230-293)	0,58 ^a
VOLUMEN CUBO MACULAR (mm ³):	9,6 (8,4-11,1)	9,7 (9,3-10,3)	9,8 (9,1-11,1)	9,4 (8,4-10,3)	0,39 ^a

Tabla 2: Características demográficas y basales preoperatorias, por grupos de tratamiento.

Referencias: p^a: ANOVA; p^{*}: Ji al cuadrado

La hemoglobina glicosilada media preoperatoria fue de 7,08% con SD=1,02. En la Figura 2, Se muestran los valores medios de esta en cada uno de los grupos del estudio no encontrándose diferencias estadísticamente significativas. (ANOVA de 1 factor).

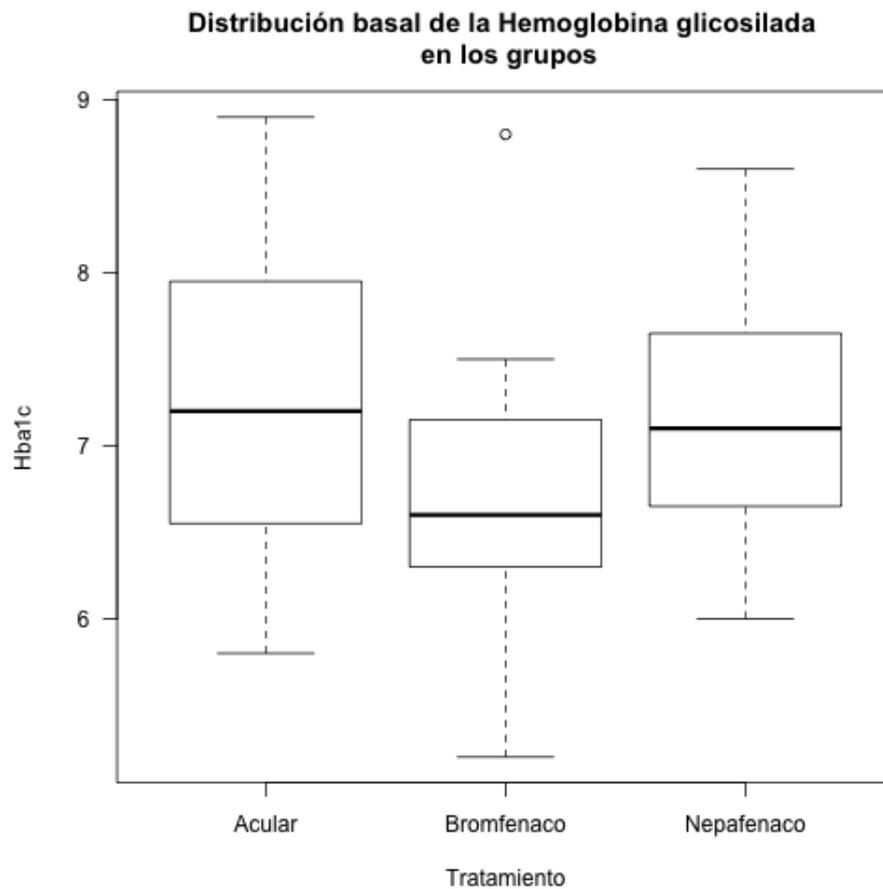


Figura 2: Hemoglobina glicosilada media en los 3 grupos de tratamiento. (Media, valores mínimo y máximo)

5.2- CAMBIOS EN LA AGUDEZA VISUAL

Los valores de MAVC, expresados en logMAR desde basal hasta las 7 semanas para los tres grupos, se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Mejor agudeza visual corregida (Media - logMAR), evolución postoperatoria.

	Ketorolaco	Bromfenaco	Nepafenaco	Valor
	n=7 (SD)	n=7 (SD)	n=7 (SD)	p^a
Basal-Prequirúrgico	0,59 (0,36)	0,77 (0,52)	0,54 (0,25)	0,53
7 semanas	0,00 (0)	0,01 (0,03)	0,01 (0,03)	0,61

Referencias: p^a: ANOVA. SD: Desviación estándar

La MAVC media antes de la cirugía fue de 0,63. logMAR (SD=0,39), 19 pacientes alcanzaron una AV de 0 logMAR a las 7 semanas. Los dos sujetos restantes, alcanzaron una MAVC de +0.1, uno del grupo bromfenaco y otro de nepafenaco.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en ninguno de los momentos del estudio.

La Figura 3 muestra la evolución de la MAVC en cada uno de los grupos de tratamiento a lo largo de las 7 semanas.

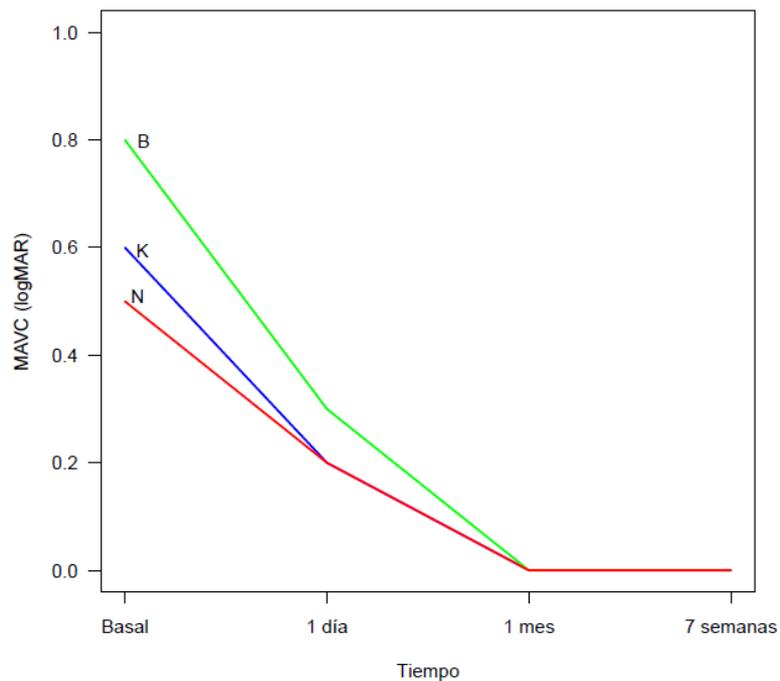


Figura 3: Mejor agudeza visual corregida (logMAR), media antes y después de la cirugía.

5.3- CAMBIOS EN EL GROSOR MACULAR CENTRAL

La comparación de grosor macular central, desde basal hasta las 7 semanas para los tres grupos, se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Grosor macular central medio (micras), evolución postoperatoria.

	Ketorolaco	Bromfenaco	Nepafenaco	Valor
	n=7	n=7	n=7	p^a
	mm3 DS	mm3 DS	mm3 DS	
OCT basal	268 (6,55)	258 (19,25)	261 (23,05)	0,58
OCT 7 sem.	278 (7,86)	265 (21,5)	270 (25,8)	0,45
% de aumento	3,9%	2,7%	3,2%	0,34

Referencias: p^a: ANOVA SD: Desviación estándar

El grosor macular central medio basal de los 3 grupos fue de 262,3 con SD=17,4. No se encontraron diferencias significativas basales intergrupos, ni tampoco a las 7 semanas.

El porcentaje de aumento de grosor macular central medio a las 7 semanas, fue de 3,9% para ketorolaco, 2,7% para bromfenaco y 3,2% para nepafenaco. A pesar del mayor aumento de grosor para el grupo ketorolaco, seguido del nepafenaco, no se encontró significación estadística con ANOVA de 1 factor.

Sólo un paciente del grupo nepafenaco y con RD leve, desarrolló al mes, pequeños quistes intrarretinianos alcanzando un aumento del 11% respecto al grosor macular central basal. Su AV no se vio afectada por lo que se decidió vigilar y continuar con

nepafenaco como establecido. A las 7 semanas, el aumento de grosor macular central era de un 5,9% respecto al basal, y los quistes se habían resuelto, alcanzando una AV de 0 logMAR.

No hubo diferencias estadísticamente significativas ($t = -2.027$; $p = 0.06$) en el aumento de grosor macular entre los sexos.

Para evaluar el efecto del tratamiento ajustado por sexo sobre el aumento de grosor macular se realizó una regresión lineal múltiple observándose que ni el tratamiento ni el sexo, ni su interacción tienen efecto estadísticamente significativo ($F = 1.39$; $p = 0.28$)

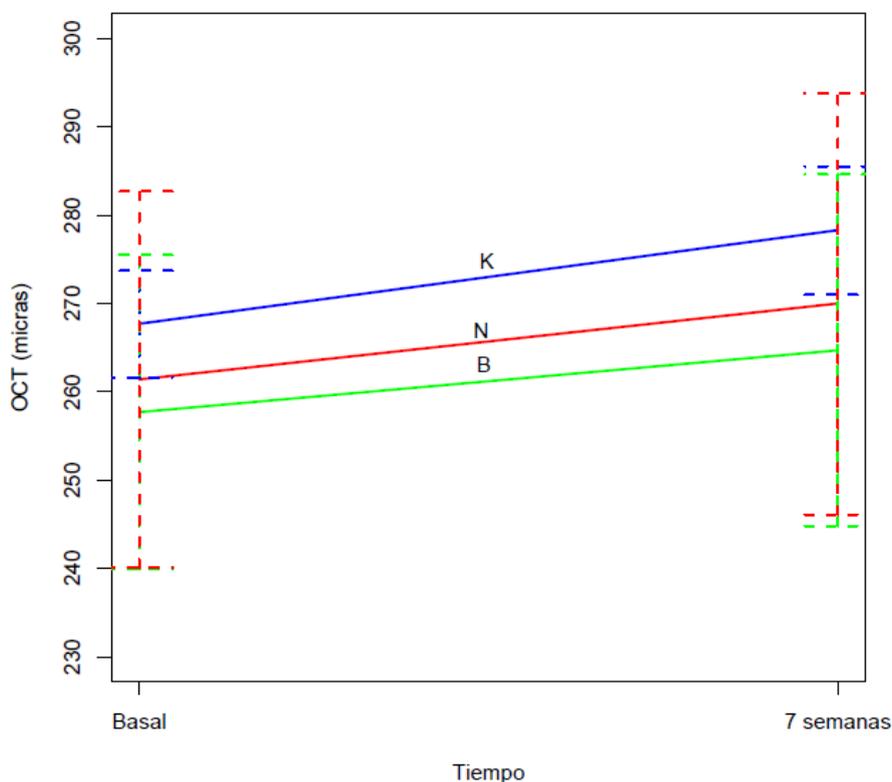


Figura 4: Grosor macular central medio (micras), antes y después de la cirugía.

No hubo diferencias significativas entre los grupos (ANOVA)

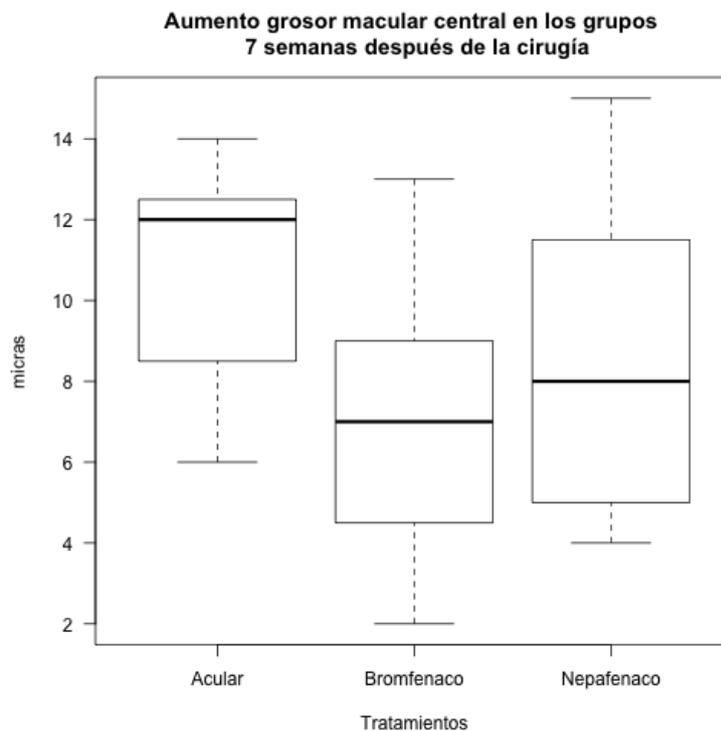


Figura 5.: Aumento absoluto de grosor macular central medio (micras), a las 7 semanas postquirúrgicas.

No hubo diferencias significativas entre los grupos (ANOVA)

Se realizaron regresiones lineales múltiples para evaluar el efecto del tratamiento ajustado por nivel de Hb glicosilada, y por nivel de Hb glicosilada y edad. Ninguno de los dos modelos resultó estadísticamente significativo ($F = 1.26$; $p = 0.32$ y $F = 0.90$, $p = 0.50$).

5.4- CAMBIOS EN EL VOLUMEN MACULAR

La comparación de volumen macular, desde basal hasta las 7 semanas para los tres grupos, se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Volumen macular medio (mm³), evolución postoperatoria.

	Ketorolaco n=7 mm ³ DS	Bromfenaco n=7 mm ³ DS	Nepafenaco n=7 mm ³ DS	Valor P^a
OCT basal	9,70 (0,30)	9,88 (0,69)	9,45 (0,63)	0,39
OCT 7 sem.	10,00 (0,24)	10,16 (0,76)	9,80 (0,66)	0,55
% de aumento	3,1%	2,7%	3,6%	0,46

Referencias: p^a: ANOVA SD: Desviación estándar

El volumen macular medio basal de los 3 grupos fue de 9,7 con SD=0,57. No hubo diferencias significativas basales intergrupos, ni tampoco a las 7 semanas.

Los tres grupos reflejaron pequeños aumentos en el volumen macular en el periodo postoperatorio.

El porcentaje de aumento de volumen macular medio a las 7 semanas, fue de 3,1% para ketorolaco, 2,7% para bromfenaco y 3,6 % para nepafenaco.

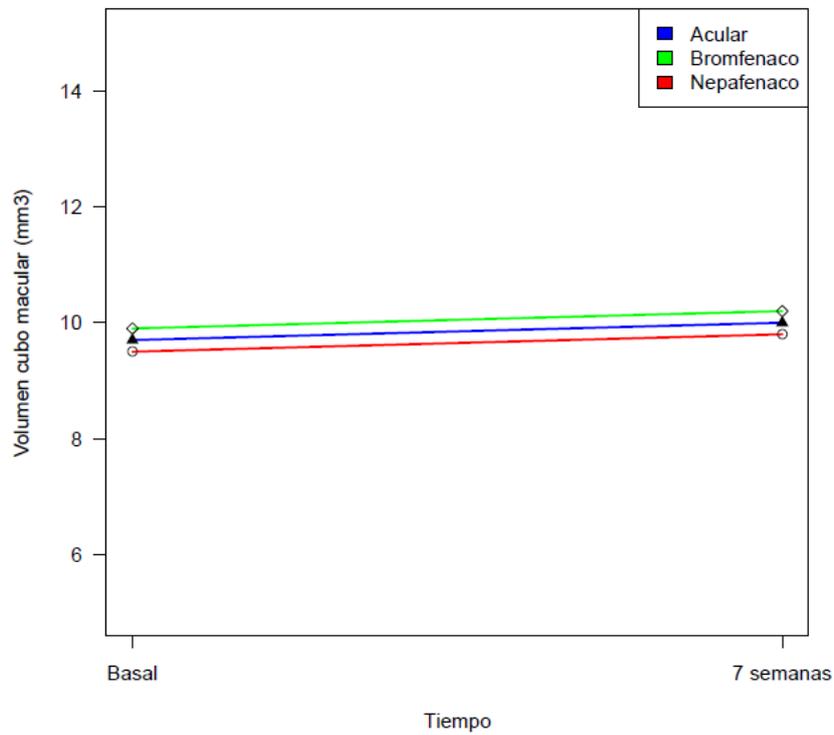


Figura 6: Volumen macular medio (mm³), antes y después de la cirugía.

No hubo diferencias significativas entre los grupos (ANOVA)

5.5- CAMBIOS EN LA PRESIÓN INTRAOCULAR

La comparación de tensión ocular, desde basal hasta las 7 semanas para los tres grupos, se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Tensión ocular media (mmHg), evolución postoperatoria.

	Ketorolaco n=7 (SD)	Bromfenaco n=7 (SD)	Nepafenaco n=7 (SD)	Valor P^a
Basal-Prequirúrgico	15,7 (2,9)	15,7 (2,2)	15,3 (1,8)	0,93
7 semanas	14,0 (2,8)	13,9 (3,3)	16,0 (3,8)	0,43

Referencias: p^a: ANOVA SD: Desviación estándar

La TO inicial no mostró diferencias significativas basales, ni tampoco al mes. Disminuyó en promedio su valor a las 7 semanas en el grupo de ketorolaco (-1,7 mmHg), y también en bromfenaco (-1,8 mmHg), aunque sufrió un discreto aumento en el grupo de nepafenaco (+0,7 mmHg); a pesar de esta diferencia, no alcanzó significación estadística.

Un paciente del grupo nepafenaco y TO basal de 14 mmHg, desarrolló hipertensión ocular de 35 mmHg a los 15 días. Se instauró tratamiento con beta-bloqueante tópico y descendió a 25 mmHg al mes. A las 7 semanas la TO se encontraba en 23 mmHg con el betabloqueante. En ningún momento se suspendieron los colirios evaluados en el estudio.

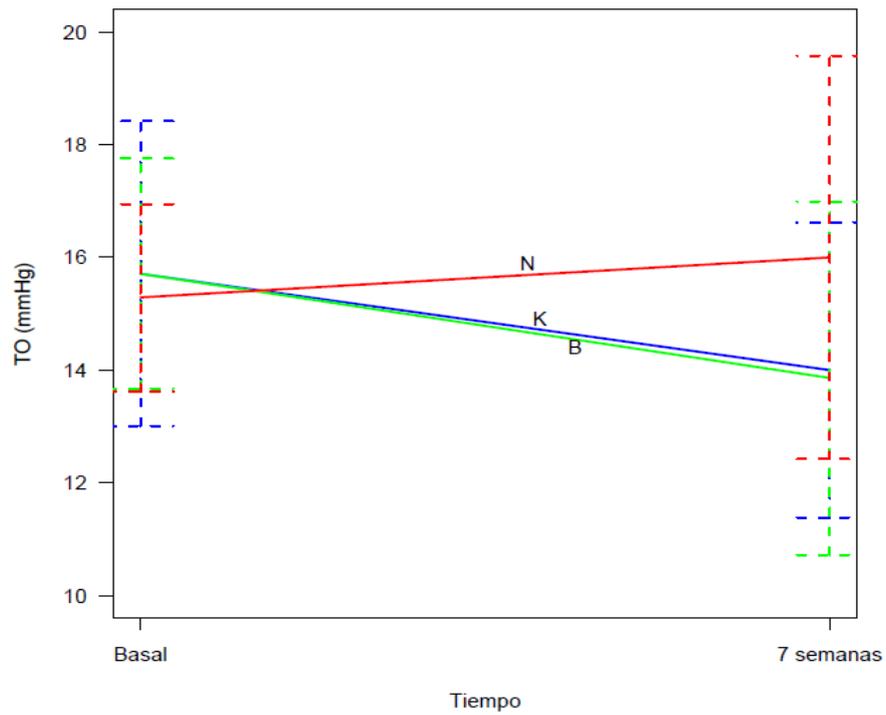


Figura 7: Presión intraocular media (mmHg), antes y después de la cirugía.

5.6- TOLERANCIA MEDIA DE LOS COLIRIOS

Los pacientes presentaron buena tolerancia global a los colirios administrados.

Las variables evaluadas se enumeran en la Tabla 7 a continuación:

Tabla 7: Tolerancia media de los colirios y seguridad

	Total (n=21)	Ketorolaco n=7	Bromfenaco n=7	Nepafenaco n=7	Valor P *
A. Picor o quemazón al instilar el colirio (n, %)	1=10 (47,6) 2=10 (47,6) 3=1 (4,8) 4=0 (0,0) 5=0 (0,0)	1=2 (28,6) 2=5 (71,4) 3=0 (0,0) 4=0 (0,0) 5=0 (0,0)	1=4 (57,1) 2=3 (42,9) 3=0 (0,0) 4=0 (0,0) 5=0 (0,0)	1=4 (57,1) 2=2 (28,6) 3=1 (14,3) 4=0 (0,0) 5=0 (0,0)	0,5
B. Legañas desde que instila el colirio (n, %)	1=14 (66,7) 2=5 (23,8) 3=2 (9,5) 4=0 (0,0) 5=0 (0,0)	1=5 (71,4) 2=2 (28,6) 3=0 (0,0) 4=0 (0,0) 5=0 (0,0)	1=5 (71,4) 2=1 (14,3) 3=1 (14,3) 4=0 (0,0) 5=0 (0,0)	1=4 (57,1) 2=2 (28,6) 3=1 (14,3) 4=0 (0,0) 5=0 (0,0)	1
C. Visión borrosa transitoria al instilar el colirio que desaparece con el parpadeo (n, %)	1=3 (61,9) 2=5 (23,8) 3=2 (9,5) 4=1 (4,8) 5=0 (0,0)	1=4 (57,1) 2=3 (42,9) 3=0 (0,0) 4=0 (0,0) 5=0 (0,0)	1=5 (71,4) 2=2 (28,6) 3=0 (0,0) 4=0 (0,0) 5=0 (0,0)	1=4 (57,1) 2=0 (0,0) 3=2 (28,6) 4=1 (14,3) 5=0 (0,0)	0,1
D. Sensación de cuerpo extraño o arenilla desde que instila el colirio (n, %)	1=15 (71,4) 2=2 (9,5) 3=2 (9,5) 4=1 (4,8) 5=1 (4,8)	1=4 (57,1) 2=2 (28,6) 3=0 (0,0) 4=1 (14,3) 5=0 (0,0)	1=5 (71,4) 2=0 (0,0) 3=2 (28,6) 4=0 (0,0) 5=0 (0,0)	1=6 (85,7) 2=0 (0,0) 3=0 (0,0) 4=0 (0,0) 5=1 (14,3)	0,0

en pacientes diabéticos

E. Hiperemia conjuntival (n, %)	1=19 (90,5)	1=7 (100)	1=6 (85,7)	1=6 (85,7)	1
	2=2 (9,5)	2=0 (0,0)	2=1 (14,3)	2=1 (14,3)	
	3=0 (0,0)	3=0 (0,0)	3=0 (0,0)	3=0 (0,0)	
	4=0 (0,0)	4=0 (0,0)	4=0 (0,0)	4=0 (0,0)	
	5=0 (0,0)	5=0 (0,0)	5=0 (0,0)	5=0 (0,0)	
F. Queratitis punctata superficial (n, %)	1=12 (57,1)	1=3 (42,8)	1=5 (71,4)	1=4 (57,1)	0,9
	2=6 (28,6)	2=3 (42,8)	2=1 (14,3)	2=2 (28,6)	
	3=3 (14,3)	3=1 (14,3)	3=1 (14,3)	3=1 (14,3)	
	4=0 (0,0)	4=0 (0,0)	4=0 (0,0)	4=0 (0,0)	
	5=0 (0,0)	5=0 (0,0)	5=0 (0,0)	5=0 (0,0)	

Referencias: p*: Ji al cuadrado

Variables de A a D, clasificadas por el paciente según la escala visual analógica (EVA) de molestias/dolor. Graduada de 1 a 5: 1=sin molestias; 2=molestias leves; 3=molestias moderadas; 4=molestias severas; 5=molestias muy severas. Evaluadas al mes de tratamiento.

Variables E y F, clasificadas por el oftalmólogo en escala de severidad ascendente del 1 al 5. (Evaluadas al mes de tratamiento)

En la tolerancia media de los colirios, no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas.

El 85% o más de los pacientes de cada grupo le asignaron un valor \leq a 2 (leve), al “picor/quemazón” referido al instilar los colirios. Algo similar se observa en el síntoma “legañas”.

El 100% de los pacientes de los grupos ketorolaco y bromfenaco, clasifican la “visión borrosa transitoria al instilar el colirio” como sin molestias (1) o leve (2).

En la valoración de “sensación de cuerpo extraño o arenilla”, hay más discrepancia entre los grupos. En el grupo ketorolaco, el 86 % nota síntomas leves -2- o está asintomático (1), mientras que el 14% lo califica de molestias severas (4). En el grupo de bromfenaco, 71% no nota los síntomas (1) y para el 29% son molestias moderadas (3).

La hiperemia conjuntival evaluada por un oftalmólogo, es similar en los 3 grupos, asignándosele un valor de 1 (conjuntiva normal no hiperémica) a más del 85% de los pacientes de cada grupo.

En los tres grupos terapéuticos, el 86% de los pacientes, no presenta (1) queratitis punctata superficial, o se observa sólo de forma leve (2). En el 14% restante en los 3 grupos, se observa una QPS moderada que en ningún caso obliga a retirar el tratamiento.

6-DISCUSIÓN

El objetivo de la cirugía de la catarata no es otro que el de restaurar la visión y la mejoría de la AV es el factor clínico más importante medido en los pacientes en el postoperatorio, En líneas generales podría decirse que se trata de una de las intervenciones sanitarias más eficientes: es tan eficiente como la vacunación y puede reducir los casos de ceguera evitable significativa y rápidamente (World Health Organization, 2006).

A pesar de que los resultados han mejorado aún más con los avances tecnológicos y con la técnica facoemulsificación del cristalino, el pronóstico puede verse ensombrecido (aún en cirugías no complicadas) por la aparición de un edema macular quístico que, aunque es un cuadro que suele responder bien a medicación tópica, existen casos recalcitrantes que producen pérdida permanente de la agudeza visual.

Su incidencia varía con la técnica diagnóstica utilizada (mayor en angiografía) pero es el edema clínico el que marca la instauración de un tratamiento.

La profilaxis sistemática es muy discutida en pacientes con cirugías no complicadas, ya que además de tener una incidencia baja se resuelve espontáneamente en el 80% de los pacientes. No sucede lo mismo en el caso de cirugías complicadas o ante determinados factores de riesgo, como puede suceder en el caso de los pacientes diabéticos, donde la instauración de un tratamiento, forma parte del protocolo quirúrgico en una gran parte de los centros del sistema sanitario.

En el caso concreto del servicio de oftalmología del Hospital de Cabueñes, el protocolo implica el uso de Ketorolaco asociado a corticoides y tobramicina en el postoperatorio.

El problema de los AINES convencionales como el Ketorolaco es que no alcanzan en el segmento posterior del ojo, concentraciones efectivas. Esto en pacientes de riesgo como los diabéticos, puede suponer una limitación importante, de ahí que se hayan elegido los AINEs de nueva generación como fármacos alternativos. Estos son: el nepafenaco cuya eficacia en la prevención y tratamiento del EMQ en pacientes diabéticos ya ha sido demostrada y dispone de la indicación; y el bromfenaco, que aunque no dispone de la indicación también parece ser efectivo en este tipo de pacientes.

Para valorar la eficacia de ambos fármacos se ha evaluado tanto la AV como el espesor retiniano en el área macular, y es que los cambios de la AV son menos dramáticos que los de grosor macular. De hecho, a pesar de los cambios sufridos en el grosor macular, la AV en la mayoría de los casos, permanece estable. Además, la OCT, aporta medidas reproducibles del grosor y volumen macular, tanto en individuos no diabéticos como en diabéticos, con y sin retinopatía (54-58). Es por esta razón que la OCT, fue el método elegido para evaluar los cambios maculares en nuestro estudio;

teniendo en cuenta no solo los cambios objetivados en el grosor sino también en el volumen.

El volumen macular total de la OCT, se comporta como un indicador objetivo de tumefacción macular (59).

El estudio se ha llevado a cabo con un número de pacientes inferior a lo previsto, ya que finalmente sólo se incluyeron 21 pacientes. Esto se debió a las limitaciones que presenta el hecho ser un estudio prospectivo, disponer de un corto período de reclutamiento y tener que cumplir unos criterios de inclusión y exclusión concretos. Sin embargo, y a pesar de ello es el primero que compara un AINE convencional como el ketorolaco frente a los AINES de nueva generación como el bromfenaco y el nepafenaco.

No se han detectado diferencias en cuanto al resultado de la MAVC en función del fármaco empleado, y en todos los casos se produjeron mejorías estadísticamente significativas de la AV a las 7 semanas. Esto, si difiere con respecto a lo publicado. Es importante tener en cuenta, que muchos de estos estudios estaban hechos frente a placebo y no frente a un control, como sucede en nuestro estudio.

Con respecto al espesor macular central, tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Sí parecen existir, según lo publicado, cuando los AINES se comparan frente a corticoides tópicos o frente a placebo. Tampoco hubo cambios significativos en el volumen macular en nuestro estudio.

Endo N y col, compararon bromfenaco y corticoides tópicos en la prevención del EMQ post facoemulsificación. El grosor macular promedio se incrementó significativamente menos en los pacientes tratados con bromfenaco que con esteroides, a las 4 y 6 semanas (52).

En 2012 se publicó un estudio de 263 pacientes, multicéntrico, randomizado y doble ciego, donde se comparó nepafenaco con placebo en el postoperatorio de cirugía de catarata. Resultando diferencias estadísticamente significativas en la prevención del edema macular y el mantenimiento de la AV (51).

Analizando con detalle los cambios en la OCT en los 21 pacientes incluidos, sólo un paciente del grupo nepafenaco desarrolló EMQ al mes de la cirugía visible en la OCT que se resolvió, sin afectar en ningún momento a la MAVC. Es importante señalar que este hecho aislado carece de valor, máxime si se tiene en cuenta de que se trataba de un paciente con mal control metabólico y niveles de HbA1c superiores a 8.

Por otro lado, la baja incidencia de edema macular en este estudio, podría explicarse por varios factores: el uso concomitante de dexametasona tópica, el grado de retinopatía diabética (sin RD o RDNP leve a moderada) y la presencia en los criterios de inclusión de pacientes con control metabólico aceptable.

La ruptura de la barrera hemato-acuosa, como ya se ha descrito, está íntimamente ligada al desarrollo de EMQ. Nuestros resultados demuestran que los AINES tópicos

combinados con corticoides tópicos en el postoperatorio de catarata, previenen efectivamente el desarrollo de EMQ, ya descrito por otros autores (37-38).

Además no debemos olvidar que el periodo de seguimiento del ensayo es de sólo 7 semanas, por lo que no se pueden extraer conclusiones a más largo plazo.

Con respecto a la seguridad a corto plazo, los tres fármacos resultaron ser seguros, basados en la ausencia de efectos adversos severos y bien tolerados, no apreciándose diferencias entre ellos. Es muy posible que sean necesarios periodos de seguimiento más largos y mayores tamaños muestrales, para poner de manifiesto la aparición de efectos secundarios.

Un ensayo con mayor número de pacientes, randomizado está siendo planificado.

7-CONCLUSIONES

- 1- Los AINEs tópicos combinados con corticoides tópicos en el postoperatorio de catarata, previenen efectivamente el desarrollo de EMQ en pacientes diabéticos.
- 2- Bromfenaco 0,09% y Nepafenaco 0,1%, en el postoperatorio de cirugía de catarata con implante de LIO, no demuestran superioridad clínica ni estadística respecto al ketorolaco como AINE, en pacientes diabéticos sin RD o con RDNP de leve a moderada a corto plazo
- 3- En el postoperatorio de catarata; la tolerancia de una pauta combinada de AINE, corticoides y antibióticos, no parece verse modificada por el AINE utilizado a corto plazo.
- 4- Se necesitan estudios randomizados a más largo plazo, que demuestren la eficacia real de estos fármacos en la prevención del edema macular quístico pseudofáquico en pacientes diabéticos.

8-BIBLIOGRAFIA

1. Linebarger EJ, Hardten DR, Shah GK, et al. Phacoemulsification and modern cataract surgery. *Surv Ophthalmol.* 1999;44:123–147.
2. Gogate PM, Kulkarni SR, Krishnaiah S, et al. Safety and efficacy of phacoemulsification compared with manual small-incision cataract surgery by a randomized controlled clinical trial: six-week results. *Ophthalmology.* 2005;112:869–874.
3. Riaz Y, Mehta JS, Wormald R, et al. Surgical interventions for age-related cataract. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD001323
4. Mohammadpour M, Jafarinasab MR, Javadi MA. Outcomes of acute postoperative inflammation after cataract surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:20–28.
5. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am Ophthalmol* 1953;36:599-619.
6. J. D. M. GASS, MD; E. W. D. NORTON, MD - Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction A fluorescein fundoscopic and angiographic study. - *Arch Ophthalmol.* 1966
7. Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, et al. Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25:1492–1497.
8. Montes J, Erakgun T, Afrashi F, et al. Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica.* 2003;217:408–412.
9. Gallemore RP. NSAIDs in treatment of retinal disorders. *Rev Ophth.* 2006;13:81–88.
10. Powe NR, Schein OD, Gieser SC, et al. Synthesis of the literature on visual acuity and complications following cataract extraction with intraocular lens implantation. Cataract Patient Outcome Research Team. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:239–252.
11. Heier JS, Topping TM, Baumann S, et al. Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmology.* 2000;107:2034–2038
12. Ray S, D'Amico DJ. Pseudophakic cystoid macular edema. *Semin Ophthalmol.* 2002;17:167–180.
13. Wolf EJ, Braunstein A, Shih C, Braunstein RE. Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1546–1549.
14. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis T, Tsinoopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:470–490.
15. Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology.* 1999;106:663–668.
16. Pollack A, Leiba H, Bukelman A, Oliver M. Cystoid macular oedema following cataract extraction in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol.* 1992;76:221–224.
17. Pollack A, Leiba H, Bukelman A, Abrahami S, Oliver M. The course of diabetic retinopathy following cataract surgery in eyes previously treated by laser

photocoagulation. *Br J Ophthalmol.* 1992;76:228–231.

18. Krepler K, Biowski R, Schrey S, Jandrasits K, Wedrich A. Cataract surgery in patients with diabetic retinopathy: visual outcome, progression of diabetic retinopathy, and incidence of diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:735–738.

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

20. Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(Suppl 1):S203–S218.

21. Henderson BA, Kim JY, Ament CS, Ferrufino-Ponce ZK, Grabowska A, Cremers SL. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1550–1558.

22. Podos SM. Prostaglandins, nonsteroidal anti-inflammatory agents and eye disease. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1976;74:637–660

23. Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:11–21.

24. Meleth AD, Agron E, Chan CC, et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:4295–301.

25. Ke TL, Graff G, Spellman JM, et al. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: II. In vitro bioactivation and permeation of external ocular barriers. *Inflammation.* 2000;24:371

26. Horozoglu F, Yanyali A, Aytug B, et al. Macular thickness changes after phacoemulsification in previously vitrectomized eyes for diabetic macular edema. *Retina* 2011; 31:1095–1100.

27. El-Harazi SM, Ruiz RS, Feldman RM, et al. A randomized double-masked trial comparing ketorolac tromethamine 0.5%, diclofenac sodium 0.1%, and prednisolone acetate 1% in reducing post-phacoemulsification flare and cells. *Ophthalmic Surg Laser.* 1998;29:539–544.

28. Flach AJ, Dolan BJ, Donahue ME, et al. Comparative effects of ketorolac 0.5% or diclofenac 0.1% ophthalmic solutions on inflammation after cataract surgery. *Ophthalmology.* 1998;105:1775–1779

29. El-Harazi SM, Ruiz RS, Feldman RM, et al. Efficacy of preoperative versus postoperative ketorolac tromethamine 0.5% in reducing inflammation after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26:1626–1630.

30. Solomon KD, Cheetham JK, DeGryse R, et al. Topical ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution in ocular inflammation after cataract surgery. *Ophthalmology.* 2001a;108:331–337.

31. Solomon KD, Vroman DT, Barker D, et al. Comparison of ketorolac tromethamine 0.5% and rimexolone 1% to control inflammation after cataract extraction. Prospective randomized double-masked study. *J Cataract Refract Surg.* 2001b;27:1232–1237.

32. Flach AJ. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42:1–11.

33. Hirneiss C, Neubauer AS, Kampik A, et al. Comparison of prednisolone 1%, rimexolone 1% and ketorolac tromethamine 0.5% after cataract extraction: a prospective, randomized, double-masked study. *Graefes Arch Clin Exp*

Ophthalmol. 2005;243:768–773.

34. Donnenfeld ED, Perry HD, Wittpenn JR, et al. Preoperative ketorolac tromethamine 0.4% in phacoemulsification outcomes: pharmacokinetic-response curve. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:1474–1482.

35. Rho DS. Treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema: Diclofenac versus ketorolac. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:2378–2384.

36. Yavas GF, Ozturk F, Kusbeci T. Preoperative topical indomethacin to prevent pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:804–807.

37. Rossetti L, Bujtar E, Castoldi D, Torrazza C & Orzalesi N (1996): Effectiveness of diclofenac eyedrops in reducing inflammation and the incidence of cystoid macular oedema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 22: 794–799.

38. Miyake K, Masuda K, Shirato S et al. (2000): Comparison of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular oedema after small-incision cataract surgery: a multicentred prospective trial. *Jpn J Ophthalmol* 44: 58–67.

39. McColgin AZ, Raizman MB. Efficacy of topical Voltaren in reducing the incidence of postoperative cystoid macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(Suppl):S289.

40. Yonekawa et al. Pseudophakic cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012 Jan;23(1):26-32. doi:10.1097/ICU.0b013e32834cd5f8.

41. Walters TR, Raizman M, Ernest P, Gayton J, et al. In Vivo Pharmacokinetics and In Vitro Pharmacodynamics of Nepafenac, Amfenac, Ketorolac, and Bromfenac. *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* September 2007

42. Baklayan GA, et al. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008

43. Lane SS, Modi SS, Lehmann RP. Nepafenac suspension 0.1% for the prevention and treatment of ocular inflammation associated with cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:53–58.

44. Lane SS. Nepafenac: a unique nonsteroidal prodrug. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46:13–20.

45. Lindstrom R, Kim T.- Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation: an examination of data and expert opinion on the clinical utility of nepafenac. *Curr Med Res Opin.* 2006 Feb;22(2):397-404.

46. Stewart WC. Pre-operative and postoperative clinical evaluation of nepafenac 0.1% ophthalmic suspension for postcataract inflammation; Presented at the 2005 ASCRS meeting; Washington, DC. Apr, 2005.

47. Timothy S. Kern. Contributions of Inflammatory Processes to the Development of the Early Stages of Diabetic Retinopathy - *Experimental Diabetes Research* Volume 2007 (2007), Article ID 95103

48. M. A. Kapin et al - Inflammation-Mediated Retinal Edema in the Rabbit Is Inhibited by Topical Nepafenac- *Inflammation-* October 2003, Volume 27, Issue 5, pp 281-291

49. Gaynes BI, Onyekwuluje A. Topical ophthalmic NSAIDs: a discussion with focus on nepafenac ophthalmic suspension. *Clin Ophthalmol.* 2008;2:355–368.

50. Kensaku Miyake et al. Nepafenac 0.1% versus fluorometholone 0.1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery - Presented at the ASCRS Symposium on Cataract, IOL and Refractive Surgery, San Diego, California, USA, March 2011.

- 51.** Singh R,- Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. Clin Ophthalmol. 2012;6:1259-69. doi: 10.2147/OPHTH.S31902. Epub 2012 Aug 3.
- 52.** Endo N- Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes- Acta Ophthalmol. 2010 Dec;88(8):896-900. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01582.x.
- 53.** Melissa Cable- Comparison of bromfenac 0.09% QD to nepafenac 0.1% TID after cataract surgery: pilot evaluation of visual acuity, macular volume, and retinal thickness at a single site. 2011. Clinical Ophthalmology.
- 54.** Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Ophthalmology. 1998;105:360–370.
- 55.** Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 1995;113:1019–1029.
- 56.** Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT) Retina. 2002;22:759–767.
- 57.** Goebel W, Franke R. Retinal thickness in diabetic retinopathy: comparison of optical coherence tomography, the retinal thickness analyzer, and fundus photography. Retina.2006;26:49–57.
- 58.** Campbell RJ, Coupland SG, Buhrmann RR, Kertes PJ. Optimal optical coherence tomography-based measures in the diagnosis of clinically significant macular edema: retinal volume vs foveal thickness. Arch Ophthalmol. 2007;125:619–623.
- 59.** Guadalupe Cervantes-Coste - Inhibition of surgically induced miosis and prevention of postoperative macular edema with nepafenac- 2009- Clinical Ophthalmology

ANEXOS

Anexo I: Escala visual analógica (EVA)



Anexo II: Declaración de Helsinki

Guía de Recomendaciones para la orientación de Médicos implicados en Investigación Biomédica realizada sobre Sujetos Humanos.

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, 1964 y corregida en la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, en la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983, en la 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989 y en la 48ª Asamblea Médica Mundial, Somerset West, República de Sudáfrica, octubre de 1996. ç

Introducción

Es misión del médico salvaguardar la salud de la humanidad. Sus conocimientos y su conciencia deben dedicarse al cumplimiento de esta misión.

La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial relaciona al médico con las palabras. "La salud de mi paciente será mi primera consideración", y el Código Internacional de Ética Médica declara que "Un médico deberá actuar sólo en interés del paciente cuando facilite atención médica que pudiera tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".

En la práctica médica habitual la mayor parte de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos conllevan riesgos. Esto se aplica especialmente al caso de la investigación biomédica.

En el campo de la investigación biomédica debe hacerse una distinción fundamental entre investigación médica cuyo propósito es esencialmente diagnóstico o terapéutico para un paciente y la investigación médica cuyo objetivo esencial es puramente científico y si implicación directa de un valor diagnóstico o terapéutico para la persona sujeta a investigación.

Se debe ejercer una precaución especial en la realización de investigación que pueda afectar al medio ambiente y se debe respetar el bienestar de animales utilizados para investigación.

Debido a que es esencial que los resultados de experimentos de laboratorio sean aplicados a seres humanos a fin de ampliar el conocimiento científico y así aliviar el sufrimiento de la humanidad, la Asociación Médica Mundial ha redactado las siguientes recomendaciones para que sirvan de guía a cada médico dedicado a la investigación biomédica sobre sujetos humanos. Estas deberían ser sometidas a revisión en un futuro.

Debe subrayarse que aunque estas normas constituyen la única guía para los médicos de todo el mundo, los médicos no son relevados de las responsabilidades criminales, civiles y éticas establecidas por las leyes de sus respectivos países.

Principios Básicos

- La investigación biomédica que afecte a sujetos humanos debe conformar con los principios científicos generalmente aceptados y debería estar basada en una experimentación animal y de laboratorio realizada adecuadamente y en un conocimiento extensivo de la literatura científica pertinente.
- El diseño y la realización de cada procedimiento experimental que implique sujetos humanos debería estar claramente formulado en un protocolo experimental que debería ser transmitido para su consideración, comentario y guía por parte de un

comité científico independiente del investigador y que el promotor asegure que este comité independiente está en conformidad con las leyes y regulaciones del país el cual se realiza el experimento de investigación.

La investigación biomédica que afecte a sujetos humanos debería ser realizada sólo por personas cualificadas científicamente y bajo la supervisión de una persona médica clínicamente competente. La responsabilidad sobre el sujeto humano debe recaer siempre sobre una persona médica cualificada y nunca sobre el sujeto de la investigación, incluso aunque el sujeto haya dado su consentimiento.

La investigación biomédica que implique sujetos humanos no puede ser legítimamente llevada a cabo a menos que la importancia del objetivo esté en proporción al riesgo inherente para el sujeto.

Cada proyecto de investigación biomédica que implique a sujetos humanos debería ser precedido por una valoración meticulosa de los riesgos predecibles en comparación con los beneficios esperados para los sujetos u otros. Los intereses del sujeto deben siempre prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

El derecho del sujeto investigado de salvaguardar su integridad debe ser siempre respetado. Deben tomarse precauciones respecto a la privacidad del sujeto y respecto a minimizar el impacto del estudio sobre la integridad mental y física del sujeto así como sobre su personalidad.

Los médicos deberían abstenerse de iniciar proyectos que afecten a sujetos humanos a menos que se contemplen los riesgos como predecibles. Los médicos deberían cesar cualquier investigación si se observa que los riesgos pueden sobrepasar los posibles beneficios.

El médico está obligado a preservar la exactitud de los resultados en la publicación de su investigación. Informes de experimentación que no estén en concordancia con los principios establecidos en esta Declaración deberían no ser aceptados para su publicación.

En cualquier investigación realizada en seres humanos cada sujeto potencial debe ser adecuadamente informado de los propósitos, métodos, beneficios anticipados y riesgos potenciales del estudio así como las molestias que se puedan ocasionar. El paciente debería ser informado de que es libre de abstenerse de participar en el estudio y de que es libre de retirar su consentimiento para la participación en cualquier instante. El médico debería obtener el consentimiento informado del sujeto libremente dado, preferiblemente por escrito.

Cuando se obtenga el consentimiento informado para el proyecto de investigación el médico debería ser particularmente prudente si el sujeto tiene una relación dependiendo de él o puede dar el consentimiento por coacción. En tales casos, el consentimiento informado debería ser obtenido por un médico que no participase en la investigación que fuera completamente independiente en su relación oficial.

En caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debería ser obtenido del representante legal del paciente de acuerdo con la legislación nacional. Cuando una incapacidad física o mental haga imposible la obtención del consentimiento informado, o cuando el sujeto sea menor de edad, el permiso por la persona

responsable del paciente sustituye el del sujeto, siempre de acuerdo con la legislación nacional. Cuando el menor de edad sea capaz de dar su consentimiento, el consentimiento de este menor debe ser obtenido además del consentimiento del tutor legal del menor.

El protocolo de investigación debería contener siempre una mención de las consideraciones éticas tomadas y debería indicar que se corresponden con los principios enunciados en la presente Declaración.

Investigación Médica Combinada con la Atención Médica (Investigación Clínica).

En el tratamiento del enfermo, el médico debe tener libertad de usar un nuevo diagnóstico o medida terapéutica si en su juicio éste ofrece posibilidades de salvar una vida, restableciendo la salud o aliviando el sufrimiento.

Los beneficios potenciales, riesgos y molestias de un nuevo método deberían ser contrastados frente a las ventajas de los mejores diagnósticos o métodos terapéuticos habituales.

En cualquier estudio médico, cada paciente - incluyendo aquellos que formen parte del grupo control, si lo hubiera - debería tener los mejores métodos terapéuticos y diagnósticos probados. Esto no excluye el uso de placebo inerte en estudios donde no exista un método terapéutico o diagnóstico probado.

El rechazo del paciente a su participación en el estudio no debe nunca interferir con la relación médico-paciente.

Si el médico considera esencial no obtener el consentimiento informado, las razones específicas de esta propuesta deberían ser establecidas en el protocolo experimental para la transmisión al comité independiente (ver I.2.).

El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, siendo el objetivo la adquisición de nuevos conocimientos médicos, sólo cuando la investigación médica esté justificada por su diagnóstico potencial o por el valor terapéutico para el paciente.

Investigación Biomédica. No Terapéutica que afecte a Sujetos Humanos (Investigación Biomédica No Clínica).

En la aplicación puramente científica de la investigación médica llevada a cabo en seres humanos es deber del médico el permanecer como el protector de la vida y la salud de la persona sobre la cuál se esté realizando la investigación biomédica.

Los sujetos deberían ser voluntarios, tanto sujetos sanos como pacientes para los cuales el diseño experimental no está relacionado con la enfermedad del paciente.

El investigador o el equipo de investigadores deberían detener la investigación si en su juicio puede, en caso de ser continuada, ser dañina para el individuo.

En la investigación realizada en el hombre, el interés de la ciencia y de la sociedad no debería nunca preceder sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar del sujeto.

Anexo III: Modelo normalizado de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Consentimiento informado para el estudio: **"Nuevos AINEs y prevención del edema macular postquirúrgico en pacientes diabéticos. Estudio de una serie de casos"**

Yo, D/Dña..... con
DNI número..... manifiesto que he sido informado/a
por..... sobre los siguientes aspectos en cuanto a
mi participación en el trabajo arriba mencionado.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Acepto que se me realicen las exploraciones oftalmológicas necesarias para el desarrollo del estudio y acepto los tratamientos propuestos.
- Conozco y asumo los efectos secundarios que pueden derivar de los mismos.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio: cuando lo desee y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente:

Firma del médico que informa:

Fecha: Gijón, a de De 2013