



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

SEGURIDAD DEL USO DE AFLIBERCEPT EN CIRUGÍA DE
RESECCIÓN DE PTERIGIÓN CON AUTOINJERTO DE
CONJUNTIVA. UN ESTUDIO PILOTO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

P R E S E N T A :
DR. JUAN JOSÉ ARCE FRANCÉS

TUTOR:
DR. JUAN PABLO PACELLI FERNANDO OLIVARES DE EMPARAN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis papás, Juan José y Esther, a mis hermanas, Teté y Fati, y a todos nuestros compañeritos de cuatro patas, por acompañarme en todo momento y de forma incondicional.

ÍNDICE

1. Datos generales.....	3
2. Marco teórico	5
3. Diseño del estudio	12
4. Metodología.....	13
5. Organización	19
6. Resultados	22
7. Discusión.....	25
8. Conclusiones	27
9. Referencias bibliográficas	29
10. Anexos	31

1. Datos generales

1.1. Título

Seguridad del uso de aflibercept en cirugía de resección de pterigión con autoinjerto de conjuntiva. Un estudio piloto.

1.2. Área de estudio

Pterigión, tratamiento y terapias adyuvantes.

1.3. Fecha probable de inicio y de terminación del estudio

Inicio febrero 2022, terminación agosto 2023.

1.4. Autor principal

Dr. Juan José Arce Francés

1.5. Adscrito o Jefe de Servicio Responsable del Protocolo

Dr. Juan Pablo Olivares de Emparan.

1.6. Departamentos participantes

Segmento anterior.

1.7. Instituciones participantes.

APEC.

2. Marco teórico

2.1. Síntesis del proyecto

Este proyecto es el primero en investigar la seguridad de la aplicación subconjuntival de aflibercept en la cirugía de pterigión con autoinjerto de conjuntiva. Sentará las bases para los siguientes estudios que ayudarán a establecer al aflibercept como una terapia adyuvante segura y eficaz.

2.2. Antecedentes.

El pterigión es una degeneración elastótica del tejido conjuntival con crecimiento anómalo sobre la córnea y que tiene consecuencias sintomatológicas importantes en la superficie ocular, cambios refractivos, y alteraciones en la cosmesis. El tratamiento de elección en la actualidad es la resección con autoinjerto de conjuntiva; sin embargo, hay otras técnicas descritas, como son la esclera desnuda (prácticamente en desuso), el cierre primario de conjuntiva o el uso de membrana amniótica para cubrir el defecto residual (1). La resección con autoinjerto conjuntival puede realizarse sola o en combinación con terapias adyuvantes para disminuir las recidivas.

Las terapias adyuvantes tienen como objetivo disminuir la tasa de recurrencia; siendo esta la principal complicación de la cirugía (2). Dentro de las terapias adyuvantes están la aplicación pre, trans o postquirúrgica de agentes como mitomicina C, 5-fluorouracilo, radioterapia y agentes antiangiogénicos (3), o anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF por sus siglas en inglés), entre los cuales se encuentran: bevacizumab, ranibizumab, conbercept y, el objeto del presente estudio, aflibercept.

Los anti-VEGF han sido utilizados para tratar diversas enfermedades oftalmológicas, lo cual ha llevado a diversos grupos a evaluar su eficacia en el tratamiento del

pterigi3n (4). Sin embargo, el perfil de seguridad de los anti-VEGF no ha sido claramente establecido (5), por lo que es necesario estudiar el perfil de seguridad de estos medicamentos antes de poder establecerlos definitivamente como una terapia adyuvante.

Cl3sicamente, se ha descrito a la radiaci3n ultravioleta y la irritaci3n ocular cr3nica como los principales factores fisiopatol3gicos del pterigi3n, sin embargo, recientemente se ha descrito tambi3n al VEGF como un factor importante, y se han demostrado la presencia de niveles elevados del mismo en el tejido del pterigi3n (6). Estos hallazgos justifican la necesidad de evaluar nuevas terapias que mejoren el pron3stico y los resultados quir3rgicos.

El anti-VEGF m3s estudiado hasta la fecha es el bevacizumab, aunque tambi3n existen algunos estudios que eval3an la seguridad y la eficacia ranibizumab (4, 5, 6, 7, 8). Escasos estudios han reportado el uso de aflibercept como coadyuvante en la cirug3a de pterigi3n y ninguno ha establecido su seguridad. El aflibercept cuenta con varias ventajas que fueron estudiadas por Farah et al (9): afinidad hasta 10 veces mayor por el VEGF-A que otros medicamentos antiangiog3nicos comercialmente disponibles, as3 como una alta afinidad por el VEGF-B y el factor de crecimiento placentario. En general, se ha demostrado que el uso de antiangiog3nicos en cirug3a de pterigi3n causa disminuci3n de la hiperemia (5) y regi3n de la microvasculatura conjuntival (8); tambi3n se ha demostrado que su uso es seguro, ya que en un estudio realizado por Galor et al (6), se encontr3 que 3nicamente 1 de 10 pacientes que fueron operados de resecci3n de pterigi3n con autoinjerto de conjuntiva tuvo dehiscencia del autoinjerto, y el resto de los pacientes no presentaron efectos adversos.

En cirug3a de pterigi3n, el aflibercept se administra v3a subconjuntival. Seg3n un estudio llevado a cabo por Nirmal et al, una dosis de 2 mg/0.05 ml alcanza

concentraciones en el tejido conjuntival de hasta 3650.25 ng/g, encontrando concentraciones máximas a los 7 días de su administración, y su concentración comienza a declinar rumbo al día 21 (9), similar a lo que sucede en otros tejidos oculares. La concentración mínima necesaria para la inhibición completa del VEGF es de 31 ng/ml (10), por lo que la concentración alcanzada vía subconjuntival será suficiente para inhibir la acción de VEGF en el tejido del pterigión.

En un estudio comparativo de la actividad intravítrea anti-VEGF del aflibercept en dosis de 0.5 mg, 1.15 mg, 2 y 4 mg, llevado a cabo por Stewart y Rosenfeld (11), se encontró que la actividad biológica fue equiparable para la dosis de 0.5 mg al día 73, la dosis de 1.15 mg a los 79 días, la dosis de 2 mg a los 83 días y la dosis de 4 mg a los 87 días; sin embargo, dado que la dosis de 4 mg presenta un incremento en los efectos adversos potenciales, y que su incremento más bien marginal en la actividad de solo algunos días respecto a dosis menores, se prefiere utilizar menor cantidad del medicamento.

Un grupo ruso formado por Malhozen et al (12) estudió el uso de aflibercept combinado con distintas técnicas quirúrgicas para la resección del pterigión. Formaron tres grupos, en el grupo 1 incluyeron a 19 pacientes (19 ojos) los cuales se sometieron a resección de pterigión con técnica de esclera desnuda y la aplicación de 2 mg/0.05 ml de aflibercept subconjuntival encontrando 5 recaídas (26%); en el grupo 2 incluyeron a 21 pacientes (21 ojos) que se sometieron a resección de pterigión con autoinjerto de conjuntiva, sin ninguna terapia adyuvante encontrando 5 recaídas (24%); en el grupo 3 incluyeron 27 pacientes (29 ojos) a quienes les realizaron resección de pterigión con queratoplastia lamelar periférica de barrera y agregaron aflibercept 2 mg/0.05 ml subconjuntival encontrando 1 recaída (3%). Es importante destacar que en este estudio no se combinó la resección de pterigión con autoinjerto de conjuntiva y la terapia adyuvante con

aflibercept, por lo que no se cuenta con los resultados de esta técnica para compararlos con el estudio presente.

También existe un reporte de casos diseñado por Mansour (13), en el cual no se utilizó aflibercept, sino ziv-aflibercept, el cual contiene el mismo compuesto activo, pero con diferente concentración (aflibercept 40 mg/ml y ziv-aflibercept 25 mg/ml) y osmolaridad (aflibercept 300 mOsm/kg y ziv-aflibercept 1000 mOsm/kg) (6). Este estudio consistió en cuatro reportes de caso. Si bien en estos pacientes se observó una regresión de la vascularización del pterigión, es importante resaltar que no se les realizó ninguna técnica quirúrgica, es decir, el aflibercept subconjuntival se utilizó como una terapia primaria, y no como una terapia adyuvante. Nuevamente, esta técnica no permite comparar sus resultados con la técnica de resección con autoinjerto de conjuntiva y aflibercept como terapia adyuvante.

Los efectos adversos que se van a investigar son los siguientes:

- Disminución de la agudeza visual
- Cambios en la presión intraocular
- Presencia de hemorragia subconjuntival
- Inflamación intraocular
- Presencia de escleritis
- Desarrollo de infección
- Desepitelización corneal
- Presencia de isquemia
- Presencia de necrosis
- Hiperemia de la zona del pterigión

En resumen, la importancia principal del estudio radica en que es el primero en su tipo, tanto a nivel nacional como internacional, en evaluar la seguridad del uso de aflibercept subconjuntival en la cirugía de resección de pterigión con autoinjerto de

conjuntiva, sentando así las bases para futuros estudios que se centrarán en evaluar su eficacia, y de ser favorables los resultados se podría establecer al aflibercept como una terapia adyuvante efectiva y segura.

2.3. Justificación:

- El pterigión es una patología frecuente en nuestro medio
- Provoca alteraciones y sintomatología de la superficie ocular y cosméticas
- La mayoría de los ensayos clínicos han utilizado el bevacizumab como terapia anti-VEGF. Sin embargo, esta terapia no está aprobada para uso oftálmico por agencias regulatorias de distintos países, incluido México.
- La afinidad superior del aflibercept por el VEGF-A en comparación con otros antiangiogénicos supone mayor eficacia en el tratamiento adyuvante.
- Solo existen 2 estudios con aflibercept reportados en la literatura. Estos estudios no evaluaron los efectos adversos o complicaciones del uso de aflibercept
- El estudio es el primero en su tipo al valorar la terapia combinada de resección con autoinjerto y el uso de aflibercept como terapia adyuvante.

2.4. Planteamiento del problema:

¿Es seguro el uso de aflibercept en la cirugía de resección de pterigión con autoinjerto de conjuntiva?

2.5. Objetivos e hipótesis

2.5.1. Objetivos.

2.5.1.1. Objetivos Generales:

Evaluar la seguridad y tolerabilidad del uso de aflibercept en la cirugía de resección de pterigión con autoinjerto de conjuntiva.

Definición operativa de seguridad: estado en el cual los peligros y las condiciones que pueden provocar daños de tipo físico, psicológico o

material son controlados para preservar la salud y el bienestar de los individuos (16).

2.5.1.2. Objetivos Específicos:

- Reportar la incidencia y severidad de efectos adversos sistémicos
- Reportar la incidencia y severidad de los efectos adversos locales

Los efectos adversos que se van a investigar son los siguientes:

- Disminución de la agudeza visual
- Cambios en la presión intraocular
- Presencia de hemorragia subconjuntival
- Inflamación intraocular
- Presencia de escleritis
- Desarrollo de infección
- Desepitelización corneal
- Presencia de isquemia
- Presencia de necrosis
- Hiperemia de la zona del pterigión
- Medir el grosor del pterigión antes y 3 semanas posteriores a la aplicación subconjuntival de aflibercept, mediante OCT de segmento anterior.
- Evaluar la intensidad de la hiperemia según la escala de Tseng
- Reportar las complicaciones de la cirugía

2.5.2. Hipótesis.

2.5.2.1. Hipótesis general

El uso de aflibercept en la cirugía de resección de pterigión con autoinjerto de conjuntiva es seguro.

2.5.2.2. Hipótesis específicas.

- No existirán efectos adversos sistémicos con el uso subconjuntival de aflibercept.
- No existirán efectos adversos locales que limiten el uso de aflibercept como terapia adyuvante en la cirugía de pterigión.
- El grosor del pterigión 3 semanas después de la aplicación subconjuntival será menor comparado con el grosor pre-aplicación.
- La intensidad de la hiperemia según la escala de Tseng será menor al grado 2.
- No existirá diferencia en las complicaciones quirúrgicas respecto a lo reportado en la literatura.

3. Diseño del estudio.

3.1. De acuerdo con el momento en que se capta la información.

Prospectivo.

3.2. De acuerdo con el número de veces en que se mide o determina la variable de interés principal.

Longitudinal.

3.3. De acuerdo con la interferencia del investigador en el fenómeno que se analiza.

- Experimental

3.4. De acuerdo con el análisis de la(s) población(es) de estudio.

- Comparativo.

3.5. Tipo de Estudio.

Prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo. Ensayo clínico controlado fase I

4. Metodología

4.1. Lugar y duración.

Se realizará en el Hospital de la Ceguera “Dr. Luis Sánchez Bulnes” de la Asociación para Evitar la Ceguera en México.

4.2. Población.

4.2.1. Unidad de observación.

Se evaluarán parámetros en el ojo operado: hiperemia según la escala de Tseng, presencia de hemorragias subconjuntivales, infección, escleritis, erosiones epiteliales corneales, así como el dolor pre, post aplicación y postoperatorio reportado por el paciente según escala visual análoga

4.2.2. Universo.

Pacientes del servicio de segmento anterior con pterigión primario grado 2 o mayor.

4.2.3. Método de muestreo.

Se realizará un muestreo por conveniencia.

4.2.4. Obtención de la población.

Para la obtención de la población se contará con la ayuda de la Dra. Alejandra Zapata Cuevas, Dr. Óscar Eugenio García Díaz y Dra. Fernanda Zamora Cortina, así como del Dr. Juan José Arce, quienes captarán a los pacientes que pueden ser incluidos en el estudio.

4.3. Criterios de inclusión.

Pacientes de entre 30-80 años, con pterigión primario grado 2 o mayor, que sean capaces de otorgar consentimiento informado.

4.4. Criterios de exclusión.

Pacientes con pterigión recidivante, patologías de superficie ocular diferentes al pterigión, patología corneal, uveítis, glaucoma o enfermedades vitreoretinianas, pacientes embarazadas o buscando embarazo o en período de lactancia. Pacientes con enfermedad cardiovascular conocida.

4.5. Variables en estudio.

4.5.1. Variable(s) principal(es) de desenlace.

Seguridad de la aplicación del medicamento.

4.5.2. Variables Dependientes o de efecto.

Seguridad de la aplicación del medicamento.

Nombre de la variable	Independiente o Dependiente	Tipo de variable: Nominal /ordinal/ dimensional	Unidad de medición	Instrumento de Medición	Momento de la medición
Seguridad del uso del medicamento	Dependiente	Nominal	Seguro o no seguro	Biomicroscopía	Visitas posquirúrgicas
Presencia de hemorragia subconjuntival	Dependiente	Nominal	Presencia o ausencia	Biomicroscopía	Visitas posquirúrgicas
Escleritis	Dependiente	Nominal	Presencia o ausencia	Biomicroscopía, exploración clínica	Visitas posquirúrgicas
Infección	Dependiente	Nominal	Presencia o ausencia	Biomicroscopía, exploración clínica	Visitas posquirúrgicas
Desepitelización corneal	Dependiente	Nominal	Presencia o ausencia	Biomicroscopía con tinción con fluoresceína	Visitas posquirúrgicas

Dolor	Dependiente	Ordinal	Escala visual análoga del dolor (Anexo IV)	Interrogatorio del paciente	Visitas posquirúrgicas
Hiperemia de la zona del pterigión	Dependiente	Ordinal	Escala de Tseng (Anexo V)	Biomicroscopía	Visitas posquirúrgicas
Grosor del pterigión	Dependiente	Ordinal continua	Micras	OCT de segmento anterior	Una antes después de aplicar el medicamento, una después, y otra después de la cirugía
Grado inicial del pterigión	Independiente	Ordinal	Escala de clasificación del pterigión (Anexo VI)	Biomicroscopía	Primera visita prequirúrgica
Edad	Independiente	Cuantitativa discreta	Años cumplidos	Interrogatorio del paciente	Primera visita prequirúrgica
Sexo	Independiente	Nominal	Hombre o mujer	Interrogatorio del paciente	Primera visita prequirúrgica
Agudeza visual	Independiente	Cuantitativa	logMAR	Cartilla de Snellen	Primera visita y visitas postquirúrgicas
Presión intraocular	Independiente	Cuantitativa	mmHg	Tonómetro de Goldmann	Primera visita y visitas postquirúrgicas

Inflamación intraocular	Independiente	Cualitativa	Standardized Uveitis Nomenclature	Standardized Uveitis Nomenclature	A partir de la inyección de aflibercept y visitas postoperatorias
Complicaciones postoperatorias	Independiente	Cualitativa	Dicotómica	Evaluación fotográfica	Visitas postoperatorias

4.6. Tamaño de la muestra.

La muestra será de 10 pacientes

- a) La variable principal de desenlace se resume en porcentaje.
- b) El objetivo del estudio es demostrar la seguridad del uso de aflibercept en cirugía de pterigión, definiendo seguridad como un estado en el cual los peligros y las condiciones que pueden provocar daños de tipo físico, psicológico o material son controlados para preservar la salud y el bienestar de los individuos (16).

4.7. Descripción de la maniobra(s) principal(es).

- Reclutamiento en consulta externa
- Se realizará evaluación oftalmológica completa, fotografías de segmento anterior y OCT de segmento anterior.
- Aplicación subconjuntival de aflibercept.
- Valoración de la seguridad mediante cuestionarios validados (escala visual análoga), fotografías de segmento anterior que serán valoradas por investigadores enmascarados y mediante evaluación con escala de Tang para la hiperemia conjuntival.
- Cirugía de pterigión de resección con autoinjerto conjuntival por un mismo cirujano.

4.8. Método.

- Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión serán invitados a participar en el estudio.
- Tras otorgar consentimiento informado serán citados en consulta externa para realizar cuestionario demográfico, evaluación oftalmológica completa, incluyendo fotografías de segmento anterior y OCT.
- Tres semanas previas a su cirugía se realizará aplicación en lámpara de hendidura de una dosis de 2 mg/0.05 ml de aflibercept subconjuntival.
- A los 7 días de la inyección se citarán para recolección de datos de efectos adversos sistémicos mediante interrogatorio y locales mediante toma de fotografías que serán evaluadas posteriormente por dos investigadores independientes enmascarados y OCT de segmento anterior.
- A los 21 días de la inyección se citarán para recolección de datos de efectos adversos sistémicos mediante interrogatorio y locales mediante toma de fotografías que serán evaluadas posteriormente por dos investigadores independientes enmascarados y OCT de segmento anterior. Ese día se realizará la cirugía por un solo cirujano (JPO).
- Se dejará tratamiento con gotas de hialuronato de sodio sin conservadores cada dos horas por dos semanas, y con gotas de tobramicina/dexametasona, iniciando cada cuatro horas y con una reducción de la dosis semanal (posteriormente cada seis horas, luego cada ocho horas, luego cada 12 horas y finalizando cada 24 horas, en total 5 semanas).
- Se citarán a los pacientes en los días postoperatorios 1, 7, 15 y 28 para toma de fotografías y evaluación oftalmológica.
- Se dará por terminada la participación del paciente en el protocolo.

4.9. Recolección y análisis de datos.

Los datos serán registrados en la historia clínica y en una hoja de recolección de datos impresa. Los datos serán trasladados a Excel

4.10. Métodos estandarizados.

Cirugía de resección de pterigión con autoinjerto de conjuntiva por un mismo cirujano.

El cirujano encargado de realizar las cirugías será el Dr. Juan Pablo Olivares de Emparan, quien cuenta con la especialidad en Oftalmología y alta especialidad en Segmento Anterior.

4.11. Plan de análisis.

Se realizará análisis descriptivo de las variables y prueba de T pareada para la diferencia de medias en el grosor del pterigión.

4.12. Aspectos éticos

El protocolo se apegará a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y de las buenas prácticas clínicas para la investigación. Serán reportados los efectos adversos según buenas prácticas clínicas y se calcularán los porcentajes de incidencia de los mismos usando un diccionario de términos médicos o términos estandarizados. Se agruparán los eventos adversos por cada sistema del cuerpo y para cada término preferido del evento adverso por separado para cada tratamiento.

Para la elaboración del protocolo, será indispensable contar con el consentimiento informado y la hoja de información del estudio que será entregada a cada paciente.

Contará con nombre y firma de quien solicita el consentimiento, del paciente y de dos testigos.

Se explicará extensamente al paciente en qué consiste y los objetivos del estudio, y se le dará por escrito una copia del consentimiento para que pueda consultarla durante todo el estudio.

Toda la información será resguardada de manera confidencial y segura por los investigadores, no habrá forma de identificar a los sujetos del estudio ni se mencionará nombre alguno durante el análisis y divulgación de datos.

5. Organización

5.1. Recursos y financiamiento del estudio

El estudio estará financiado por la Asociación Para Evitar la Ceguera, a excepción de la cirugía y los medicamentos del postoperatorio, los cuales los cubrirá el paciente.

Se anexa hoja de costos

5.1.1. Recursos humanos.

- Investigadores
- Personal de enfermería en quirófano
- Anestesiólogos
- Médico Pasante del Servicio Social de córnea para tomar fotografías

5.1.2. Recursos Materiales.

- Equipo quirúrgico y material estándar para cirugía de pterigión (instrumental reesterilizable, consumibles y desechables como de costumbre)
- Aflibercept (viales)

5.2. Recursos del Hospital

- OCT de segmento anterior
- Equipo de consulta externa
- Lámpara de hendidura con cámara de segmento anterior

5.3. Cronograma de actividades.

Período	Escrutinio inicial Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita final	Visitas no programadas
Días	0	7	21	22	29	36	49	
Consentimiento informado	X							
Criterios inclusión/exclusión	X							

Historia clínica completa	X							
Exploración física oftalmológica	X	X	X	X	X	X	X	X
MANIOBRA Y DESENLACE								
Aplicación de aflibercept	X							
Cirugía			X					
Agudeza visual	X	X	X	X	X	X	X	X
Agudeza visual mejor corregida	X	X	X	X	X	X	X	X
Presión intraocular	X	X	X	X	X	X	X	X
Hemorragia subconjuntival	X	X	X	X	X	X	X	X
Inflamación intraocular	X	X	X	X	X	X	X	X
Escleritis	X	X	X	X	X	X	X	X
Infección	X	X	X	X	X	X	X	X
Desepitelización corneal	X	X	X	X	X	X	X	X
Isquemia	X	X	X	X	X	X	X	X
Necrosis	X	X	X	X	X	X	X	X
Dolor	X	X	X	X	X	X	X	X
Hiperemia	X	X	X					
Complicaciones de la cirugía				X	X	X	X	X
OCT segmento anterior	X	X	X					
Fotografías en lámpara de hendidura	X	X	X	X	X	X	X	X
Insumos de cirugía			X					
SEGURIDAD								
Efectos adversos	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación clínica	X	X	X	X	X	X	X	X

6. Resultados

Los resultados del presente estudio se analizaron usando el sistema Microsoft Excel para Mac OS versión 16.75.2, 2023. Para el análisis de los datos, se obtuvo el valor de p mediante la prueba t de Student comparando los valores iniciales y finales (a las 4 semanas de la cirugía) de agudeza visual, capacidad visual, y presión intraocular, así como la comparación del grosor del pterigión en las visitas número 1, 2 y 3.

Se estudiaron 10 ojos de 10 pacientes operados de resección de pterigión con autoinjerto de conjuntiva, los cuales recibieron una dosis de aflibercept subconjuntival 3 semanas previo a la cirugía. El 60% de los ojos operados fueron ojos derechos y el 40% ojos izquierdos, de los cuales el 100% fueron pterigiones grado 2, y 60% de los pacientes fueron mujeres (Tabla 1). La media de la edad de los pacientes fue de 47.4 años (desviación estándar (DE) ± 15.27).

Se encontró que la agudeza visual inicial media, medida en logMAR, fue de 0.36 (DE ± 0.26), y la agudeza visual final media fue de 0.33 (DE ± 0.25); para esta variable, el valor de p fue de 0.7516. También se observó que la capacidad visual inicial media fue de 0.15 (DE ± 0.21) y la capacidad visual final media fue de 0.13 (DE ± 0.18); en este caso el valor de p fue de 0.4575.

Asimismo, se vio que el 80% de los pacientes tuvieron una disminución en grado de hiperemia del pterigión, del restante 20% (2 pacientes), uno no tuvo disminución del grado de hiperemia y el otro paciente desde el inicio se presentó con un grado 1 de hiperemia, por lo que no podía reducirse aún más (Tabla 1).

En cuando a las complicaciones, el 100% de los pacientes presentaron hiposfagma o hemorragia subconjuntival posterior a la inyección subconjuntival de aflibercept, lo cual era esperado dada la naturaleza del procedimiento. También se encontró que 20% de la muestra (2 pacientes) tuvieron desplazamiento del autoinjerto, 1 paciente desarrolló tanto dehiscencia de suturas como un dellen corneal, 1 paciente se manifestó con hipertensión ocular y 1 paciente presentó dolor posterior a la inyección (si bien el resto de los pacientes refirieron ardor al momento de la aplicación, no manifestaron dolor dando una calificación en EVA de 0/10).

Adicionalmente, la presión intraocular inicial media fue de 14.6 mmHg (DE ± 1.65), y la media final fue de 16 mmHg (DE ± 0.94) (Tabla 2). El valor de p para esta variable fue de 0.0885.

Finalmente, también se encontró que el grosor inicial medio de los pterigiones fue de 524.8 μm (DE ± 124.11). En la segunda visita, la cual fue una semana posterior a la inyección subconjuntival de aflibercept, el grosor medio fue de 406.3 μm (DE ± 107.66), encontrando un valor de p entre la visita inicial y la visita 2 de 0.0057. El grosor medio en la tercera visita, la cual fue el mismo día de la cirugía de resección de pterigión con autoinjerto de conjuntiva, y tres semanas después de la inyección del medicamento, fue de 486.4 μm (DE ± 111.76).

(Tabla 3), con un valor de p de 0.0459. Por último, comparando el grosor de la visita inicial con el de la visita 3, el valor de p fue de 0.4272.

Paciente	Ojo	Grado inicial	Sexo	Edad	AV basal (logMAR)	AV final (4 semanas) (logMAR)	CV basal (logMAR)	CV final (4 semanas) (logMAR)	Hiperemia basal	Hiperemia visita 3	Efectos adversos
1	OS	2	F	77	0.5	0.7	0.4	0.4	2	1	Hipofagmia, desplazamiento del autoinjerto
2	OS	2	M	52	0.5	0	0	0	2	2	Hipofagmia, desplazamiento del autoinjerto
3	OD	2	F	33	0.2	0	0	0	1	1	Hipofagmia
4	OD	2	F	49	0.4	0.2	0	0	2	1	Hipofagmia
5	OD	2	M	34	0.6	0.4	0.3	0.1	1	1	Hipofagmia
6	OD	2	F	43	0	0.3	0	0	3	1	Hipofagmia, dehiscencia de suturas, dellen corneal
7	OD	2	F	38	0.4	0.3	0.1	0.1	3	2	Hipofagmia, hipertensión ocular
8	OS	2	F	47	0.2	0.2	0.1	0	3	1	Hipofagmia
9	OD	2	M	32	0	0.5	0	0.2	2	1	Hipofagmia
10	OS	2	M	69	0.8	0.7	0.6	0.5	2	1	Hipofagmia, dolor

Tabla 1. Características demográficas, agudeza visual, capacidad visual, hiperemia y complicaciones.

Paciente	PIO basal (mmHg)	PIO final (4 semanas) (mmHg)
1	17	16
2	12	17
3	14	16
4	16	16
5	14	17
6	13	17
7	14	16
8	15	14
9	14	16
10	17	15

Tabla 2. Presión intraocular.

Paciente	Grosor inicial (μm)	Grosor visita 2 (μm)	Grosor visita 3 (μm)
1	726	401	436
2	434	404	410
3	648	428	415
4	667	654	578
5	378	283	286
6	378	316	627
7	467	414	510
8	589	424	448
9	478	280	499
10	483	459	655

Tabla 3. Grosor del pterigión.

7. Discusión

Para el análisis de los resultados, se tomó en cuenta un nivel de significancia (alfa) de p como <0.05 .

A partir de los datos presentados, para comparar la agudeza visual inicial y final, se obtuvo un valor de p de 0.7516 y para la capacidad visual un valor de p de 0.4575, por e valor de p , se puede concluir que estos resultados no fueron estadísticamente significativos, con lo cual se puede decir que no hubo un cambio importante ni en la agudeza ni en la capacidad visuales finales ni por la inyección de aflibercept, ni por la cirugía de resección).

Asimismo, se puede concluir que en los pacientes con pterigiones con hiperemia grado 2 o mayor en la escala de Tseng, logró una reducción en la misma de al menos 1 punto en la misma escala.

Se vio también que la totalidad de los pacientes presentaron hiposfagma al momento de la inyección, la cual era esperada dado la naturaleza del procedimiento (inyección subconjuntival), por lo que este hallazgo era algo esperado.

Dejando de fuera el hiposfagma, 5 pacientes (50% de la muestra) presentó alguna complicación durante su seguimiento. 2 pacientes, los pacientes 1 y 2, presentaron un desplazamiento del autoinjerto en la segunda visita postquirúrgica (1 semana posterior al procedimiento), sin embargo, en la tercera visita postquirúrgica (2 semanas del procedimiento), en ambos pacientes ya se había recubierto de conjuntiva el área de esclera desnuda, y ninguno presento recidivas por lo menos al mes del seguimiento.

Otro paciente, el paciente 6, presentó dehiscencia de una de las suturas con posterior dellen corneal. Analizando el caso de este paciente, si bien la dehiscencia de la sutura podría estar relacionada con la inyección del medicamento, el dellen corneal es más bien una consecuencia de esta complicación, no parece ser una consecuencia directa de la aplicación del medicamento, no se encontró literatura que reportara el dellen corneal como consecuencia de la inyección subconjuntival de antiangiogénicos.

El paciente 7 fue un masculino que presentó hipertensión ocular posterior a la cirugía, a la semana del procedimiento; sin embargo, es muy probable que esta haya sido una complicación del tratamiento debido a una hipertensión ocular secundaria a esteroides. Este paciente fue tratado con gotas de timolol cada 12 horas mientras duró el tratamiento con esteroides, y al suspender ambas gotas, la presión intraocular regresó a sus valores normales.

Adicionalmente, si bien el resto de los pacientes manifestó cierto ardor, más no dolor, al momento de la aplicación del medicamento, el paciente 10 sí presentó dolor con la inyección. El dolor cedió por sí mismo, sin necesidad de maniobras o medicamentos adicionales, al cabo de unos minutos, y se piensa que no tuvo consecuencias en la evolución del paciente.

Al comparar la media de las presiones intraoculares iniciales y finales, se encontró un valor de p de 0.0885, el cual no fue estadísticamente significativo, por lo cual se puede concluir que el uso de aflibercept subconjuntival no tuvo efecto sobre la presión intraocular. Cabe mencionar el caso del paciente 7, quien presentó un episodio de hipertensión intraocular probablemente secundaria a esteroides, la cual remitió con el uso de timolol tópico cada 12 horas, y no volvió a presentar hipertensión después de suspender el tratamiento con dexametasona.

Por último, hablando del grosor de los pterigiones, se comportó de manera bastante peculiar; de la visita inicial a la visita 2, se observó una disminución del grosor medio de los pterigiones (524.8 μm vs. 406.3 μm), con una p de 0.0057, el cual sí fue estadísticamente significativo. Por otra parte, al comparar los grosores de la visita 2 contra los de la visita 3 (la última visita prequirúrgica y, por lo tanto, la última en la que se podía medir el grosor del pterigión) se encontró un aumento en el mismo (406.3 μm vs. 486.4 μm), con un valor de p de 0.0459, siendo este aumento también estadísticamente significativo. Sin embargo, al comparar el grosor de la visita inicial contra el de la visita 3 (524.8 μm vs. 486.4 μm), se obtuvo una p de 0.4272, la cual no fue estadísticamente significativa.

Con estos resultados, se puede concluir que el efecto de la inyección subconjuntival de aflibercept sobre el grosor es temporal, mientras el medicamento se encuentre en concentraciones suficientes en la conjuntiva, ya que a la semana de su aplicación se encontró una disminución significativa en el mismo, coincidiendo con el pico de concentración tisular del medicamento; sin embargo, a las 3 semanas, que es cuando la concentración del medicamento comienza a disminuir (9), se observa que el pterigión nuevamente aumenta de grosor.

8. Conclusiones

A partir de los resultados analizados, se confirma como cierta la hipótesis general, ya que se puede concluir que el uso de aflibercept en la cirugía de resección de pterigión con autoinjerto de conjuntiva es seguro. Vale la pena comentar que el 50% de los pacientes presentaron alguna complicación, esta fue resuelta y no afectó el resultado final de la cirugía en el primer mes de la misma.

También es cierta la hipótesis específica de que existirían efectos adversos sistémicos con el uso subconjuntival de aflibercept, ya que no se presentaron en ninguno de los pacientes, aunque la selección de la muestra fue cuidadosa, excluyendo a todos los pacientes con patologías cardiovasculares graves.

En cuanto a la hipótesis que dictaba que no existirían efectos adversos locales que limiten el uso del medicamento en la cirugía de pterigión, y dado que el 50% de los pacientes tuvo alguna complicación, hay distintos factores que pudieron ser la causa de la complicación, más que del propio medicamento. Por ejemplo, el desplazamiento del injerto (pacientes 1 y 2) y la dehiscencia de las suturas (paciente 6), pudo ser consecuencia de un factor mecánico si en algún momento los pacientes se frotaron el ojo inadvertidamente; a su vez, el dellen corneal de la paciente 6 fue provocado por la dehiscencia de la sutura que estaba alojada al lado de la córnea: el paciente 7 presentó hipertensión ocular, pero esta fue secundaria a esteroides, no al aflibercept, y remitió al suspender el tratamiento con esteroides; por último, el paciente 10 presentó dolor muy leve (2/10 en EVA del dolor). En general, a partir de este estudio se puede concluir que si bien existen efectos adversos probablemente relacionados con la administración del medicamento, estos no ponen en riesgo desenlace final de la cirugía.

La hipótesis que decía que el grosor de pterigión a las 3 semanas del medicamento iba a ser menor fue falsa, ya que, si bien se vio que inicialmente en la primera semana el pterigión efectivamente reducía su grosor, se encontró que a las 3 semanas de la administración (cuando comienza a bajar su concentración en conjuntiva) este volvía a aumentar de grosor. En el 60% de los pacientes, este grosor fue menor que el inicial, pero con un valor estadísticamente no significativo, y el otro 40% de los pacientes incluso aumentó el grosor a las tres semanas.

En cuanto a la intensidad de la hiperemia según la escala de Tseng, se encontró que todos los pacientes con hiperemia grado 2 o mayor, mejoraron el nivel de hiperemia de 1-2 puntos, a excepción del paciente 5 quien desde un inicio se presentó con hiperemia grado 1, la cual no desapareció.

Respecto a las complicaciones quirúrgicas, la tasa fue del 0%, por lo que no se esperaba una diferencia muy significativa respecto a lo reportado.

Evaluar la seguridad y tolerabilidad del uso de aflibercept en la cirugía de resección de pterigión con autoinjerto de conjuntiva.

A partir de este estudio, se puede concluir que el uso subconjuntival de aflibercept es seguro, con pocas complicaciones muy similares reportadas a la técnica clásica, las cuales no afectan el resultado final de la cirugía. Demostrando la seguridad de este medicamento, se puede pensar en realizar protocolos posteriores con un mayor número de pacientes y grupos control, ya que esto servirá como base para investigar más sobre la utilidad del aflibercept subconjuntival, en el cual además de la seguridad se investigará la eficacia, sobre todo para evitar recidivas.

9. Referencias Bibliográficas

1. American Academy of Ophthalmology. (2020). 2020-agosto Basic and Clinical Science Course, Section 08: External Disease and Cornea Print. Amer Academy of Ophthalmology.
2. Chu, W. K., Choi, H. L., Bhat, A. K., & Jhanji, V. (2020). Pterygium: new insights. *Eye*, 34(6), 1047–1050. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0786-3>
3. Hacıoğlu, D., & Erdöl, H. (2016). Developments and current approaches in the treatment of pterygium. *International Ophthalmology*, 37(4), 1073–1081. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0358-5>
4. Rose, L., Byrd, J. M., & Qaseem, Y. (2017). Subtenon Injections of Ranibizumab Arrest Growth in Early Recurrent Pterygium. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, 43(6), 399–405. <https://doi.org/10.1097/icl.0000000000000292>
5. Galor, Hurmeric, Vaddavalli, Perez, San Roman, & Yoo. (2013). Single and multiple injections of subconjunctival ranibizumab for early, recurrent pterygium. *Clinical Ophthalmology*, 467. <https://doi.org/10.2147/opth.s40400>
6. Galor, A., Yoo, S. H., Piccoli, F. V., Schmitt, A. J., Chang, V., & Perez, V. L. (2010). Phase I Study of Subconjunctival Ranibizumab in Patients With Primary Pterygium Undergoing Pterygium Surgery. *American Journal of Ophthalmology*, 149(6), 926–931.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.01.015>
7. Mandalos, A., Tsakpinis, D., Karayannopoulou, G., Tsinopoulos, I., Karkavelas, G., Chalvatzis, N., & Dimitrakos, S. (2010). The Effect of Subconjunctival Ranibizumab on Primary Pterygium: A Pilot Study. *Cornea*, 29(12), 1373–1379. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e3181d927b9>
8. Mansour, A. M. (2009). Treatment of inflamed pterygia or residual pterygial bed. *British Journal of Ophthalmology*, 93(7), 864–865. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.155291>
9. Farah, J. D. L. (2018, 24 octubre). Evaluation of aflibercept and ziv-aflibercept binding affinity to vascular endothelial growth factor, stability and sterility after compounding. *International Journal of Retina and Vitreous*. <https://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-018-0143-x>
10. Klettner, A., Recber, M., & Roider, J. (2014). Comparison of the efficacy of aflibercept, ranibizumab, and bevacizumab in an RPE/choroid organ culture. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 252(10), 1593–1598. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2719-y>
11. Stewart, M. W., & Rosenfeld, P. J. (2008). Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *British Journal of Ophthalmology*, 92(5), 667–668. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.134874>

12. Malozhen, S., Trufanov, S., & Krakhmaleva, D. (2020). Antiangiogenic therapy in the surgical treatment of pterygium. *Vestnik oftal'mologii*, 136(5), 177. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052177>
13. Mansour, A. M. (2017). Regression of Inflamed Pterygia by Frequent High-Dose Intralesional Ziv-Aflibercept. *Cornea*, 36(8), 1002–1005. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000001251>
14. Teng, C. C., Patel, N. N., & Jacobson, L. (2009). Effect of Subconjunctival Bevacizumab on Primary Pterygium. *Cornea*, 28(4), 468–470. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e31818d382d>
15. Wanzeler, A. C. V., Barbosa, I. A. F., Duarte, B., Borges, D., Barbosa, E. B., Kamiji, D., Huarachi, D. R. G., Melo, M. B. D., & Alves, M. (2019). Mechanisms and biomarker candidates in pterygium development. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 82(6). <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20190103>
16. Definición del concepto de seguridad. (2021). INSPQ. <https://www.inspq.qc.ca/es/centro-collaborador-oms-de-quebec-para-la-promocion-de-la-seguridad-y-prevencion-de-traumatismos/definicion-del-concepto-de-seguridad>

10. Anexos

Anexo I: Revisión de Medline

Palabras clave	Años de búsqueda
((subconjunctival) AND (aflibercept)) AND (choroidal)	2005-2021
(pterygium) AND (antiangiogenic efficacy)	2005-2021
((pterygium) AND (technique)) OR (surgical approach)	2005-2021
(pterygium) AND (antiangiogenic)	2005-2021
(("pterygium"[Title]) AND ("recurrence"[All Fields])) AND (treatment[Title])	2005-2021
(("pterygium"[All Fields]) AND ("ranibizumab"[All Fields])) AND ("outcome"[All Fields])	2005-2021
(("pterygium"[All Fields]) AND ("aflibercept"[All Fields])) AND ("outcome"[All Fields])	2005-2021
("pterygium"[All Fields]) AND ("surgical technique"[All Fields])	2005-2021
pterygium [mh] AND antiangiogenic	2005-2021

Anexo II. Formatos para recolección de datos

Iniciales del paciente _____

Fecha de revisión _____

Aspecto para evaluar	Hallazgos
Agudeza visual	
Presión intraocular	
Presencia de hemorragia subconjuntival	
Inflamación intraocular (SUN)	
Escleritis	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Infección	
Desepitelización corneal	
Presencia de isquemia	
Presencia de necrosis	
Complicaciones de cirugía (Dellen, defecto epitelial persistente, pérdida o dislocación del injerto, dehiscencia de la herida, etc.)	
Dolor (EVA)	
Hiperemia de la zona del pterigión (Tseng)	
Grosor del pterigión (OCT SA)	

Elaboró _____

**Declaración de Helsinki de la AMM -
Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos**

Adoptada por la
18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964
y enmendada por la
29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975
35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983
41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989
48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996
52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002
Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004
59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008
64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

Principios generales

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.
11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.
12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.
13. Los grupos que están representados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.
La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.
17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la

investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Requisitos científicos y protocolos de investigación

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente

del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Consentimiento informado

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el

consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el individuo potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud

del grupo representado por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Estipulaciones post ensayo

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

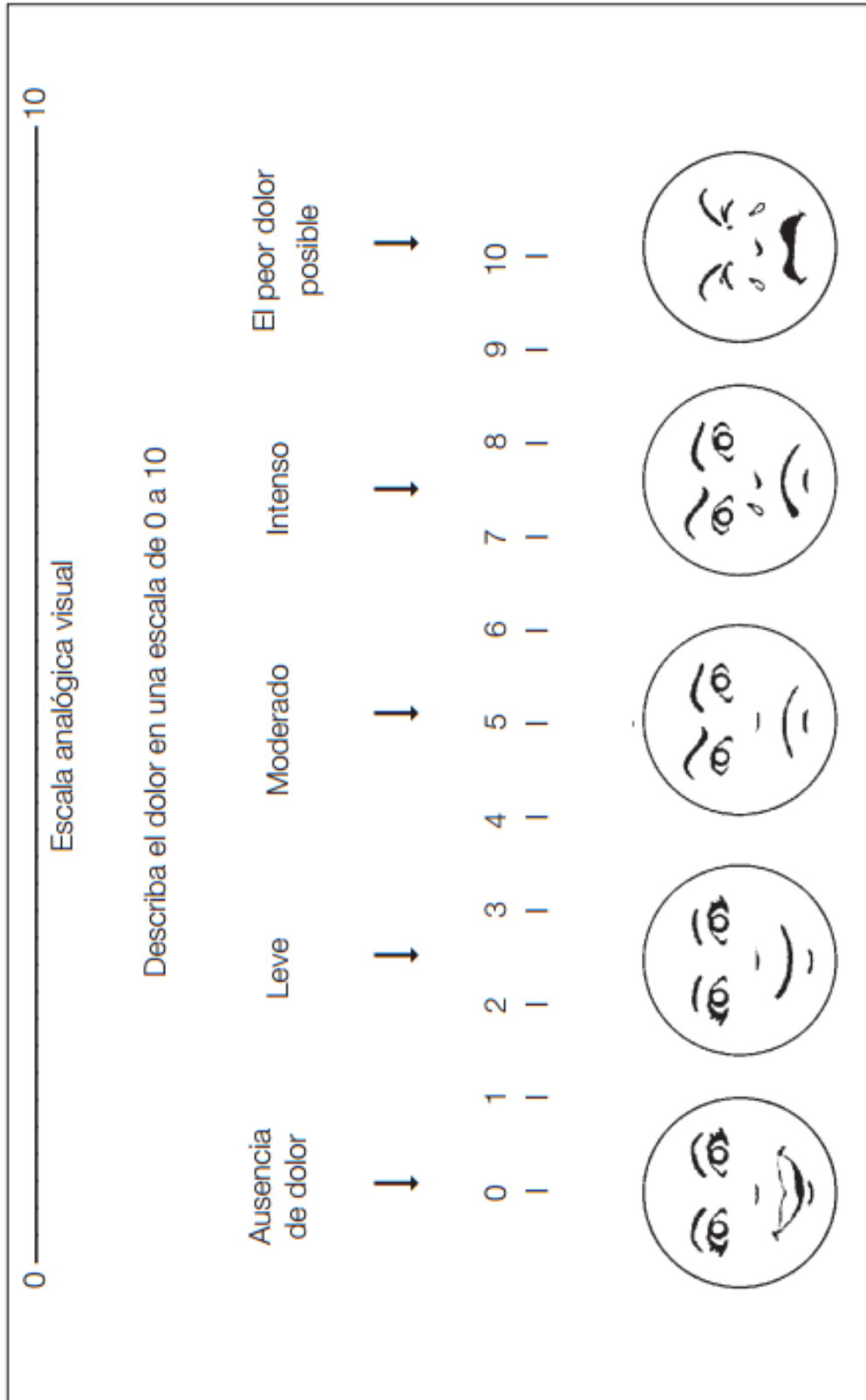
Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.



Anexo V: Escala de Tseng¹⁴ para valorar el grado de hiperemia del pterigi3n

Grado de la escala	Hallazgos cl3nicos
Grado 0	Hiperemia no destacable
Grado I	Indicios de hiperemia
Grado II	Hiperemia leve
Grado III	Hiperemia moderada
Grado IV	Hiperemia difusa

Anexo VI: Escala de clasificación del pterigión¹⁵

