



Universidad de Valladolid

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER:

**EVALUACIÓN DE LAS MALPOSICIONES
PALPEBRALES TRAS LA INYECCIÓN
INTRAVÍTREA DE CORTICOIDES Y ANTI-VEGF**

Presentada por Irene Bermúdez Castellanos.

Dirigida por:

Dra. Alicia Galindo Ferreiro

Dr. Iván Fernández Bueno

Fecha:

Curso académico 2020-2021



Universidad de Valladolid

**VISTO BUENO DEL TUTOR/ES PARA LA PRESENTACIÓN DEL TRABAJO
FIN DE MÁSTER**

Según lo dispuesto en el Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre,
por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales,
y como profesor tutor del trabajo de fin de estudios en el título de

Máster en Investigación en Ciencias de la Visión

de la (VA) Facultad de Medicina

de la Universidad de Valladolid, D./D.ª Alicia Galindo Ferreiro

y D./D.ª Ivan Fernandez Bueno

DECLARA/N que el/la estudiante D./D.ª Irene Bermúdez Castellanos

ha realizado bajo su tutela el trabajo titulado:

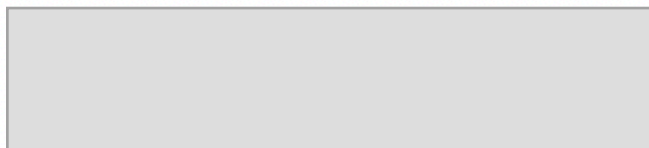
EVALUACIÓN DE LAS MALPOSICIONES PALPEBRALES TRAS LA INYECCIÓN
INTRAVÍTREA DE CORTICOIDES Y ANTI-VEGF

Breve informe del tutor/es

Certifican haber leído la memoria del Trabajo Fin de Máster en mención y estar de
acuerdo con su exposición pública en la primera convocatoria del curso 2020-2021

Considera/n que el TFM anteriormente mencionado cumple los requisitos establecidos
y AUTORIZA/N su presentación para la defensa ante la Comisión evaluadora
correspondiente.

En Valladolid , a fecha de firma electrónica



 ÍNDICE

<i>Abreviaturas</i>	4
<i>Resumen</i>	5
<i>Abstract</i>	6
<i>Introducción</i>	7
Inyecciones intravítreas	7
Ptosis y otras malposiciones palpebrales	9
Justificación	11
<i>Hipótesis y objetivos</i>	12
Hipótesis	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos	12
<i>Material y métodos</i>	13
Criterios inclusión y exclusión	13
Definiciones	14
Método de inyección intravítrea	14
pauta de tratamiento de los pacientes	16
Datos recogidos	17
Método de medida	17
Cálculo de tamaño muestral	18
Análisis estadístico	19
Aspectos éticos y valoración del riesgo para el paciente	19
<i>Resultados</i>	21
<i>Discusión</i>	24
Puntos fuertes del estudio	27
Limitaciones del estudio	28
<i>Conclusiones</i>	29
<i>Bibliografía</i>	30
<i>Agradecimientos</i>	34
<i>Anexos</i>	35

ABREVIATURAS

ANTI-VEGF: Antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular

AT: Acetato de triamcinolona

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

DM: Diabetes mellitus

EMD: Edema macular diabético

EPS: Elevador del párpado superior

HTA: Hipertensión arterial

HURH: Hospital Universitario Río Hortega

IV: Inyección intravítrea

MRD1: Distancia-margen-reflejo superior

MRD2: Distancia-margen-reflejo inferior

OVR: Oclusión venosa retiniana

ORVR: Oclusión de rama venosa retiniana

SERV: Sociedad Española de Retina y Vítreo

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la aparición de malposiciones palpebrales tras la administración intravítrea de corticoides y fármacos anti-VEGF de forma objetiva mediante un programa informático de análisis de imagen.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico, en pacientes sometidos a inyección intravítrea (IV) unilateral que nunca habían sido sometidos a IV previamente, desde enero a mayo de 2021, en cuatro hospitales de España. Se recogieron datos demográficos, tipo de fármaco, causa de la IV, número de IV, medicación tópica, cirugía de catarata y enfermedades asociadas. Se realizó un registro fotográfico de los pacientes previo a la IV, y a los 30 y 60 días. Se llevó a cabo la medición cuantitativa de forma objetiva de la distancia-margen-reflejo del párpado superior (MRD1) e inferior (MRD2). En las variables cualitativas se calcularon las frecuencias y los porcentajes de proporciones, mientras que en las variables cuantitativas se cuantificaron las medias y desviaciones estándar (SD). Para evaluar el éxito de los subgrupos, se definieron valores p inferiores a 0,05 como estadísticamente significativos.

Resultados: Se incluyeron 35 pacientes, de los cuales 19 fueron mujeres (54,3%), con una edad media de 72,74 (SD 14,88) años. El tiempo de seguimiento medio fue de 36,86 (SD 27,3) días. Los fármacos intravítreos utilizados fueron: aflibercept (80%), ranibizumab (14,3%), bevacizumab (2,9%) e implante de dexametasona (2,9%). No se encontraron diferencias significativas a largo del seguimiento en MRD1 ni MRD2 ($p > 0,05$).

Conclusiones: No se encontraron modificaciones estadísticamente significativas en las malposiciones palpebrales tras las IV de corticoides ni anti-VEGF a lo largo del seguimiento. No obstante, se requieren estudios prospectivos más prolongados y con un mayor tamaño muestral que permitan ratificar estos resultados.

ABSTRACT

Objectives: To objectively evaluate the appearance of palpebral malpositions after intravitreal injection (IV) of corticosteroids and anti-VEGF using an image analysis software.

Material and methods: A prospective multicentre study was conducted in patients undergoing unilateral IV who had never undergone IVs previously, from January to May 2021, in four hospitals of Spain. Demographic data, type of drug, cause of IV, number of IVs, topical medication, cataract surgery and associated diseases were collected. A photographic record of the patients was taken prior to the IV, and at 30 and 60 days. Objective quantitative measurement of upper (MRD1) and lower (MRD2) eyelid margin-reflex distance was performed. For qualitative variables, frequencies and percentages of proportions were calculated, while for quantitative variables, means and standard deviations (SD) were quantified. To assess the success, p-values of less than 0.05 were defined as statistically significant.

Results: Thirty-five patients were included, of whom 19 were females (54.3%), with a mean age of 72.74 (SD 14.88) years. The mean follow-up time was 36.86 (SD 27.3) days. Intravitreal drugs were aflibercept (80%), ranibizumab (14.3%), bevacizumab (2.9%) and dexamethasone implant (2.9%). No significant differences were found at follow-up in MRD1 or MRD2 ($p>0.05$).

Conclusions: No statistically significant changes were found in palpebral malpositions after IV of corticosteroids and anti-VEGF throughout follow-up. Nevertheless, longer prospective studies, with a larger sample size, are needed to confirm these results.

INTRODUCCIÓN

INYECCIONES INTRAVÍTREAS

La inyección intravítrea (IV) fue utilizada por primera vez en 1911 para la reparación del desprendimiento de retina mediante la inyección de aire en el ojo¹. Sin embargo, no fue hasta mediados de los años cuarenta del siglo XX cuando su uso se extendió para el tratamiento de la endoftalmitis y la retinitis por citomegalovirus², con la IV de penicilina y ganciclovir, respectivamente.

El uso de la IV ha crecido de forma exponencial en las últimas décadas para el manejo de diversas patologías neovasculares, edematosas y proliferativas retinianas³, ya que permite la colocación del fármaco cerca del tejido dañado, logrando niveles terapéuticos que no consiguen otras vías de administración⁴.

La IV de acetato de triamcinolona (AT), un potente corticoide de larga duración, debido a su presentación farmacológica en forma de suspensión e insolubilidad en agua⁴, abrió un nuevo horizonte al demostrar efectividad al ser aplicado “off-label” en el tratamiento de patología vitreoretiniana, como el edema macular, las alteraciones vasculares retinianas y la neovascularización coroidea⁵. Más tarde se desarrollaron implantes de corticoides en formato de liberación sostenida como, por ejemplo, el implante de dexametasona (Ozurdex®, Allergan, Irlanda) o de acetónido de fluocinolona (Iluvien®, Brillpharma, España), consiguiendo reducir la necesidad de inyección de forma repetida⁶.

En la actualidad, la IV de los nuevos fármacos antiangiogénicos, conocidos como antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF): pegatinib (Macugen®, Pfizer, EEUU), Ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Suiza), Bevacizumab (Avastin®, Roche, Suiza), Aflibercept (Eylea®, Bayer, Alemania) y brolizumab (Beovu®, Novartis, Suiza), se ha convertido en el tratamiento estándar de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa y otras patologías, como la retinopatía diabética proliferativa o las oclusiones venosas retinianas⁷.

Sin embargo, la IV no es un procedimiento inocuo ya que presenta riesgos asociados tanto al fármaco administrado como a la propia técnica realizada³. Dentro de los diferentes efectos adversos de la IV se encuentra la endoftalmitis (0,3%), el desprendimiento de retina (0,9%), la hemorragia intraocular (1,3%), la formación o progresión de catarata (9,9%) y la hipertensión ocular (2,4-38,3%)⁸. En relación con el procedimiento pueden aparecer también abrasiones corneales (0,15%) o hemorragias subconjuntivales (0,03%).

Por otro lado, la incidencia de malposiciones palpebrales tras IV ha sido poco reportada (Tabla 1). Se ha descrito ptosis palpebral tras la administración de AT intravítrea (13,76%-25%)^{9,10} y subtenoniana (3,77%-17.2%)¹¹. Asimismo, se han descritos casos de ptosis palpebral tras el uso de corticoides tópicos¹², en ocasiones utilizados tras la administración de fármacos por vía IV, en combinación con antibioterapia tópica. Sin embargo, no se han descrito casos que sugieran asociación entre la aplicación intravítrea de implantes de corticoides y las malposiciones palpebrales. Respecto a los fármacos anti-VEGF, sólo se ha encontrado un artículo publicado que relaciona la ptosis palpebral y los anti-VEGF IV, donde la malposición palpebral se produce en el contexto de una parálisis del nervio motor ocular común (III par craneal)¹³ (Tabla 1).

Tabla 1: Casos reportados en la bibliografía de ptosis palpebral tras la inyección intravítrea.

Autor, año	Tipo de estudio	Fármaco y nº de IV	Causa de IV (nº casos)	BS*	Edad (años)	Ptosis, lado	Días desde IV hasta reporte de ptosis	Duración ptosis
Minnella et al. 2007 ⁹	Retrospectivo (N*=29)	1ª IV de AT	EMD* (2) DMAE* exudativa (1) EMQ* por RP*(1)	Sí	(-)	(-)	30	Transitoria (No especificado)
Viola et al. 2007 ¹⁰	Reporte de casos	1ª IV de AT	DMAE* exudativa (2)	No	72	2mm, OI	60	Persiste tras 9 meses
					68	1mm, OD	30	Persiste tras 10 meses
Micieli et al. 2011 ¹³	Reporte de casos	13ª IV Bevacizumab OD 7ª IV bevacizumab	DMAE* exudativa (1)	(-)	64	(-), OD	16 (OD) 14 (OI)	Transitoria (53 días)

Abreviaturas: BS, blefarostato; N, tamaño muestral; IV, inyección intravítrea; EMD, edema macular diabético; DMAE, degeneración macular asociada a la edad; EMQ, edema macular quístico; RP, retinitis pigmentosa; HTO, hipertensión ocular, (-), no especificado; OD, ojo derecho; OI, ojo izquierdo.

PTOSIS Y OTRAS MALPOSICIONES PALPEBRALES

La ptosis del párpado superior es una malposición definida como la caída del margen palpebral superior, en posición primaria de la mirada, con la consecuente disminución de la hendidura palpebral. Para la valoración de la ptosis palpebral es esencial conocer la distancia-margen-reflejo superior (MRD1), que se define como la distancia entre el margen palpebral superior y el reflejo corneal de una linterna sostenida por el examinador, en posición primaria de mirada. Los valores considerados normales son entre 4 y 5 mm¹⁴. Si la ptosis es unilateral, puede cuantificarse comparándolo con el ojo adelfo, clasificándose así en leve (<2 mm), moderada (3 mm) o grave (>4 mm).

La ptosis palpebral puede estar presente al nacimiento (congénita) o puede desarrollarse de forma tardía (adquirida). La posición del párpado depende tanto de la anatomía como de la función neuromuscular, pudiéndose clasificar en aponeurótica o involutiva, neurógena, miógena o mecánica¹⁴. Las anomalías en el complejo muscular elevador constituyen la causa de la mayoría de las ptosis. Está formado por los músculos retractores del párpado superior: músculo elevador del párpado superior (EPS), músculo de Müller y músculo frontal. El músculo EPS es el retractor principal, está formado por músculo esquelético y recibe inervación del III par. Conforme el músculo EPS cursa hacia delante, se convierte en una aponeurosis que se inserta en la porción anterior de la placa tarsal y su desinserción es característica de la ptosis involutiva. El músculo de Müller, por el contrario, está compuesto por músculo liso y es inervado por el sistema nervioso simpático que, en el caso de producirse su lesión, origina el síndrome de Horner con ptosis leve asociada. El músculo frontal, es un retractor débil de los párpados superiores, inervado por el nervio frontal, rama del nervio facial, que participa también en la elevación de las cejas¹⁵.

Un caso muy infrecuente de reducción de la hendidura palpebral es la disminución de la distancia-margen-reflejo inferior (MRD2) definida como la distancia entre el margen palpebral inferior y el reflejo corneal en posición primaria de mirada. La disminución de la MRD2, denominada ptosis inversa, se puede manifestar por una dehiscencia de los músculos retractores del párpado

inferior de forma involutiva, sin asociarse a ectropión o entropión. También existe ptosis inversa en el síndrome de Horner por la inactividad de los músculos retractores inferiores, o en casos de enoftalmos y tras traumatismos o cirugía¹⁶.

La ptosis palpebral superior asociada a procedimientos invasivos oculares es conocida como ptosis postquirúrgica. Es un tipo de ptosis palpebral adquirida que se produce tras cirugía intraocular, como cataratas^{17,18}, glaucoma¹⁹ o cirugía vítreoretiniana²⁰. Se desconoce su causa exacta, aunque la mayoría de las hipótesis se centran en la lesión del músculo EPS. Dentro de los mecanismos etiopatogénicos de la ptosis posquirúrgica se encuentra la miotoxicidad de los anestésicos²¹, el traumatismo provocado por la colocación del blefarostato, especialmente en algunos tipos de blefarostatos desechables²², la duración de la cirugía y el edema postquirúrgico¹⁷. En la ptosis postquirúrgica después de facoemulsificación ésta es leve y transitoria, siendo detectada únicamente durante el postoperatorio temprano (a los 30 días de la intervención) en la mayoría de las ocasiones, y normalizándose a los 180 días de la cirugía¹⁷.

Por su parte, la ptosis palpebral asociada a IV está menos estudiada. Uno de los mecanismos etiopatogénicos propuestos para la ptosis palpebral post-IV es la lesión neurogénica. De este modo, se cree que el daño en los nervios implicados en la apertura palpebral, como el III par craneal, por parte de los anti-VEGF¹³, o del sistema nervioso simpático, en el caso de los corticoides⁹, podría producir una paresia o parálisis del músculo EPS y del músculo de Müller, con la consiguiente malposición palpebral asociada. Dentro de las múltiples funciones de los factores de crecimiento endotelial vascular se encuentra la protección y el mantenimiento de la microcirculación de las neuronas, por lo que la inyección repetida de fármacos anti-VEGF podría ocluir gradualmente los vasos que nutren los nervios encargados de mover la musculatura palpebral¹³. Quizás por esta razón, además de la parálisis del III par craneal tras la IV de anti-VEGF, se han descrito casos de parálisis del nervio motor ocular externo (VI par craneal) y accidentes cerebrovasculares²³ tras la IV de bevacizumab.

Otro de los mecanismos propuestos para la ptosis post-IV es la lesión miógena¹⁰. La miopatía asociada a corticoides es una de las más importantes miopatías inducidas por fármacos y se produce, normalmente, en pacientes que

reciben tratamiento corticoideo de forma prolongada. Se han planteado diferentes mecanismos por los cuales se produciría la debilidad y atrofia en el músculo esquelético tras el uso de estos fármacos, donde se incluyen: el aumento del catabolismo proteico, la disminución del anabolismo proteico, el incremento de la salida de aminoácidos del músculo, o la disfunción mitocondrial y daño oxidativo del ADN en las fibras musculares esqueléticas. Por otra parte, los solventes usados en las IV también podrían provocar ptosis palpebral de origen miopático¹⁰ ya que las inyecciones de corticoides realizadas con agujas sin filtro y con altas concentraciones de solventes, como podría ser el alcohol bencílico, parecen aumentar la incidencia de ptosis palpebral post-IV de corticoides¹⁰.

JUSTIFICACIÓN

En la bibliografía actual se han encontrado solo tres artículos científicos (Tabla 1) donde se describe la aparición de malposiciones palpebrales tras la administración de medicación IV. De ellos, dos son reportes de casos y uno es un estudio retrospectivo de 29 pacientes. En dichos artículos las mediciones de la ptosis palpebral post-IV de corticoides y anti-VEGF^{9,10,13} se realizaron de forma subjetiva, con el método tradicional mediante regla y linterna frente al paciente.

Sin embargo, no existen estudios prospectivos sobre malposiciones palpebrales tras la aplicación de medicación IV. Del mismo modo, tampoco hay estudios donde las mediciones de los párpados se realicen de forma objetiva, mediante programas informáticos para el procesamiento de imágenes (ImageJ, National Institutes of Health, EEUU).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Los corticoides y los fármacos anti-VEGF producen malposiciones palpebrales tras su administración intravítrea.

OBJETIVO GENERAL

El propósito de este estudio es evaluar la aparición de malposiciones palpebrales tras la administración de corticoides y fármacos anti-VEGF por vía intravítrea de forma objetiva mediante un programa informático de análisis de imagen.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir los cambios en la altura palpebral tras la IV de corticoides y anti-VEGF, cuantificados objetivamente mediante la medición del MRD1 (distancia entre el margen palpebral superior y el reflejo pupilar en posición primaria de la mirada) y MRD2 (distancia entre el margen palpebral superior y el reflejo pupilar en posición primaria de la mirada), en una cohorte de pacientes.
- Establecer la evolución de las malposiciones palpebrales en el tiempo.
- Conocer la incidencia de las malposiciones palpebrales post-IV en nuestro medio.
- Determinar si existen asociaciones estadísticamente significativas que puedan explicar las causas de las malposiciones palpebrales encontradas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo observacional y multicéntrico, aprobado por la Comisión de Investigación del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada de la Universidad de Valladolid (Anexo 1) y con el visto bueno del Comité de Ética de la Investigación del Área de Salud de Valladolid Oeste (Ref.: PI270-20) (Anexo 2).

Este proyecto evaluó la incidencia de malposiciones palpebrales en pacientes sometidos a IV de anti-VEGF (aflibercept, Eylea®, bevacizumab, Avastin®, ranibizumab Lucentis®) y corticoides (implante de dexametasona, Ozurdex® y triamcinolona acetónico, Triesence®) en los servicios de Oftalmología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH), Hospital Universitario Puerta del Hierro de Madrid, Complejo Hospitalario de Palencia y en el Hospital El Bierzo, desde enero a mayo de 2021.

Los pacientes se reclutaron en las consultas de la urgencias y la unidad de retina de los hospitales mencionados, donde los especialistas en retina realizaron la indicación de tratamiento con IV, independientemente del presente estudio y sin participar en él de forma activa. Para la IV de los pacientes se siguieron las recomendaciones de la SERV²⁴ (Sociedad Española de Retina y Vítreo) con las modificaciones estimadas por cada retinólogo.

Para llevar a cabo la medición de la posición palpebral, se realizó un registro fotográfico, en cuya imagen sólo aparecía el tercio superior facial, protegiéndose en todo momento el anonimato del paciente. En cada fotografía se midió el MRD1 y MRD2 antes de cada IV.

CRITERIOS INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes *naive* sometidos a IV unilateral con anti-VEGF (aflibercept, bevacizumab, ranibizumab) y/o corticoides (implante intravítreo de dexametasona, AT) de forma programada que acuden a consulta de la unidad de retina de los hospitales HURH, Universitario Puerta del Hierro de Madrid, Complejo Hospitalario de Palencia y Hospital El Bierzo.

Criterios de exclusión

- Pacientes sometidos a IV bilaterales.
- Presencia de patología neurológica o muscular.
- Portadores de lentes contacto.
- Antecedente de traumatismo ocular o periocular.
- Antecedente de procesos intervencionistas a nivel palpebral.
- Antecedente de otras IV (antes de entrar en este estudio) por la misma causa o por otra, en cualquiera de los ojos.

DEFINICIONES

Se definieron como MRD1 la distancia entre el margen palpebral superior y el reflejo corneal, en posición primaria de la mirada. Se clasificó como “*ptosis post-IV*” a la diferencia en MRD1 (en milímetros) entre la pre-IV (MRD1 basal) y la post-IV (MRD1 a los 180 días de seguimiento). Y “*ptosis clínicamente significativa*” cuando la disminución del MRD1 fuera mayor de 0.5 mm ¹⁷.

Se definió como MRD2 la distancia entre el margen palpebral inferior y el reflejo corneal, en posición primaria de la mirada. Las medidas normales del MRD2 son de 5,1 a 6,3 +/- 3 mm¹⁸. Indirectamente, se definió como retracción de parpado inferior al incremento del MRD2, entre visita basal y última visita (60 días). Por tanto “*retracción post-IV*” sería la diferencia de MRD2 (en milímetros) entre el pre-IV (MRD2 basal) y MRD2 a los 180 días de seguimiento.

MÉTODO DE INYECCIÓN INTRAVÍTREA

La secuencia del procedimiento de IV de medicamentos, se siguieron las recomendaciones de la SERV²⁴:

1. Dilatación pupilar para visualización de fondo de ojo.
2. Anestesia tópica con colirio. En este caso, Hidrocloruro de tetracaína 1mg/ml e Hidrocloruro de oxibuprocaina 4mg/ml (Colircusí Anestésico Doble®)

3. Limpieza con povidona yodada al 10% para los párpados y al 5% para el saco conjuntival.
4. Colocación de paño estéril fenestrado.
5. Aplicación del blefarostato. En este caso, blefarostato de Kratz-Barraquer (Figura 1).

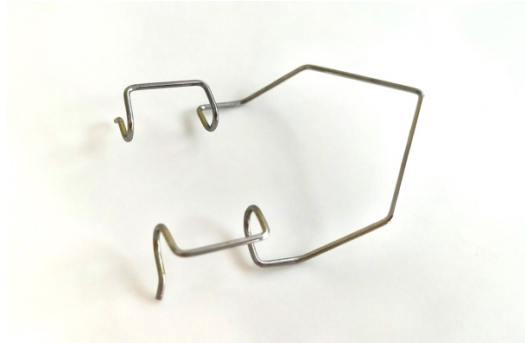


Figura 1. Blefarostato de Kratz-Barraquer utilizado en este estudio.

6. Medición de la distancia adecuada, desde limbo hacia pars plana: 3,5 mm en ojo afáquicos y 4 mm en ojo fáquicos.
7. Indicar al paciente la posición del globo: hacia arriba y al lado contrario del punto de la inyección (normalmente la IV se aplica en el cuadrante temporal inferior) (Figura 2).



Figura 2. Colocación paño estéril, blefarostato de Kratz-Barraquer y posición del globo ocular en un paciente sometido a IV.

8. Movilización de la conjuntiva en el punto a inyectar con pinza o bastoncillo de algodón.
9. Inserción de la aguja apuntando hacia el centro del globo e inyección del producto (0,05-0,1 ml según el fármaco) de forma suave.

10. Extracción suave de la aguja.
11. Aplicación de una gota de povidona yodada al 5% a la finalización del procedimiento de inyección.
12. Exploración de la percepción luminosa y de objetos.

PAUTA DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES

La indicación de realizar y repetir la IV siempre fue tomada por el especialista en retina siguiendo los criterios de la SERV.²⁴

Según la agencia europea del medicamento (EMA) las pautas para los diferentes fármacos son los siguientes:

Pauta de administración de Eylea®:

- DMAE exudativa: 1 inyección mensual las 3 primeras dosis y después cada 2 meses según la pauta “tratar y extender”.
- Edema macular secundario a oclusión venosa retiniana (OVR): 1 inyección mensual hasta agudeza visual máxima y/o no hay signos de enfermedad o ausencia de beneficio alcanzado.
- Edema macular diabético (EMD): 1 inyección mensual para las 5 primeras dosis consecutivas, seguido de 1 inyección cada 2 meses. Después de los primeros 12 meses continuar según la pauta “tratar y extender”.
- Neovascularización coroidea miópica: 1 única inyección intravítrea con posibilidad de administrar dosis adicionales si los resultados visuales y/o anatómicos indican que la enfermedad persiste.

La pauta de administración de Lucentis® es de 1 inyección mensual hasta alcanzar la agudeza visual máxima y/o que no haya signos de actividad de la enfermedad. A partir de ese momento, los intervalos de monitorización y tratamiento se deben determinar según criterio médico del especialista en retina y en base a la actividad de la enfermedad, valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos.

La pauta de administración de Ozurdex® es: 1 inyección de un implante. En el EMD se podría repetir el tratamiento después de aproximadamente 6 meses si el paciente sufre pérdida de visión y/o aumento del grosor de la retina, después de recaída o empeoramiento del EMD. En OVR y uveítis puede considerarse repetir la dosis cuando un paciente presente una respuesta al tratamiento seguida de una pérdida de agudeza visual y el médico estime que dicha repetición puede resultar beneficiosa y no expone al paciente a un riesgo significativo.

La inyección de Avastin® y AT se realizan fuera de ficha técnica y con el protocolo específico de cada Hospital para este tipo de medicación.

DATOS RECOGIDOS

Se procedió a rellenar una hoja con los datos demográficos de cada paciente, identificándolos con un código numérico.

Se pautaron las siguientes visitas: visita basal (justo antes de la primera IV), a los 30 días, a los 60 días, a los 90 días y a los 180 días. Se procedió, antes de la IV, en cada una de las visitas, a la toma de una fotografía en las mismas condiciones de luz, en posición primaria de la mirada, sin realizar contracción del musculo frontal y a un metro de distancia del paciente. A partir de las fotografías se hicieron las mediciones de MRD1 y MRD2 con el programa ImageJ (FIJI 1.53h, revised edition/Java1.8.0_172) adquirido en <https://imagej.nih.gov/ij/>.

Se recogieron los datos de cada paciente que hacían referencia a sus antecedentes médico-quirúrgicos como la medicación tópica o sistémica, antecedente personal de diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), cirugía cataratas, así como complicaciones posteriores a la IV.

Se adjunta hoja de recogida de datos al final del documento (Anexo 3).

MÉTODO DE MEDIDA

Las fotografías de la visita basal se tomaron previamente a la administración de medicación IV. Las fotografías de los ojos de los pacientes se realizaron siempre sin flash, a 1 metro de la cara del paciente, con éste sentado

en el asiento de la unidad oftalmológica de la consulta y siempre en las mismas condiciones de luz.

Cada imagen se transfirió al software de procesamiento de imágenes ImageJ (FIJI 1.53h, revised edition/Java1.8.0_172). Se evaluaron, de manera objetiva, las medidas relacionadas con MRD1 y MRD2 para cada paciente en cada foto de las revisiones programadas. Para el análisis de las fotografías (Figura 3) se procedió a alinear a 0° la distancia intercantal interna, posteriormente, se asignaba un valor estandarizado al diámetro horizontal de la pupila (11,7 mm), se buscaba el centro aritmético pupilar y se trazaban dos líneas verticales a 90° y -90° grados para la medición de MRD1 y MRD2 respectivamente. Se repitió el mismo proceso para el ojo adelfo.

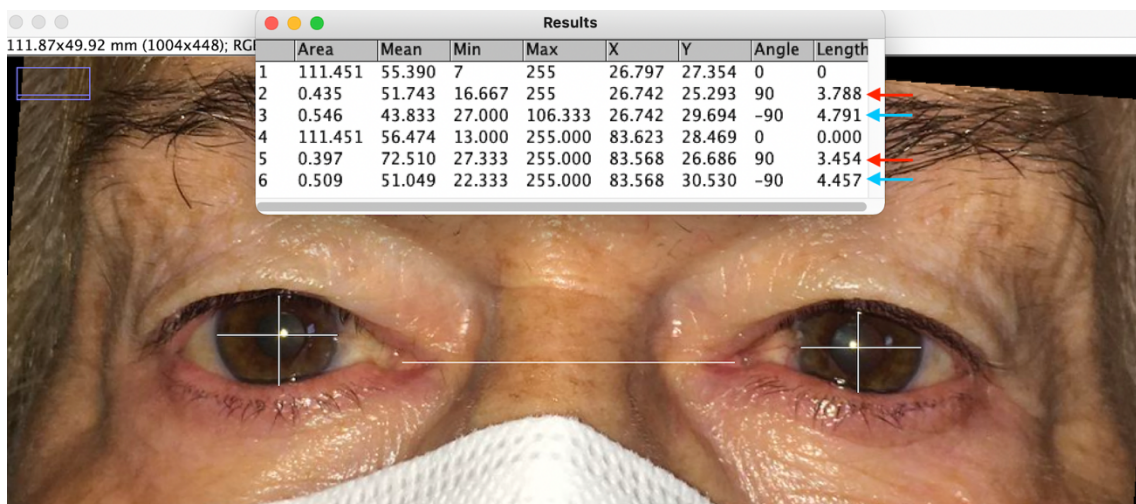


Figura 3. Ejemplo de análisis de MRD1 y MRD2 mediante ImageJ (FIJI 1.53h, revised edition/Java1.8.0_172) en un paciente tras 30 días de la inyección intravítrea. Valores de MRD1 (flechas rojas) corresponden a ojo derecho: línea 2 (3,788mm) y ojo izquierdo: línea (3,455mm). Valores de MRD2 (flechas azules) corresponden a corresponden a ojo derecho: línea 3 (4,791mm) y ojo izquierdo: línea 6 (4,475mm).

CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL

Para calcular el tamaño muestral se tuvieron en cuenta otros estudios que analizaban la ptosis tras la cirugía de catarata^{17,18}.

Para alcanzar un poder de 80% y una pérdida del 10% en un contraste bilateral se precisan 59 sujetos para detectar una diferencia igual o superior a 0,5 mm en la posición del MRD1. Se asume una desviación estándar de 1,3mm.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se recogieron utilizando una hoja de recolección de datos (Anexo 3) y se transfirieron a la hoja de cálculo de Excel® (versión 15.26, Microsoft, Washington, USA).

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el Paquete estadístico SPSS® (versión 26.0.0.2, IBM, New York, USA). Se comprobó la normalidad de los datos por lo que, para variables cuantitativas, se calcularon la media y desviación estándar. Para variables cualitativas se calcularon las frecuencias y los porcentajes de proporciones. Para evaluar el éxito de los subgrupos, se definieron valores p inferiores a 0,05 como estadísticamente significativos.

ASPECTOS ÉTICOS Y VALORACIÓN DEL RIESGO PARA EL PACIENTE

- En todo momento se siguieron los criterios de la SERV para el seguimiento y tratamiento de los pacientes con patología retiniana ²⁴.
- Todos los pacientes incluidos presentaron una DMAE, alteraciones vasculares retinianas o complicaciones derivadas de la DM, que requirieron de un tratamiento intravítreo.
- Todos los pacientes fueron informados del tratamiento propuesto, de los beneficios esperables y de las complicaciones, así como de los tratamientos alternativos y firmaron un consentimiento informado, aprobado por el comité de ética de Ética de la Investigación del Área de Salud de Valladolid Oeste (Anexo 4).
- No existió un riesgo asociado a la participación en este estudio aparte del intrínseco a toda aplicación de medicación intravítrea.
- Declaración del respeto a la confidencialidad de estos datos de acuerdo a la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y al Reglamento (UE)

2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos.

- Los datos de los pacientes fueron codificados y sólo tuvieron acceso a éstos el investigador principal y los co-investigadores, recogidos en un ordenador con clave de acceso.

RESULTADOS

Se reclutaron 35 pacientes con IV unilateral. La edad media fue de 72,74 (SD 14,88) años. El tiempo de seguimiento medio fue de 36,86 (SD 27,3) días, sin poder completar la visita a los 180 días en ninguno de los pacientes, debido a la limitación temporal de este estudio.

Tabla 2. Características demográficas de la muestra estudiada.

	Frecuencia	Porcentaje (%)	Valor de P
N*	35	100,0	
Hospital de origen			
Río Hortega	22	62,9	
El Bierzo	7	20	
Palencia	5	14,3	
Puerta del Hierro	1	2,9	
Sexo			
Mujeres	19	54,3	0,716
Hombres	16	45,7	
Ojos intervenidos			
Ojo derecho	18	51,4	1,000
Ojo izquierdo	17	48,6	
AP* cirugía de cataratas	3	8,57	
Causa de la IV*			<0,001
DMAE*	17	48,6	
OVR*	13	37,1	
Edema macular diabético	5	14,3	
Fármaco intravítreo			<0,001
Aflibercept	28	80	
Ranibizumab	5	14,3	
Bevacizumab	1	2,9	
Implante de dexametasona	1	2,9	
AP tratamiento tópico			
AINES*	1	2,9	
Prostaglandinas	1	2,9	
Combinaciones hipotensores	2	5,7	
Profilaxis antibiótica post-IV	22	62,9	
Uso de blefarostato	35	100,0	
Enfermedades			
HTA*	18	51,4	
DM	12	34,3	
Complicaciones post-IV			
Hemorragia subconjuntival	1	2,9	
Desepitelización corneal	1	2,9	

Abreviaturas: N, número total de pacientes; AP, antecedente personal; IV, inyección intravítrea; DMAE, degeneración macular asociada a la edad; OVR, oclusión venosa retiniana; AINES, antiinflamatorios no esteroideos; HTA, hipertensión arterial.

Las características demográficas de la muestra estudiada se representan en la Tabla 2.

De los pacientes recogidos 19 (54,3%) fueron mujeres, se realizó IV a 18 (51,4%) ojos derechos y tres de los pacientes tenían antecedente de cirugía de catarata. Las enfermedades asociadas a la causa de la IV fueron: 17 (48,6%) por DMAE, 13 (37,1%) por OVR y 5 (14,3%) por EMD. De los pacientes recogidos solo dos usaban tratamiento tópico en ambos ojos; uno de ellos: latanoprost/timolol y otro bimatoprost/timolol. Como antecedentes personales: 18 (51,4%) pacientes tenían hipertensión arterial y 22 (62,9%) eran diabéticos. Los principios activos usados en las IV fueron: 28 (80%) aflibercept, 5 (14,3%) ranibizumab, uno (2,9%) bevacizumab y uno (2,9%) implante de dexametasona. En todos los pacientes con IV se usó blefarostato durante la intervención y en 22 se usó profilaxis antibiótica postoperatoria. Sólo dos pacientes tuvieron una complicación posterior a la primera inyección: una hemorragia subconjuntival y una desepitelización corneal

No se encontraron diferencias significativas al comparar MRD1 basal, a los 30 y 60 días ni en MRD2 basal, 30 días y 60 días (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de medias de MRD1 y MRD2 a lo largo del seguimiento.

	Media			Valor de P*	Valor de P**
	Basal	30 días	60 días		
MRD 1	3.02±1.1	3,17±1,7	3,11±2,5	0,742	0,332
MRD2	5.11±0.9	5.3±1	4.9±0.6	0,463	0,271

Abreviaturas: MRD1, distancia margen reflejo 1; MRD2, distancia margen reflejo 2. *T Student para datos independientes. **T Student para datos relacionados.

Las figuras 4 y 5 resumen la distribución de las variables MRD1 y MRD2 de los ojos intervenidos y no intervenidos en el seguimiento, donde se observa la tendencia a una disminución de la media de MRD2 a los 60 días en los ojos con IV, comparado con los ojos control. Por otra parte, el MRD1 permanece estable durante el tiempo de seguimiento.

Figura 4. Barras de error agrupadas para la variable MRD1 de ojos intervenidos y no intervenidos (IC 95%).

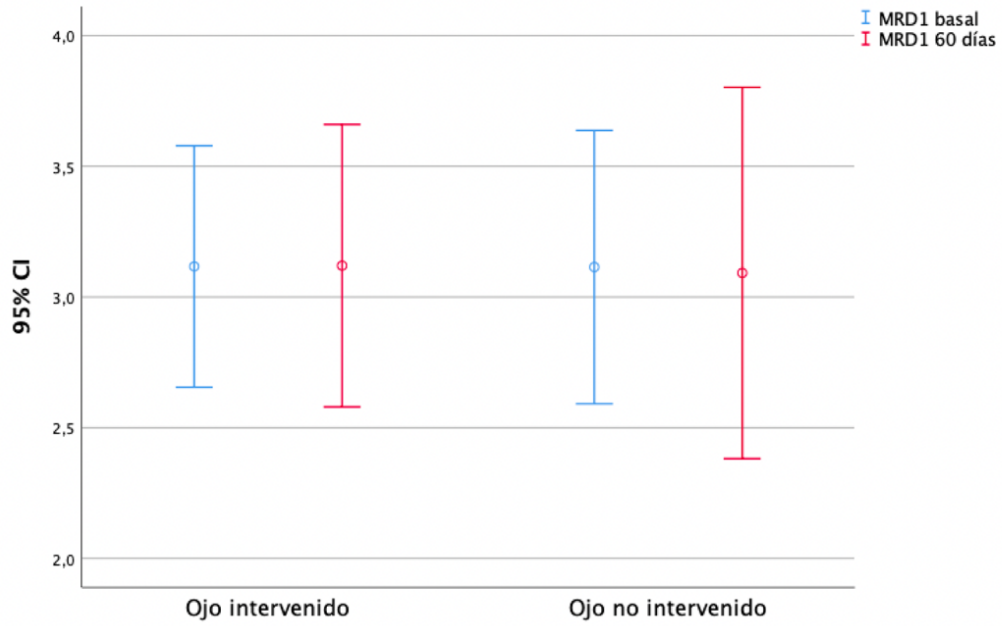
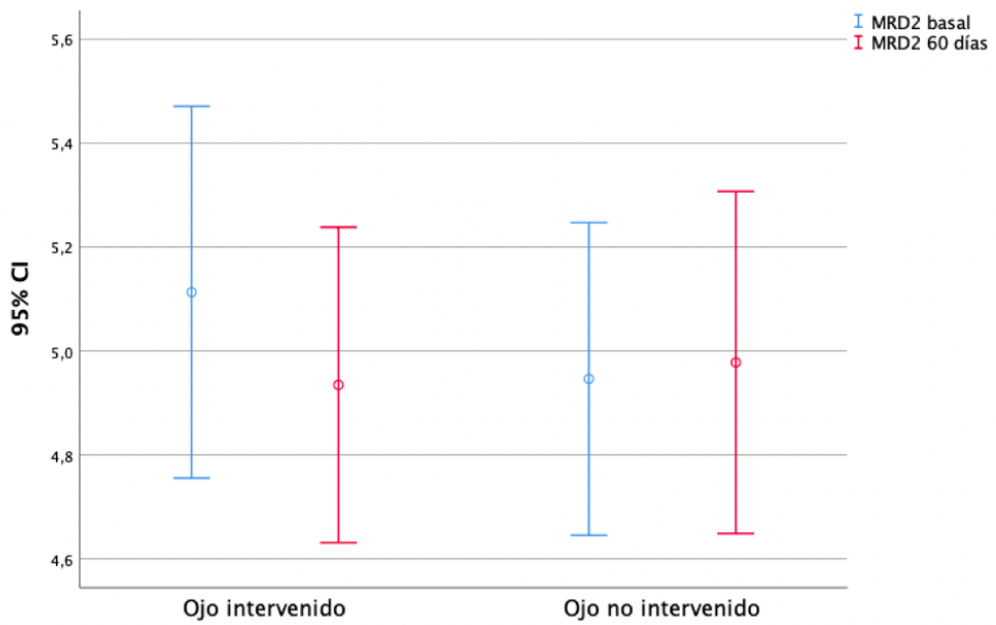


Figura 5. Barras de error agrupadas para la variable MRD2 de ojos intervenidos y no intervenidos (IC 95%).



DISCUSIÓN

La edad media de los pacientes de este estudio fue de 72,74 años, ligeramente menor que en el OCEAN (Observation of Treatment Patterns With Lucentis in Approved Indications), donde la edad media fue de 74,6 años²⁵. Esta diferencia de edad podría deberse a que en el OCEAN la proporción de DMAE, en comparación con la OVR, era mayor que en esta muestra, siendo la prevalencia de OVR mayor en pacientes más jóvenes. Así, si sólo nos ceñimos a los pacientes del OCEAN del subgrupo con oclusión de rama venosa retiniana (ORVR), la edad media de los pacientes se equipara a los valores de la muestra en estudio²⁵.

La proporción de mujeres (54,3%) en este estudio fue ligeramente mayor que la de hombres, sin diferencias estadísticamente significativas. Las IV por DMAE y ORVR en el ensayo OCEAN también son más frecuentes en mujeres (61,2% y 58,3% respectivamente). Este dato podría atribuirse a que la mujer tiene una esperanza de vida mayor que el hombre en nuestra sociedad²⁶.

La mayoría de los pacientes recogidos en el estudio (62,9%) procedían del HURH, una proporción notablemente mayor que en los otros hospitales, probablemente debido a que es el lugar de trabajo del investigador principal del estudio.

Se estima que la prevalencia de la DMAE en nuestro medio es del 3,3%²⁷, cifras mayores que en el caso de la OVR (0,52%)²⁸ y el EMD (2,3%)²⁹. La prevalencia de DMAE en la muestra de este estudio (48,6%) es la más elevada. Sin embargo, la mayor proporción de OVR (37,1%) frente al EMD (14,3%), en este estudio podría deberse a que la patología vascular retiniana suele ser recibida en urgencias de oftalmología, fuente principal de identificación de pacientes en este estudio, en comparación con el EMD, más comúnmente diagnosticado en consultas ambulatorias.

La mayoría de los pacientes fueron tratados con IV de anti-VEGF y tan solo un 2,9% con corticoides (implante de dexametasona, Ozurdex®). El fármaco de tipo anti-VEG más utilizado fue aflibercept (80%). Este hecho se debe a que

en el servicio de oftalmología del HURH, de donde se han recogido la mayoría de los pacientes (62,9%), es el fármaco aprobado.

De los pacientes recogidos en el estudio, solo 4 recibían medicación tópica crónica o previa a la IV. Los medicamentos fueron AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) y colirios antiglaucomatosos, en concreto prostaglandinas y combinaciones hipotensoras. Existen artículos¹² que sugieren que la corticoterapia crónica podría aumentar el riesgo de ptosis palpebral. En nuestro caso, ninguno de los pacientes tenía historia de uso de corticoides tópicos. Aunque, posteriormente a la aplicación de la IV, los retinólogos del HURH pautaron como profilaxis postoperatoria una combinación tópica de dexametasona 1mg/ml y tobramicina 3mg/ml, este tratamiento sólo se mantuvo 4 días, en comparación con estudios previos, donde la duración era de 1 a 2 años.¹² Por esta razón, se piensa que los corticoides tópicos no tienen repercusión sobre la altura palpebral en esta investigación. Por otro lado, no se han encontrado artículos científicos que relacionen los antibióticos tópicos con las malposiciones palpebrales. Los anestésicos locales sí que se han relacionado con la ptosis palpebral transitoria después de la cirugía de cataratas, sin embargo, la aplicación en estos casos era mediante inyección de Van Lint para el bloqueo del nervio facial junto con inyección retrobulbar. En el presente estudio, las IV se realizaron bajo anestesia tópica y no se han encontrado casos en la literatura que relacionen la ptosis palpebral con este método de aplicación.

El blefarostato Kratz-Barraquer fue utilizado en todos los pacientes incluidos en el estudio. Se sabe que la utilización del blefarostato durante las cirugías de cataratas mediante facoemulsificación está asociado a un aumento de la incidencia de malposiciones palpebrales, tanto del párpado superior como del párpado inferior, especialmente tras el uso de blefarostatos más rígidos²², como es el caso de los usados en las IV de este estudio. Se cree que la ptosis postoperatoria se debe a una alteración de la aponeurosis del músculo EPS, provocada bien por la dehiscencia resultante de la contracción del músculo orbicular contra el blefarostato o por su debilitamiento derivado de la inflamación y el edema al comprimir con el blefarostato el párpado contra el borde orbitario³⁰. En las cirugías de cataratas el tiempo medio de colocación del blefarostato es de 15-17 minutos^{17,18}, sin embargo, durante las IV, no suele ser mayor a 5 minutos,

por lo que el traumatismo es menor y posiblemente no haya influido en los resultados de este estudio.

Las complicaciones post-IV fueron escasas y solo dos pacientes tuvieron una hemorragia subconjuntival y una desepitelización corneal. Estas complicaciones se dieron justo después de la IV, habiéndose resuelto de forma completa en la siguiente visita (después de 30 días) por lo que su aparición tampoco repercutiría en los resultados del estudio.

En estudios previos de malposiciones palpebrales tras la cirugía de cataratas se observó que existía una disminución significativa de MRD1 a los 30 días del postoperatorio, sin embargo, la ptosis palpebral era transitoria, ya que los valores basales de MRD1 se recuperaban a los 180 días. En cuanto a los casos reportados de ptosis post-IV, la caída del párpado superior se objetivaba en un periodo de 14 a 60 días tras la IV y persistía hasta 10 meses después de la intervención^{9,10,13}. En el presente estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el MRD1 a los 30 y 60 días posteriores a la primera IV, habiendo recibido los pacientes 1 inyección a los 30 días y 2 inyecciones a los 60 días de la primera IV. Según la literatura, sólo en los casos de IV de corticoides la caída del párpado superior se produjo tras la primera inyección, mientras que en el caso de los anti-VEGF se manifestó después de la 13^o IV, por lo que, en el presente estudio, con sólo 1 o 2 dosis acumuladas de anti-VEGF en la mayoría de los casos, el tiempo para desarrollar la ptosis palpebral podría haber sido insuficiente. Esta diferencia de dosis tras la cual aparecen los cambios palpebrales después de la IV de corticoides y anti-VEGF se explicaría por el diferente mecanismo etiopatogénico propuesto.

El efecto miopático de los corticoides es bien conocido y se ha sugerido como el responsable de la ptosis palpebral tras la IV, por provocar la parálisis del músculo de Müller⁹ o tras la aplicación crónica de corticoides tópicos, al producir atrofia del músculo EPS¹². En cambio, en el caso de los anti-VEGF, el grupo farmacológico más frecuente en este estudio, se ha postulado que la ptosis palpebral es el resultado de la oclusión gradual de los vasos relacionados con la musculatura palpebral¹³. Estos acontecimientos muchas veces no se producen en el propio músculo, si no a nivel de su inervación, por lo que es frecuente

encontrar otros signos o síntomas asociados a la caída del párpado superior, como es el caso de la parálisis del III par¹³. En el presente estudio no se encontraron complicaciones asociadas a las IV que sugieran parálisis neurológicas. Tampoco se observó un efecto acumulativo de las IV en los valores de MRD1 y MRD2 a los 60 días. El número de dosis IV de anti-VEGF en la muestra podría haber sido insuficiente para provocar malposiciones palpebrales.

En cuanto al MRD2, existe en la literatura un estudio que evalúa los cambios del párpado inferior tras facoemulsificación¹⁸. Se encontraron leves cambios en la posición del párpado inferior tras la cirugía: un mínimo desplazamiento del punto lagrimal inferior y un discreto aumento del MRD2¹⁸. A pesar de que estos cambios no fueron clínicamente significativos, podrían indicar una mayor laxitud palpebral inferior que, a pesar de ser frecuente en personas de edad avanzada, como es el caso de los pacientes operados de cataratas o con IV, podría suponer un incremento importante de la flacidez palpebral¹⁸ y, por lo tanto, un mayor riesgo de sufrir malposiciones palpebrales inferiores. Al analizar, en el seguimiento del presente estudio, las diferencias entre el MRD2 de los ojos intervenidos y no intervenidos, se observó que el MRD2 mostraba una tendencia a aumentar a los 60 días en los ojos intervenidos, mientras que el MRD2 de los ojos no intervenidos se mantenía estable. A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas, este hecho podría sugerir que las IV, a largo plazo, podrían ser causantes de una ptosis inversa, una patología que provoca incomodidad en el paciente durante la lectura o el trabajo con visión cercana y que podría deberse a la dehiscencia de los músculos retractores del párpado inferior¹⁶, posiblemente por el traumatismo de los blefarostatos de tipo Kratz-Barraquer. Por el contrario, el MRD1 se mostró estable al comparar la media basal de MRD1 de los ojos intervenidos y no intervenidos a los 60 días.

PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO

Los principales puntos fuertes de este estudio son el modo prospectivo del diseño, así como la medición cuantitativa y objetiva mediante un programa informático para el procesamiento de las imágenes de las malposiciones palpebrales. El método de cuantificación de MRD1 y MRD2 en este estudio es fiable, preciso y reproducible para detectar cambios sutiles de la altura palpebral,

en comparación con el método tradicional de medida con linterna y regla, utilizado en estudios previos^{9,10,13}.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los estrictos criterios de inclusión del estudio dificultaron la recogida de pacientes llegando a obtener un escaso tamaño muestral. La ampliación del periodo de reclutamiento podría ser decisivo para la disposición de un mayor número de pacientes con los que poder detectar diferencias estadísticamente significativas.

Asimismo, el escaso tiempo de seguimiento de los pacientes en este estudio podría haber influido en los resultados del estudio, por lo que serían necesarios estudios más prolongados que puedan exponer malposiciones palpebrales a largo plazo y con una dosis acumulada mayor de IV.

Es necesario tener presente que las mencionadas limitaciones se relacionan directamente con la potencia del estudio a posteriori, donde, en el caso del MRD1, la probabilidad de no detectar el efecto buscado es muy alta, llegando al 95%, y en el caso del MRD2 del 82%.

CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas que determinen malposiciones palpebrales, cuantificadas mediante la medición de la distancia-margen-reflejo superior e inferior, tras las inyecciones intravítreas de corticoides y anti-VEGF a lo largo del seguimiento.

Se requieren estudios prospectivos más prolongados y con mayor número de casos para poder determinar si existen malposiciones palpebrales asociadas a las inyecciones intravítreas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ü OJ. Über die Behandlung der Netzhautablosung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. *Albr von Graefes Arch Ophthalmol.* 1911;79:442–50.
2. Henry K, Cantrill H, Fletcher C, Chinnock BJ, Balfour HH. Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxy propoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol.* 1987;103(1):17–23.
3. Gómez-Ulla F, Basauri E, Arias L. Manejo de las inyecciones intravitreas management of intravitreal injections. *Arch Soc Esp [Internet].* 2009 [Consultado 1 Jun 2021];377–88. Disponible en: <http://www.oftalmo.com/seo/archivos/maquetas/3/4932B925-2177-E968-03EB-000058BF1C73/articulo.html>
4. Reyes Rodríguez M, Marrero Saavedra D, Mesa Lugo F, Valls de Quintana P, Estévez Jorge B. Uso de la triamcinolona intravítrea en el tratamiento del edema macular. *Arch la Soc Canar Oftalmol.* 2004;(15):93–103.
5. Young S, Larkin G, Branley M, Lightman S. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2001;29(1):2–6.
6. Stewart MW. Corticosteroids: Targeting Multiple Cytokines and Chemokines. En: Stewart MW. *Diabetic Retinopathy.* Springerlink; 2017. p. 141–62.
7. Avaylon J, Lee S GR. Case Series on Initial Responses to Intravitreal Brolucizumab in Patients with Recalcitrant Chronic Wet Age-Related Macular Degeneration. *Int Med Case Rep J.* 2020;13:145–52.
8. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET. Risks of intravitreal injection: A comprehensive review. *Retina.* 2004;24(5):676–98.
9. Minnella AM, Falsini B, Petroni S, Montrone L, Zinzanella G, Bamonte G, et al. Ptosis after intravitreal injection of triamcinolone acetate: A retrospective case series. *Ophthalmologica.* 2007;221(5):363.

10. Viola F, Morescalchi F, Ratiglia R, Staurengi G. Ptosis following an intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Eye*. 2007;21(3):421–3.
11. Dal Canto AJ, Downs-Kelly E, Perry JD. Ptosis and orbital fat prolapse after posterior sub-Tenon's capsule triamcinolone injection. *Ophthalmology*. 2005;112(6):1092–7.
12. Dermarkarian CR, Williams KJ, Sweeney AR, Allen RC, Yen MT. Topical Corticosteroid Use Associated With Increased Degree of Ptosis and Rate of Ptosis Repair Failure. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2021;37(1):33–7.
13. Micieli JA, Santiago P, Brent MH. Third nerve palsy following intravitreal anti-VEGF therapy for bilateral neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(1):99–100.
14. Bowling B. Kanski's clinical ophthalmology. 8th. London: W B Saunders; 2015. 38 p.
15. Jeffrey A. Cirugía oculoplástica. Los requisitos en oftalmología. Mosby; 2002.
16. Medel R, Balaguer Solé Ò, Vasquez LM. Inferior tarsal muscle-conjunctivectomy for reverse ptosis repair: A novel technique. *Orbit*. 2017;36(3):125–7.
17. Marqués-Fernández V, Garcia-Zamora M, Calabuig-Goena M, Díez-Montero C, Schellini SA, Khandekar R, et al. An Objective Evaluation of the Upper Eyelid Position after Phacoemulsification Cataract Surgery. *Semin Ophthalmol*. 2019;34(6):442–445.
18. García Zamora M, Marqués Fernández V, Calabuig Goena M, Díez Montero C, Schellini S, Khandekar R, et al. Changes in lower lid position after standard phacoemulsification cataract surgery. *J Curr Ophthalmol*. 2020;32(3):281.
19. Roddy GW, Zhao B, Wang F, Fang C, Khanna SS, Bajric J, et al. Increased rate of ptosis following glaucoma drainage device placement and other anterior segment surgery: a prospective analysis. *Graefe's Arch Clin Exp*

- Ophthalmol. 2020;258(7):1533–41.
20. Abdolalizadeh P, Kashkouli MB, Falavarjani KG, Karimi N, Khademi B, Sedaghat A. Postoperative Blepharoptosis After Pars Plana Vitrectomy Procedure. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020 Nov 19. [Epub ahead of print]. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/IOP.0000000000001890>
 21. Hosal BM, Tekeli O, Gürsel E. Eyelid malpositions after cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 1998;8(1):12–5.
 22. Crosby NJ, Shepherd D, Murray A. Mechanical testing of lid speculae and relationship to postoperative ptosis. *Eye*. 2013;27(9):1098–101.
 23. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin®): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;246(1):81–7.
 24. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Manejo de las inyecciones intravítreas. Guías práctica clínica la SERV. 2018;1–24. Disponible en: www.serv.es
 25. Ziemssen F, Feltgen N, Holz F, Guthoff R, Ringwald A, Bertelmann T, et al. Demographics of patients receiving Intravitreal anti-VEGF treatment in real-world practice: Healthcare research data versus randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):7.
 26. INE Instituto Nacional de Estadística. Tablas de mortalidad. Proyecciones de población 2018-2068. Esperanza de vida. INE Instituto Nacional de Estadística [Internet]. 2018 [Consultado 1 Jun 2021]. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayou t#:~:text=En España entre 1999 y,básicos que publica el INE.
 27. Augood CA, Vingerling JR, De Jong PTVM, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older

- Europeans: The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol.* 2006;124(4):529–35.
28. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Manejo de las Oclusiones Venosas de la Retina”. *Guías de Práctica Clínica de la SERV* [Internet]. Disponible en: www.serv.es
29. Castillo-Otí JM, Cañal-Villanueva J, García-Unzueta MT, Galván-Manso AI, Callejas-Herrero MR, Muñoz-Cacho P. Prevalence and risk factors associated with diabetic retinopathy in Santander. Northern Spain. *Aten Primaria.* 2020;52(1):29–37.
30. Paris GL, Quickert MH. Disinsertion of the aponeurosis of the levator palpebrae superioris muscle after cataract extraction. *Am J Ophthalmol.* 1976;81(3):337–40.

AGRADECIMIENTOS



Agradezco a mis tutores: Dr. Ivan Fernández Bueno por su apoyo en la gestión académica y revisión crítica de este trabajo y, a la Dra. Alicia Galindo Ferreiro, por la propuesta del tema, coordinación, guía y apoyo incondicional en el desarrollo de este estudio.

Gracias a la Dra. Hortensia Sánchez Tocino por ayudarme en el análisis estadístico y al Dr. Miguel Ángel Castro Villamor por la colaboración en el desarrollo de la base de datos. En la recogida de pacientes al Dr. Saúl Villoría Díaz y Dra. Rosa Sanabria Ruiz, Dr. Pablo Soler Bartrina, Dra. María García Zamora. Mención a la Dra. Victoria Marqués Fernández por la instrucción a la hora de la medición de datos con el programa ImageJ.

También agradezco la colaboración del servicio de oftalmología del HURH (médicos, enfermeros y auxiliares), en especial a la Unidad de Retina y a mis compañeros residentes Oftalmología.

ANEXOS

1. CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN POR LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL IOBA

 Universidad de Valladolid	IOBA - Proyectos Investigación Conformidad del Director del IOBA / Comisión de Investigación	 Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada
--	--	--

D^a **M^a Paz García García**, como Secretaria de la Comisión de Investigación del IOBA, por delegación del Director.

Hace constar:

Que conoce la documentación relativa al estudio con código de la Comisión de Investigación **20** que lleva por título **Malposiciones palpebrales tras inyección intravítrea**, y que la misma ha sido evaluada previa realización por la Comisión de Investigación del IOBA.

El investigador principal del proyecto será:

D//D^a Ivan Fernández Bueno

Declaro tener conocimiento y apruebo la realización del estudio en el IOBA.

En Valladolid a, 5/2/2021

Fdo.: **M^a Paz García García**

Secretaria de la Comisión de Investigación



2. CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA DEL ÁREA DE SALUD DE VALLADOLID OESTE



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) ÁREA DE SALUD VALLADOLID OESTE

Dña. ROSA CONDE VICENTE, Secretario Técnico del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud de Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado el Proyecto de investigación (Trabajo Fin de Master) con **Ref.: PI270-20**

Título: “Malposiciones palpebrales tras inyección intravítrea de anti VEGF y corticoides”

- Protocolo versión 1, noviembre 2020
- HIP/CI versión 1, noviembre 2020

Y considera que:

- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Se considera adecuado el procedimiento previsto para la información y obtención del consentimiento informado o, alternativamente, se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitario Río Hortega por **D^a Irene Bermúdez - Castellanos**, como Investigadora Principal.

Dña. ROSA CONDE VICENTE, Secretario Técnico del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud de Valladolid Oeste

HACE CONSTAR QUE:

En la reunión celebrada el día 29 de Enero de 2021, Acta 01/2021, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) decidió emitir **INFORME FAVORABLE*** al estudio, cumpliéndose los requisitos establecidos en la Legislación vigente para que la citada decisión sea válida.

El CEIm del Hospital Universitario del Río Hortega, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y en la actualidad lo conforman los siguientes miembros:

PRESIDENTE: D. Antonio Dueñas Laita (Médico, Farmacólogo Clínico).

VICEPRESIDENTE: D. Manuel González Sagrado (Médico, Unidad de Apoyo a la Investigación. Representante de la Comisión de Investigación)

SECRETARIO TÉCNICO. D^a Rosa M^a Conde Vicente (Doctora en Investigación en Ciencias de la Salud).

VOCALES:

D. Juan Manuel Alonso Fernández (Diplomado Universitario en Enfermería).

D^a Adelina del Olmo Revuelto (Farmacéutico).

D. Mariano Fuentenebro Virseda (Licenciado en Derecho. Miembro ajeno a profesión sanitaria).

D^a Berta López Cabezas (Licenciado en Derecho. Miembro experto en Protección de Datos).

D. Alberto Olalla Ubierna (Miembro ajeno a profesión sanitaria).

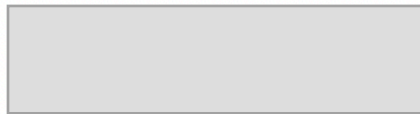
D. José Luis Pérez Castrillón (Médico, Medicina Interna).

D. Baltasar Pérez Saborido (Médico, Cirugía General y Aparato Digestivo).

D. José Manuel Rodríguez Valencia (Médico, Medicina Familiar y Comunitaria).

D. Álvaro Sanz Rubiales (Médico, Oncología. Representante del Comité de Ética Asistencial)

Lo que firmo en Valladolid, a 1 de Febrero de 2021



Fdo. Dña. Rosa M^a Conde Vicente
Secretario Técnico CEIm

3.HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Versión 1, noviembre 2020 ESTUDIO Nº CEI: PI270-20

**DATA COLLECTION MALPOSICIONES PALPEBRALES DESPUÉS DE
INYECCIÓN INTRAVÍTREA**

B	NHC	
C	Hospital 1 RH 2 Palencia 3 PuertaH 4 Bierzo	
D	Fecha de nacimiento	
E	Fecha de primera visita	
F	Sexo 1 Hombre 2 Mujer	
G	Ojo 1 OD 2 OI	
H	Cirugía de cataratas 1 si 2 no	
I	Fecha de cirugía de cataratas	
J	Ojo de cirugía de cataratas 1 OD 2 OI	

K	Fármaco	
11	Aflibercept	
12	Ranibizumab	
13	Bevacizumab	
21	Implante de dexametasona	
22	Triamcinolona acetónido	
L	Causa pinchazo	
1	DMAE	
3	OVR	
4	EMD	
5	Otra	
M	Tratamientos prequirúrgicos TÓPICOS	
0	Ninguno	
11	Prostaglandinas	
12	Betabloqueantes	
13	Combinaciones ¿cuál?	
2	Esteroides	
3	AINEs	
4	Midriaticos	
5	Otros ¿cuál?	
N	Hipertensión arterial (HTA) 1 si 2 no	
O	Diabetes Mellitus (DM) 1 si 2 no	
P	Otras enfermedades ¿cuál?	

Revisión	Pre inyeccion	30 días	60 días	90 días	180 días
Numero de inyección puesta					
Blefarostato 1 si 2 no					
Medidas Image J					
MRD1					
MRD 2					
Complicaciones post IV					
Hiposfagma					
Endoftalmitis					
Retina					
PIO					
Bolsas palpebrales					
cataratas					
otras					

4. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PACIENTES APROBADO POR EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN VALLADOLID OESTE

Versión 1, noviembre 2020 ESTUDIO N° CEI: PI270-20

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del Estudio: Malposiciones palpebrales tras inyección intravítrea de anti VEGF y corticoides.

Investigador principal: Dra. Irene Bermúdez Castellanos. Dirección: Hospital Río Hortega, calle Dulzaina 2, 47002 Valladolid; Número de Teléfono: 983420400 ext. 84431.

Estimado paciente,

Se le invita a participar en un estudio que se está desarrollando en el Hospital Universitario Río Hortega, el cual ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del Área de Salud Valladolid Oeste.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede rechazar participar o puede abandonar el estudio en cualquier momento, por cualquier motivo. Si usted decide no participar, o si decide abandonar el estudio antes de su finalización, su atención médica habitual no se verá perjudicada en modo alguno. Así mismo, el médico del estudio podría retirarle del estudio si en algún momento lo estima oportuno.

1. INTRODUCCIÓN

La ptosis palpebral es la caída del párpado superior. Surge, generalmente por una alteración de la función del músculo elevador del párpado debido a causas degenerativas o congénitas.

Una de las complicaciones descritas tras la inyección intravítrea es la ptosis palpebral, la cual suele ser transitoria. Mediante la toma de medidas de la altura del párpado superior con respecto al centro pupilar podemos graduar la ptosis según su gravedad. De este modo podremos evaluar la magnitud de esta caída y si es reversible.

En el presente estudio se incluirán pacientes a los que como usted se les deba realizar una inyección intravítrea, según lo pautado por su oftalmólogo.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo principal del estudio es determinar si la inyección intravítrea que usted tiene pautada por práctica clínica produce caída de párpado o ptosis palpebral, así como, evaluar los factores que la producen y valorar si esta caída palpebral es permanente o reversible. En este estudio no se trata de probar la eficacia de ningún medicamento ni se experimenta con ninguna nueva técnica quirúrgica.

3. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Si usted decide participar en el estudio, se le realizarán **fotografías de sus ojos** (sin que se le pueda identificar en ellas) **en cada visita a la Unidad de retina**, de forma previa al tratamiento que le realizan durante las mismas (**antes de los pinchazos que le deban realizar en su ojo**).

Iniciales del Paciente _____ Fecha _____

Página 4 de 8

Versión 1, noviembre 2020 ESTUDIO Nº CEI: PI270-20

. Las fotografías son un método no invasivo, indoloro e inocuo, y serán utilizadas después para poder medir la forma palpebral mediante un programa informático.

4. DURACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN DEL SUJETO

El estudio tendrá una duración de 6 meses desde su primera inyección intravítrea.

5. RIESGOS Y MOLESTIAS RAZONABLEMENTE PREVISIBLES PARA EL PARTICIPANTE

Los pacientes del presente estudio no sufrirán ningún tipo de riesgo o molestia durante la toma de fotografías. Si usted tiene alguna pregunta o preocupación sobre estos aspectos, por favor consulte a su médico oftalmólogo.

6. CONFIDENCIALIDAD

Puede publicarse un informe de los resultados de este estudio en congresos o publicaciones científicas, pero su nombre no aparecerá en estos documentos. De acuerdo a la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, su confidencialidad será debidamente respetada. Su identidad solo podría ser conocida por el equipo investigador, o por las autoridades sanitarias gubernamentales como la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) o a los Comités Éticos Independientes, en caso de que necesiten inspeccionar sus archivos médicos. Se tomarán las medidas oportunas para mantener la confidencialidad de los archivos médicos y de la información personal.

7. COMPENSACIÓN

Usted no recibirá ninguna compensación económica por participar en este estudio.

8. PERSONA DE CONTACTO

Se le anima a que consulte con su medico del estudio cualquier duda sobre este estudio o este formulario de consentimiento, y debe recibir respuestas satisfactorias a todas sus preguntas. Para cualquier duda o información relativa al estudio, puede ponerse en contacto con: Dra. Irene Bermúdez Castellanos. Dirección: Hospital Río Hortega, calle Dulzaina 2, 47002 Valladolid; Número de Teléfono: 983420400 ext. 84431.

Miembros del Equipo Investigador:

Dra Irene Bermúdez Castellanos, Dra Alicia Galindo Ferreiro, Dra Victoria Marqués Fernández, Dra. Hortensia Sanchez Tocino, Dr Javier Montero Moreno, Dra. María García Zamora, Dra. María Rosa Sanabria Ruiz, Dr. Saúl Villoría Díaz, Dra. Lourdes Pacheco Rodríguez, Dr. Pablo Soler Bartrina

Iniciales del Paciente _____ Fecha _____

Méjico 2020

Versión 1, noviembre 2020 ESTUDIO N° CEI: PI270-20

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio: Malposiciones palpebrales tras inyección intravítrea de anti VEGF y corticoides.

Investigador principal: Dra. Irene Bermúdez Castellanos. Dirección: Hospital Río Hortega, calle Dulzaina 2, 47002 Valladolid; Número de Teléfono: 983420400 ext. 84431.

Al firmar abajo, yo declaro que:

- 1) He leído, o me han leído, y entiendo completamente el contenido del formulario de información adjunto, Versión 1.0 de 9 de noviembre 2020.
- 2) He tenido la oportunidad de preguntar y obtener respuestas satisfactorias a cada una de mis preguntas
- 3) Acepto de forma voluntaria participar en este estudio de investigación y sé que puedo retirarme en cualquier momento.
- 4) El investigador/a me ha explicado la información para el paciente y el formulario de consentimiento y comprendo lo que implica la investigación.
- 5) He comprendido que el Comité Ético Independiente o los representantes de las autoridades regulatorias pueden examinar mis registros médicos donde aparece mi nombre para verificar la exactitud de la información obtenida, y entiendo que estas personas tendrán el deber de manejar esta información con confidencialidad utilizándola solamente con un objetivo legítimo para la salud pública.
- 6) Se me entregará una copia firmada y fechada de este documento.

Nombre del Paciente o del Representante legal

Firma _____
(Debe ser firmado y fechado por el paciente o representante legal)

Fecha _____

Nombre del Investigador que proporciona la información

Firma _____
(Debe ser firmado y fechado por la persona que proporciona la información)

Fecha _____

Iniciales del Paciente _____ Fecha _____

México, D.F.