

Fármaco	Brimonidina
Código del estudio	EPROBRI -2011
Nº EudraCT	2012-002895-15
Fecha del Informe	16/11/2017

Informe Final de Resultados

EFFECTO PROFILACTICO DE LA BRIMONIDINA SOBRE LA HEMORRAGIA SUBCONJUNTIVAL EN LA VITRECTOMÍA DE 23G (EPROBRI)

Protomor

FISABIO- Oftalmología Médica. Avenida Pío Baroja, 12. 46015 Valencia

Título del ensayo

Efecto profiláctico de la brimonidina sobre la hemorragia subconjuntival en la vitrectomía de 23G (EPROBRI)

Producto en estudio

ALFADINA 2mg/ml, colirio en solución. 1 ml de solución contiene 2 mg de tartrato de brimonidina, equivalentes a 1,3 mg de brimonidina. Excipientes: cloruro de benzalconio, alcohol polivinílico, cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico monohidratado, agua purificada, ácido clorhídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH).

Principio activo

Tartrato de brimonidina

Tipo de ensayo

Ensayo clínico con un medicamento ya comercializado para valorar una nueva indicación de uso no contemplada en la Ficha Técnica y utilizado en condiciones diferentes a las especificadas en la Ficha Técnica.

Investigador Principal

Dra. M^a Carmen Desco Esteban

Centro en el que se ha realizado el ensayo

FISABIO- Oftalmología Médica

Período del estudio

Fecha del inicio del estudio (primer paciente reclutado: 21/03/2013)

Fecha de finalización del estudio (finalización de la participación del último paciente: 07/12/2016)

Fase de ensayo

Fase III

Publicaciones basadas en el estudio

Ninguna

Objetivos

- **Objetivo Primario:** Determinar si puede prevenirse y en qué porcentaje la aparición de hemorragias subconjuntivales tras cirugía de vitrectomía con 23G, mediante el uso de brimonidina en colirio en la medicación preoperatoria.
- **Objetivo Secundario:** Como objetivo secundario será tratar de determinar si existen condiciones previas individuales que alteren la respuesta.

Diseño del estudio

Ensayo clínico fase III, unicéntrico, intervencionista, aleatorizado 1:1 doble ciego, con grupo control, prospectivo, cohortes de 2 semanas de seguimiento.

- **Grupo 1, grupo de tratamiento de Alfadina:** Se les administraron 2 gotas de la medicación 15 minutos antes de la cirugía; y otra tanda 5 minutos antes, además de las habituales del preoperatorio. No se requirió ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Al igual que con otros colirios, para reducir la posible absorción sistémica, se recomienda presionar el saco lagrimal en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) durante un minuto, inmediatamente después de la instilación de cada gota. Como se utilizó más de un fármaco por vía oftálmica, las instilaciones deberán realizarse con un intervalo de 5 a 15 minutos.

El fármaco utilizado, no precisa frío, ni manipulación especial. Los anestesiistas lo tenían guardado bajo llave, en su armario.

El colirio de Brimonidina fue suministrado por Bausch & Lomb.

- **Grupo 2, grupo control:** No hubo tratamiento farmacológico en el grupo control.

A ambos grupos de pacientes se le administraron los fármacos pre y postoperatorios para la cirugía de vitrectomía.

La asignación del tratamiento se realizó mediante una aleatorización 1:1 en la visita 2.

En la visita 1, se comprobó que el paciente cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y se procedió a la firma del consentimiento informado. En la visita 2 cada participante recibió un número de randomización (que coincide con el de identificación) y que se asignó de acuerdo con el orden cronológico de entrada a quirófano en el centro (Ej. El primer número de identificación fué, 001 el segundo fué 002,...).

El ensayo consta de 4 visitas:

- Inclusión: **Visita 1** (día -15 a día 0) se reclutaron un total de 80 ojos que cumplía los criterios de selección.

Se recogieron los datos en la hoja de recogida y se indicó en la historia clínica que el paciente participaba en el ensayo clínico EPROBRI.

Se recogieron en la historia clínica los fármacos que tomaba el paciente de forma habitual, tanto a nivel sistémico como tópico, haciendo especial hincapié en los antiagregantes y anticoagulantes.

- Cirugía (día 1): En la **Visita 2** los pacientes fueron randomizados en el prequirófano a grupo estudio y grupo control de manera aleatoria, dirigidos por el grupo de anestesiistas.

Previo a la cirugía de vitrectomía, a los pacientes del grupo estudio se les administró 2 gotas de la medicación 15 minutos antes de la cirugía y otra tanda 5 minutos antes, además de las habituales. A los del grupo control se les instilaron solo las gotas habituales.

Al final de la cirugía, el cirujano evaluó la presencia o no de hemorragia subconjuntival. Se cuantificaron cuantos cuadrantes había afectos y con un compás quirúrgico se midió la máxima longitud en cada cuadrante. En las visitas postoperatorias, se midió con el haz de la lámpara de hendidura.

- Visitas de seguimiento tras la operación (1 semana):

La **visita 3** (máximo 3 días tras la cirugía) y **visita 4** (máximo 22 días tras la cirugía).

Duración de la participación de los sujetos

Visita 1: Inclusión

Visita 2: Cirugía de vitrectomía; el paciente fue asignado aleatoriamente a uno de los dos grupos y fue operado.

Visitas de seguimiento tras la cirugía:

Visita 3: Hasta 3 días como máximo tras la cirugía

Visita 4: Hasta 15 días como máximo tras la cirugía

Número de pacientes previstos e incluidos

Previsto: 80 pacientes (un ojo incluido por paciente), fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos del estudio, a partes iguales.

Incluidos y analizados: 77 pacientes, de los cuales 41 fueron tratados con brimonidina y 36 sin tratamiento.

Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y los abandonos

No se prevén retiradas debido a que son pacientes quirúrgicos y requieren seguimiento. Además, el tiempo de seguimiento es muy corto.

Criterios de selección de los sujetos

- **Criterios de inclusión**
 - Mujeres y hombres mayores de 18 años
 - Pacientes que vayan a ser intervenidos de vitrectomía 23G
 - Firmar el consentimiento informado
- **Criterios de exclusión**
 - Otras cirugías asociadas que incluyan incisión conjuntival
 - Alergia conocida al fármaco del estudio

- Hemorragia subconjuntival en el ojo de estudio presente antes del comienzo de la premedicación, de cualquier origen (trauma, cirugía previa)

Criterios de evaluación

- **Variable principal**

Número de cuadrantes afectados de hemorragia subconjuntival en cada una de las visitas de seguimiento. Se cuantificaron cuantos cuadrantes había afectados y con un compás quirúrgico se midió la máxima longitud en cada cuadrante. En las visitas postoperatorias, el tamaño de la hemorragia, se midió con el haz de la lámpara de hendidura.

- **Variables secundarias**

Si el paciente es hipertenso o diabético o toma antiagregantes o anticoagulantes.

Métodos estadísticos

La muestra está constituida finalmente por 77 pacientes intervenidos con cirugía de vitrectomía 23G en FISABIO-OFTALMOLOGÍA por el equipo de cirujanos de la unidad de vítreo-retina. Han participado en el estudio un total de 39 varones (50,6%) y 38 mujeres (49,4%), con una edad media $68,4 \pm 10,7$ años y un rango entre los 28 y 86 años. El periodo de realización del ensayo ha sido desde febrero de 2013 a diciembre de 2016.

Los pacientes se han dividido en 2 grupos tratados y controles, según el tratamiento con brimonidina (n=41) o no (n=36).

Este trabajo es un estudio prospectivo controlado con un seguimiento de 2 semanas y registro de datos en tiempo basal pre-cirugía (T1), cirugía (T2), máximo 3 días posteriores (T3) y máximo 15 días posteriores (T4).

La variable primaria de la investigación es el número de cuadrantes con hemorragia, de donde se calculará directamente la incidencia del evento. Se midió también el tamaño de las lesiones, que se describirá como el diámetro máximo de la lesión más grande por individuo. *Es decir, si un paciente presenta 3 cuadrantes afectados, se considerará el de mayor tamaño. En las lesiones no circulares, se atenderá a la longitud del eje mayor.*

Las variables secundarias son: la edad, el sexo, si el paciente es hipertenso, si es diabético, toma anticoagulantes o antiagregantes.

Este mismo modelo se utilizará para evaluar la influencia de otros factores de tipo demográfico y clínico.

Se emplea el test χ^2 de independencia para evaluar la asociación entre presencia de hemorragia y grupo en cada time-point. Asimismo, prueba de Mann-Whitney para la homogeneidad de distribuciones de número de cuadrantes afectados y tamaño máximo en cada tiempo.

Para pruebas de homogeneidad de los grupos test y control según factores demográficos y clínicos, se atiende al χ^2 de Pearson, test exacto de Fisher y t-student.

Homogeneidad de los grupos tratado y control

Como observamos a continuación, a nivel descriptivo se evidencia una gran homogeneidad de los grupos test y control según perfil demográfico, patologías sistémicas y características de la intervención. Tabla 1

Tabla 1.- Homogeneidad de los grupos según factores:

Resultados test χ^2 , test exacto de Fisher y t-test para muestras independientes

	p-valor
Edad	0,117 (t)
Sexo	0,915 (χ^2)
Antiagregantes	0,962 (χ^2)
Anticoagulantes	0,699 (Fis)
HTA	0,206 (χ^2)
DM I	0,679 (Fis)
DM II	0,735 (χ^2)
Cirujano	0,836 (χ^2)

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Es decir, los pacientes intervenidos de uno y otro grupo exhiben características similares, por lo que estos factores no ejercen un rol de confusión: los posibles efectos atribuibles al fármaco no estarán sesgados por dichos factores.

Evolución de la incidencia de hemorragia

Tras la cirugía y los primeros 3 días, la tasa de afectados con hemorragia subconjuntival es similar, sólo existe una tendencia estadística, siendo mayor el porcentaje de hemorragia en el grupo de los pacientes no tratados. Es en la última visita donde se aprecian ciertas diferencias estadísticamente significativas: el 7,3% de ojos en el grupo del fármaco presentaban hemorragia subconjuntival, frente a un 28,6% entre los controles. Figura 1 y Tabla 2.

Figura 1.- La prevalencia de hemorragia subconjuntival desde la cirugía T2 a la última visita T4.

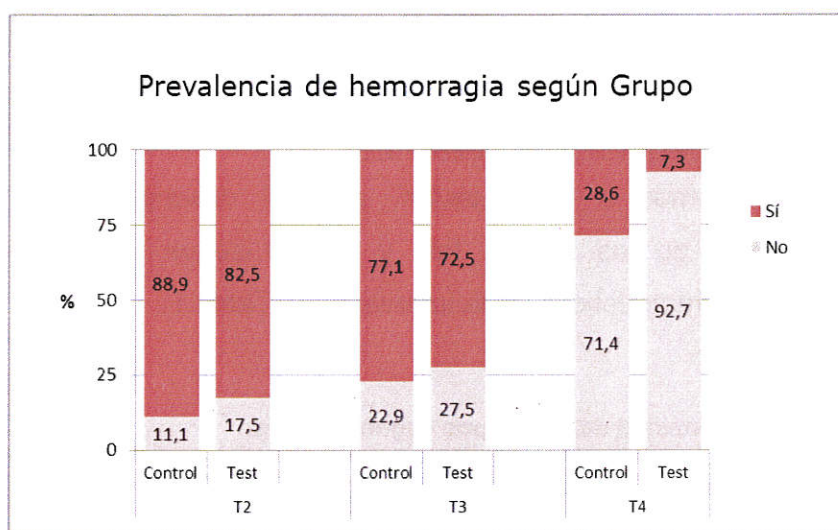


Tabla 2.- Evolución de la prevalencia de hemorragias según Grupo a lo largo del seguimiento.

Porcentaje de afectados y odds ratio (OR) de la asociación y test Chi² en cada tiempo. Test ATS de modelo Brunner-Langer.

	T2	T3	T4	p-valor ATS
Control	88,9%	77,1%	28,6%	Tiempo; p<0,001*** Grupo; p=0,089
BRIMONIDINA	82,5%	72,5%	7,3%	
OR (p-valor)	0,589 (p=0,433)	0,781 (p=0,645)	0,197 (p=0,022*)	Interacción; p=0,264

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

En T2 ni en T3 hay diferencias significativas en la frecuencia del signo ($p=0,433$ y $p=0,645$ respectivamente). En T4 se ha estimado $OR=0,197$, resultando estadísticamente significativo ($p=0,022$). **Por tanto, el tratamiento con brimonidina reduce un 80,3% el riesgo de hemorragia frente a un control al término del seguimiento.**

Del modelo Brunner-Langer estimado se extraen las siguientes conclusiones:

- Existe un **evidente efecto tiempo** ($p<0,001$): la probabilidad de hemorragia disminuye de forma significativa a lo largo del tiempo.
- Existe una **fuerte tendencia al efecto grupo** ($p=0,089$), es decir, la probabilidad de hemorragia tiende a ser mayor en los controles respecto a los tratados.

Este resultado es la consecuencia lógica del hallazgo de significatividad en T4 y homogeneidad en los tiempos previos (el p -valor 0,089 no deja de ser una valoración global o promedio de la situación en los diferentes tiempos).

Estos resultados están en concordancia con los publicados con anterioridad en otras cirugías oftalmológicas, como el LASIK, las intravítreas, la cirugía de estrabismo y la facoemulsificación, pero cabe destacar que la cirugía vitreoretiniana es más larga y que se manipula más la conjuntiva-esclera-coroides al introducir las microcánulas.

Evolución del número de cuadrantes afectados

Más que la incidencia de hemorragia, el número de cuadrantes afectados es la respuesta principal para evaluar el efecto de la brimonidina; ya que añade a la primera, el matiz del alcance de la alteración. La Tabla 3 describe con detalle la distribución observada, que se resume gráficamente en la Figura 2:

En términos de número de cuadrantes, se advierte (descriptivamente) que los sujetos controles tiene más predisposición a un mayor número de cuadrantes afectados por la hemorragia subconjuntival, que en el grupo de tratados con brimonidina.

Se acepta que en T2 las distribuciones del número de cuadrantes son similares en ambos grupos ($p=0,382$, MW). La misma conclusión es extrapolable a T3 ($p=0,298$, MW). Pero **en T4** se concluyen diferencias significativas ($p=0,018$, MW) entre los grupos. **La mayoría de pacientes tratados con brimonidina (92,7%) carecen totalmente de hemorragia, frente a un 71,4% de controles en esa condición.** En

términos de mayor severidad, un 8,6% de controles tienen 2 o más cuadrantes con el signo, frente al 4,9% de tratados.

Figura 2.- Número de cuadrantes afectados de hemorragia subconjuntival en el grupo control y tratado a lo largo del tiempo de evolución.

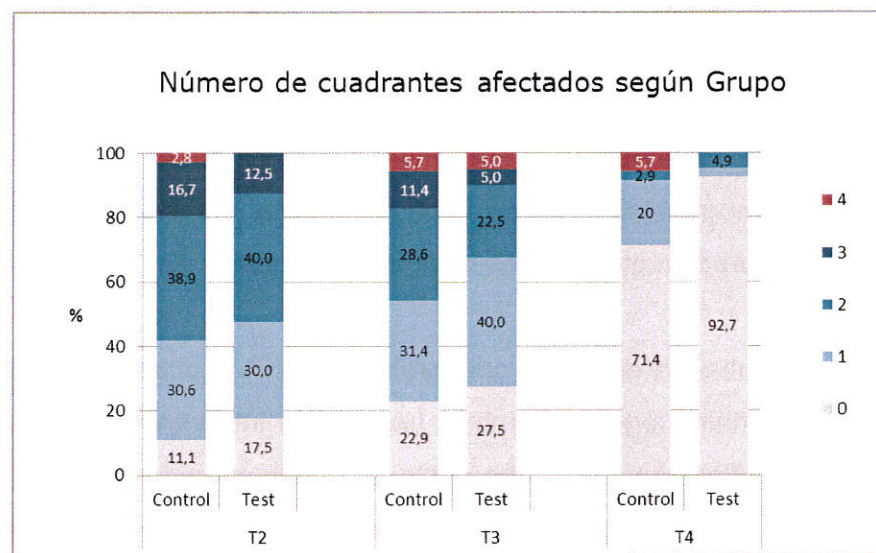


Tabla 3.- Evolución del número de cuadrantes afectados por hemorragia subconjuntival según Grupo a lo largo del seguimiento. Test de Mann-Whitney (MW) para diferencias en cada tiempo. Test ATS de modelo Brunner-Langer.

	T2	T3	T4	p-valor ATS
Control	0: 11,1%	0: 22,9%	0: 71,4%	
	1: 30,6%	1: 31,4%	1: 20,0%	
	2: 38,9%	2: 28,6%	2: 2,9%	
	3: 16,7%	3: 11,4%	3: 0,0%	
	4: 2,8%	4: 5,7%	4: 5,7%	Tiempo; $p < 0,001^{***}$
BRIMONIDINA	0: 17,5%	0: 27,5%	0: 92,7%	Grupo; $p = 0,105$
	1: 30,0%	1: 40,0%	1: 2,4%	Interacción; $p = 0,724$
	2: 40,0%	2: 22,5%	2: 4,9%	
	3: 12,5%	3: 5,0%	3: 0,0%	
	4: 0,0%	4: 5,0%	4: 0,0%	
p-valor	0,382 (MW)	0,298 (MW)	0,018* (MW)	

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Evolución por características demográficas, patología sistémica o características de la intervención

En la siguiente tabla se han recogido los casos por grupo de patología sistémica o medicación concomitante, donde podremos ver recogido el tamaño muestral de cada subgrupo. Tabla 4.

Tabla 4.- Medicación y enfermedades concomitantes de la muestra.

		GRUPO					
		Total		Control		Brimonidina	
		N	%	N	%	N	%
ANTIAGREGANTES	Total	77	100,0%	36	100,0%	41	100,0%
	No	64	83,1%	30	83,3%	34	82,9%
	Sí	13	16,9%	6	16,7%	7	17,1%
ANTICOAGULANTES	Total	77	100,0%	36	100,0%	41	100,0%
	No	70	90,9%	32	88,9%	38	92,7%
	Sí	7	9,1%	4	11,1%	3	7,3%
HTA	Total	77	100,0%	36	100,0%	41	100,0%
	No	38	49,4%	15	41,7%	23	56,1%
	Sí	39	50,6%	21	58,3%	18	43,9%
DM I	Total	77	100,0%	36	100,0%	41	100,0%
	No	71	92,2%	34	94,4%	37	90,2%
	Sí	6	7,8%	2	5,6%	4	9,8%
DM II	Total	77	100,0%	36	100,0%	41	100,0%
	No	57	74,0%	26	72,2%	31	75,6%
	Sí	20	26,0%	10	27,8%	10	24,4%

- Edad y sexo

Se estudia ahora si algún otro factor de los registrados en el estudio pudiera estar ejerciendo alguna influencia sobre la evolución del número de cuadrantes en los grupos. Se concluye que **ni la edad ni el sexo, tienen ninguna influencia ni en la presencia o no de hemorragia subconjuntival, ni en el número de cuadrantes afectados.** Tabla 5 y 6.

Tabla 5.- Evolución del número de cuadrantes afectados por hemorragia según Grupo y Sexo a lo largo del seguimiento. Test ATS de modelo Brunner-Langer.

	p-valor
Grupo	0,111
Sexo	0,990
Tiempo	<0,001***
Grupo x sexo	0,688
Grupo x tiempo	0,719
Sexo x tiempo	0,539
Grupo x sexo x tiempo	0,673

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 6.- Evolución del número de cuadrantes afectados por hemorragia según Grupo y Edad a lo largo del seguimiento. Test ATS de modelo Brunner-Langer.

	p-valor
Grupo	0,146
Edad	0,656
Tiempo	<0,001***
Grupo x edad	0,182
Grupo x tiempo	0,781
Edad x tiempo	0,424
Grupo x edad x tiempo	0,111

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

- Antiagregantes

Expondremos los resultados de este subgrupo de pacientes, teniendo en cuenta que la n es baja: 6 pacientes con antiagregantes en el grupo control y 7 pacientes en el grupo tratados con brimonidina. Por protocolos de los anestesiistas del centro, los antiagregantes a bajas dosis (ej, ADIRO 100) no se retiran antes de la cirugía, sólo se retiran cuando tiene una dosis más alta (ej. ADIRO 300, TROMALYT).

Aunque por muy escaso margen ($p=0,049$), la ingesta de antiagregantes está influyendo al modo en que el número de cuadrantes disminuye a lo largo del tiempo, pero de forma similar a los que no toman antiagregantes. Tabla 7 y Figura 3.

Entre los pacientes que no toman antiagregantes la disminución es progresiva y similar a la de los controles que toman. Sin embargo, entre los tratados que toman no se advierte una reducción tan clara entre T2 y T3, más bien incluso un leve aumento.

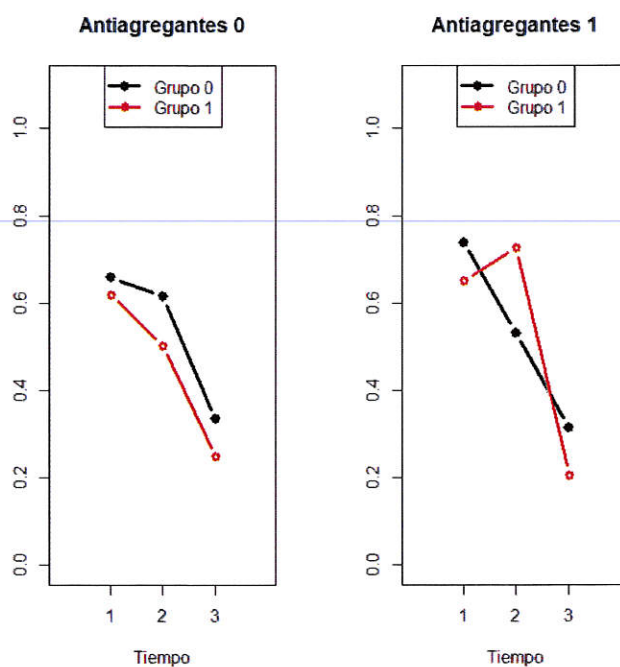
Así pues, podemos concluir que **el tratamiento con brimonidina no mejora específicamente de forma añadida en los pacientes que están antiagregados, porque tampoco sangran más tras la cirugía vitreoretiniana 23G.**

Tabla 7.- Evolución del número de cuadrantes afectados por hemorragia según Grupo y Toma de antiagregantes a lo largo del seguimiento. Test ATS de modelo Brunner-Langer.

	p-valor
Grupo	0,354
Antiagregantes	0,481
Tiempo	<0,001***
Grupo x antiag.	0,379
Grupo x tiempo	0,183
Antiag. x tiempo	0,366
Grupo x antiag. x tiempo	0,049*

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Figura 3.- Evolución en el tratamiento de la hemorragia subconjuntival en pacientes con tratamiento de antiagregantes



GRUPO 0: Grupo control

GRUPO 1: Grupo tratado con brimonidina

- Anticoagulantes

En este grupo la n es muy baja: 4 pacientes en el grupo control y 3 pacientes en el grupo de tratamiento con brimonidina, por lo que los resultados no son concluyentes. Aun así los expondremos. Tabla 8 y figura 4.

Por protocolos de los anestesiistas del centro, los anticoagulantes **SI** se retiran antes de la cirugía y se sustituyen por Heparinas de bajo peso molecular.

Lo más sobresaliente es la interacción triple significativa ($p=0,033$). En este caso, es el leve empeoramiento de la respuesta en los controles que toman anticoagulantes lo que provoca la significancia estadística. En T2 todos ($n=4$) tienen a lo sumo 2 cuadrantes afectados; pero en T3 la cifra se reduce al 66,7%.

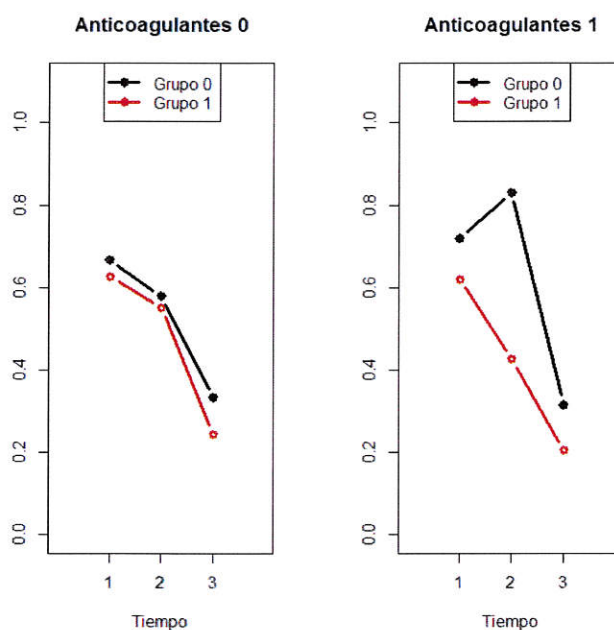
Así pues, aunque la n es muy baja, parece que **el tratamiento con brimonidina SI mejora específicamente de forma añadida en los pacientes que están anticoagulados, tras la cirugía vitreoretiniana 23G.**

Tabla 8.- Evolución del número de cuadrantes afectos por hemorragia según Grupo y Toma de anticoagulantes a lo largo del seguimiento. Test ATS de modelo Brunner-Langer.

	p-valor
Grupo	0,005**
Anticoagulantes	0,681
Tiempo	<0,001***
Grupo x anticoag.	0,094
Grupo x tiempo	0,120
Anticoag. x tiempo	0,460
Grupo x anticoag. x tiempo	0,033*

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Figura 4.- Evolución en el tratamiento de la hemorragia subconjuntival en pacientes con tratamiento de anticoagulante



Anticoagulante 0: NO toma anticoagulante

Anticoagulante 1: Si toma anticoagulante

GRUPO 0: Grupo control

GRUPO 1: Grupo tratado con brimonidina

- Hipertensión arterial (HTA)

Del total del tamaño muestral el 49,4% (n 38) de los pacientes no presentan HTA, frente al 50.9% (n 39) que sí que padecen esta enfermedad.

El modelo de Brunner-Langer demuestra, **que no hay ningún efecto relevante atribuible al diagnóstico HTA, en cuanto a la hemorragia subconjuntival tras la vitrectomía 23G.** Tabla 9.

Tabla 9.- Evolución del número de cuadrantes afectados por hemorragia según Grupo y HTA a lo largo del seguimiento. Test ATS de modelo Brunner-Langer.

	p-valor
Grupo	0,097
HTA	0,676
Tiempo	<0,001***
Grupo x HTA	0,684
Grupo x tiempo	0,708
HTA x tiempo	0,984
Grupo x HTA x tiempo	0,633

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

- Diabetes Mellitus (DM)

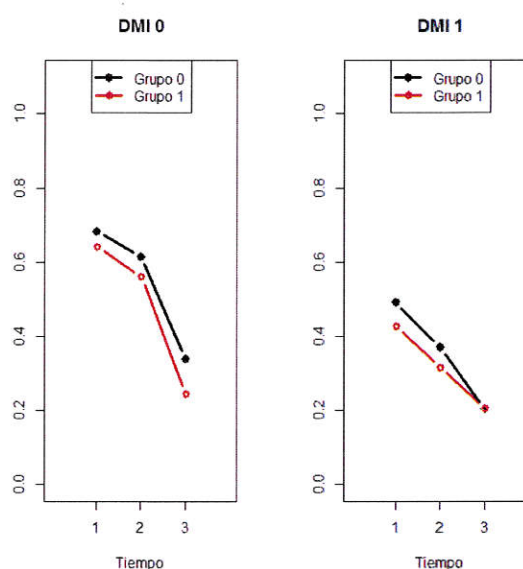
Del total de los pacientes incluidos en este estudio (n=77), solo 26 eran diabéticos, 6 tipo I y 20 tipo II. El modelo de Brunner-Langer demuestra, **que no hay ningún efecto relevante atribuible al diagnóstico de diabetes, en cuanto a la hemorragia subconjuntival tras la vitrectomía 23G**. Si hacemos el análisis por tipos de diabetes, tipo I o tipo II, tampoco encontramos ningún resultado estadísticamente significativo. Tabla 10, 11 y 12. Figura 5.

Tabla 10.- Evolución del número de cuadrantes afectados por hemorragia según Grupo y DM I a lo largo del seguimiento. Test ATS de modelo Brunner-Langer.

	p-valor
Grupo	0,538
DM I	0,035*
Tiempo	<0,001***
Grupo x DM I	0,891
Grupo x tiempo	0,985
DM I x tiempo	0,362
Grupo x DM I x tiempo	0,766

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Figura 5.- Evolución del número de cuadrantes afectados por hemorragia según Grupo y DM I a lo largo del seguimiento



DMI 0: NO presenta DMI

DMI 1: Si presenta DMI

GRUPO 0: Grupo control

GRUPO 1: Grupo tratado con brimonidina

Tabla 11.- Evolución del número de cuadrantes afectados por hemorragia según Grupo y DM II a lo largo del seguimiento. Test ATS de modelo Brunner-Langer.

	p-valor
Grupo	0,157
DM II	0,773
Tiempo	<0,001***
Grupo x DM II	0,238
Grupo x tiempo	0,728
DM II x tiempo	0,715
Grupo x DM II x tiempo	0,712

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 12.- Evolución del número de cuadrantes afectados por hemorragia según Grupo y DM a lo largo del seguimiento. Test ATS de modelo Brunner-Langer.

	p-valor
Grupo	0,065
DM	0,425
Tiempo	<0,001***
Grupo x DM	0,235
Grupo x tiempo	0,784
DM x tiempo	0,318
Grupo x DM x tiempo	0,659

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

- Rotura de conjuntiva y sutura de esclerotomías tras la vitrectomía

Durante la vitrectomía microincisional, puede producirse una rotura de la conjuntiva al introducir las microcánulas o puede precisarse suturar las esclerotomías al finalizar la cirugía por fuga de suero, aire o gas de las mismas. Aunque las n son pequeñas (ver Tabla 13), al analizar estas variables sobre el efecto de la hemorragia subconjuntival y el efecto profiláctico de la brimonidina, se evidencia **que no se encuentran diferencias asociadas al hecho de haberse producido o no una rotura conjuntival**. Cuando analizamos el hecho de haber suturado la conjuntiva, **no se encuentran diferencias asociadas a la aplicación de sutura o no, pero sí que se evidencia una tendencia importante, pues en los pacientes que se les ha suturado la esclerotomía, el número de cuadrantes con hemorragia subconjuntival es mayor, como es lógico por el trauma sobre la conjuntiva que ello produce (p=0,061)**. Tablas 14, 15 y Figura 6.

Tabla 13.- Datos cuantitativos sobre la rotura de conjuntiva y sutura de las esclerotomías de la muestra.

		GRUPO					
		Total		Control		Brimonidina	
		N	%	N	%	N	%
ROTURA CONJ T2	Total	75	100,0%	35	100,0%	40	100,0%
	No	69	92,0%	33	94,3%	36	90,0%
	Si	6	8,0%	2	5,7%	4	10,0%
SUTURA T2	Total	75	100,0%	35	100,0%	40	100,0%
	No	62	82,7%	30	85,7%	32	80,0%
	Si	13	17,3%	5	14,3%	8	20,0%

Tabla 14.- Evolución del número de cuadrantes afectados por hemorragia según Grupo y rotura conjuntiva en T2 a lo largo del seguimiento. Test ATS de modelo Brunner-Langer.

	p-valor
Grupo	0,973
Rotura	0,336
Tiempo	<0,001***
Grupo x rotura	0,195
Grupo x tiempo	0,618
Rotura x tiempo	0,583
Grupo x rotura x tiempo	0,377
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001	

Figura 6.- Evolución del número de cuadrantes afectados por hemorragia según Grupo y sutura en T2 a lo largo del seguimiento

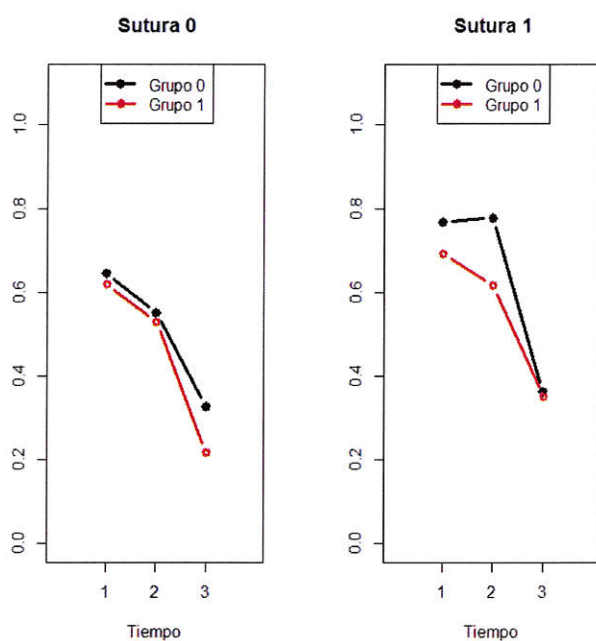


Tabla 15.- Evolución del número de cuadrantes afectados por hemorragia según Grupo y sutura en T2 a lo largo del seguimiento. Test ATS de modelo Brunner-Langer.

	p-valor
Grupo	0,261
Sutura	0,061
Tiempo	<0,001***
Grupo x sutura	0,803
Grupo x tiempo	0,768
Sutura x tiempo	0,528
Grupo x sutura x tiempo	0,271

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Evolución del tamaño de la lesión

En cuanto a los outcome de interés, el tamaño de la hemorragia subconjuntival (en aquellos pacientes donde la hubo) es representativo también del alcance de la misma. Recuérdese que se ha considerado como tamaño el diámetro máximo de la lesión más grande de entre los 4 cuadrantes.

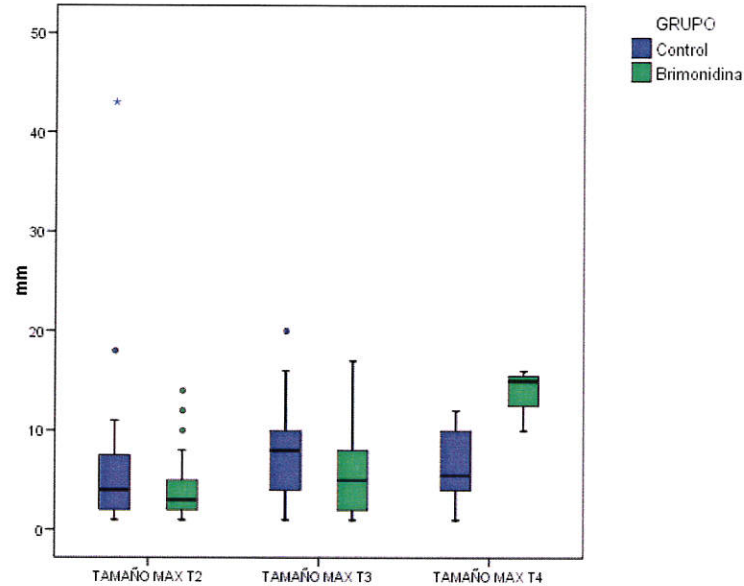
En T2 hay similitud en el tamaño de la lesión, a excepción de algún control extremo. La tendencia en T3 apunta a más tamaño también entre los controles. En T4 parecen invertirse las cifras; pero téngase en cuenta (ver Tabla 16) que sólo hay 3 pacientes en el grupo brimonidina con lesión.

Aunque el efecto de la brimonidina es notablemente beneficioso en cuanto al estado T4 del paciente (menos pacientes con hemorragia y menos cuadrantes implicados), hay que referir un mayor tamaño de la lesión en este grupo respecto a los controles. Esta circunstancia sólo se observa en T4 y es causada por los 3 pacientes prevalentes con valores de tamaño entre 10,0 y 16,0 mm, que son pacientes anticoagulados. Figura 7.

Tabla 16.- Evolución del tamaño máximo de la lesión. Datos cuantitativos.

		GRUPO		
		Total	Control	Brimonidina
TAMAÑO CUAD 1 T2	N	65	32	33
	Media	5,2	6,1	4,3
	Desviación típica	5,9	7,7	3,2
	Mínimo	1,0	1,0	1,0
	Máximo	43,0	43,0	14,0
	Mediana	4,0	4,0	3,0
TAMAÑO CUAD 1 T3	N	56	27	29
	Media	6,7	7,4	6,0
	Desviación típica	4,5	4,6	4,3
	Mínimo	1,0	1,0	1,0
	Máximo	20,0	20,0	17,0
	Mediana	6,0	8,0	5,0
TAMAÑO CUAD 1 T4	N	13	10	3
	Media	8,1	6,4	13,7
	Desviación típica	4,6	3,5	3,2
	Mínimo	1,0	1,0	10,0
	Máximo	16,0	12,0	16,0
	Mediana	8,0	5,5	15,0

Figura 7.- Evolución del tamaño máximo de lesión (mm) en pacientes con hemorragia según Grupo a lo largo del seguimiento.



La caja concentra al 50% de los casos, siendo la mediana la línea horizontal que la divide. Los bordes superior e inferior de la caja se corresponden con el 1er y 3er cuartil, por debajo de los cuales está el 25% y 75% respectivamente de la muestra. Los “bigotes” se extienden hasta los valores en un rango aceptable, por encima de los cuales están los atípicos (circulados) y los extremos (estrellados).

Se acepta pues, que en cualquier tiempo el tamaño de la hemorragia es similar en ambos grupos. Tabla 17

Tabla 17.- Evolución del tamaño máximo de lesión (mm) en pacientes con hemorragia según Grupo a lo largo del seguimiento: media \pm de (mediana). Test de Mann-Whitney (MW) para diferencias en cada tiempo. Test ATS de modelo Brunner-Langer.

	T2	T3	T4	p-valor ATS
Control	6,1 \pm 7,7 (4,0)	7,4 \pm 4,6 (8,0)	6,4 \pm 3,5 (5,5)	Tiempo; p<0,001*** Grupo; p=0,231
BRIMONIDINA	4,3 \pm 3,2 (3,0)	6,0 \pm 4,3 (5,0)	13,7 \pm 3,2 (15,0)	Interacción; p<0,001***
p-valor	0,587 (MW)	0,685 (MW)	0,876 (MW)	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Mencionar por último que en todo el desarrollo del ensayo no se registraron ningún efecto adverso, ni efecto adverso grave.

Conclusiones

1. La presencia de hemorragia subconjuntival tras vitrectomía 23G es menor en el grupo tratado con brimonidina en todo el tiempo del seguimiento, pero la diferencia es mucho mayor al término del seguimiento. El tratamiento con brimonidina reduce un 80,3% el riesgo de hemorragia frente a un control a la semana del seguimiento.
2. El número de cuadrantes afectados por hemorragia subconjuntival es similar entre tratados y no tratados durante los 3 primeros días; pero a la semana el número de cuadrantes afectados por la hemorragia es estadísticamente menor en el grupo tratado con brimonidina.
3. El perfil demográfico del paciente, sexo y edad, no influye de forma relevante en el alcance de la hemorragia (nº de cuadrantes) ni en la rapidez con que éste se reduce.
4. El papel profiláctico frente a la hemorragia subconjuntival tras vpp 23G de la brimonidina en pacientes que toman antiagregantes no se ha demostrado, pero sí en los pacientes anticoagulados.
5. No se ha demostrado papel beneficioso asociado del tratamiento profiláctico con la brimonidina frente a la hemorragia subconjuntival en la vpp 23G en los pacientes hipertensos, ni en los diabéticos.
6. La rotura conjuntival en el momento de la cirugía no es relevante para este estudio, pero la sutura de las esclerotomías se asocia con fuerte tendencia a un mayor desarrollo de la hemorragia subconjuntival.
7. En cualquier tiempo de evolución del trabajo, el tamaño de la hemorragia es similar en ambos grupos.

Fecha del Informe: 16 de Noviembre de 2017

