



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
SEDE ARAGUA**



**DETERMINACION DE FACTORES QUE INTERVIENEN EN EL REFLUJO POST
INTRAVÍTREO DE ANTIANGIOGÉNICOS.**

**Autor: José M. Hernández S.
C.I: 18.238.201.**

MARACAY, ABRIL DE 2016.



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
SEDE ARAGUA**



**DETERMINACION DE FACTORES QUE INTERVIENEN EN EL REFLUJO POST
INTRAVÍTREO DE ANTIANGIOGÉNICOS.**

**Trabajo Especial de Investigación que se presenta para optar al
Título de Especialista en Oftalmología.**

**Autor: José M. Hernández S.
C.I: 18.238.201.
Tutor: Luis F. Rivero C.**

MARACAY, ABRIL DE 2016.

Facultad de Ciencias de la Salud



Dirección de Asuntos Estudiantiles



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

ACTA DE DISCUSIÓN TRABAJO DE ESPECIALIZACIÓN

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 29 literal "N" del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo de Especialización titulado:

"DETERMINACIÓN DE FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA APARICIÓN DE REFLUJO POST-INTRAVÍTREO DE ANTIANGIOGÉNICOS"

Presentado para optar al grado de **ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA** por el (la) aspirante:

HERNÁNDEZ SOMOZA JOSÉ MANUEL

C.I. 18.238.201

Tutor del trabajo de grado: **Rivero Luis**, C.I.: 6.818.944

Habiendo examinado el trabajo de especialización presentado, decidimos que el mismo está

APROBADO

En Maracay, a los quince días del mes de abril del año dos mil dieciséis.

Prof. Victor Montero
C.I.: 7.269.618

Prof. Eduardo Arango
C.I.: 5.688.621

Profa. Naty Torres
C.I.: 16.436.596

RECONOCIMIENTOS Y AGRADECIMIENTOS

A Dios y a mis padres por ser incondicionales, por auparme siempre a luchar para surgir.

A mis compañeras Viviana, Grecher, Lida y Patricia por haber sido mis hermanas, porque en la unión siempre estuvo y estará la fuerza.

Al Dr. Luis Rivero quien es mi tutor y gran maestro, de él obtuve invaluable conocimientos que me han permitido y permitirán llevar a cabo mi labor médica.

A mi madrina de grado, Dra. Patricia Sué por ser impecable ejemplo de altruismo, amor, sabiduría y solidaridad.

Al CORA y al Servicio de Oftalmología del HCM porque allí desarrollé mis actividades de postgrado. Especiales reconocimientos a las Licenciadas: Viviana, Migdalia, Wilmar, Rosangel, Ana, Reina, René y contra todo pronóstico a Omaira y Liz.

También debo reconocer al responsable de transportarme y esperarme siempre a la salida... mi amigo Alexis.

A la Sra. Zaida Rodríguez por su siempre oportuna palabra de aliento y alimento.

A Elio Alvarado por haberme acompañado, apoyado y soportado durante gran parte de mi postgrado.

A mi vieja Mirna que desde que Dios la puso en mi camino mágicamente las cargas se han hecho más llevaderas.

Determinación de factores que intervienen en el reflujo post intravítreo de antiangiogénicos.

Autor: José M. Hernández.

Tutor: Dr. Luis Rivero.

RESUMEN

Objetivo: determinar los factores que favorecen la aparición de reflujo post intravítreo.

Materiales y métodos: Se realizó una investigación de campo, experimental, transversal, prospectiva en los pacientes que recibieron inyecciones de Bevacizumab y/o Ranibizumab pertenecientes al programa de Retinopatía Diabética (RD) del Estado Aragua. Se realizó una historia oftalmológica registrándose en una historia electrónica Microsoft Access® especificando los presuntos factores causales: PIO previa a la inyección intravítrea, estatus de DVP, estatus de cristalino o seudofaquia, calibre y longitud de la aguja empleada, estadio de RD, volumen inyectado, ángulo de inyección edad y sexo. Se realizaron 761 inyecciones. Se estadificó el reflujo como: "0" ó ausencia de reflujo. "1" ó presencia de reflujo. Se expresó en gráficas y tablas, se utilizó Chi², se estableció una P < 0,05.

Resultados: El reflujo fue estadísticamente menos frecuente en los ojos con DVP, en los seudofáquicos, con las agujas de menor calibre y menor longitud y la dirección de entrada perpendicular con el menor volumen.

Palabras Clave: Reflujo, calibre, longitud, DVP, seudofaquia, inyección perpendicular, volumen.

Determination of factors that intervene in post intravitreal reflux of antiangiogenics.

Author: José M. Hernández.

Tutor: Dr. Luis Rivero.

SUMMARY

Objective: To determine the factors that favor the appearance of post intravitreal reflux.

Materials and methods: experimental and transverse study, in patients who received injections of bevacizumab and /or ranibizumab belonging to Diabetic Retinopathy program (DR) of State Aragua. An ophthalmological history was made there being registered in an electronic history Microsoft Access specifying the supposed causal factors: IOP before the intravitreal injection, DVP's status, status of crystalline or pseudophakia, caliber and length of the used needle, DR's stadium, injected volume, angle of injection age and sex. 761 injections were performed. The reflux was classified: "0" or absence of reflux. "1" or presence.

Results: The reflux was statistically less frequent in the eyes with DVP, in the pseudophakic, with the minor's needles caliber and minor length and the direction of perpendicular entry with the minor the minor volume.

Key words: Reflux, caliber, length, DVP, pseudophakia, perpendicular injection, volume.

INTRODUCCION

La necesidad de brindar soluciones terapéuticas oportunas a ciertas enfermedades del segmento posterior del ojo ha sido canalizada por los oftalmólogos a través de la utilización de las inyecciones intravítreas (IVT). Una de las complicaciones de la técnica de administración de drogas intravítreas es el reflujo posterior a la misma.

El reflujo corresponde al flujo retrógrado o retorno de un líquido a un espacio distinto al continente inicial. En el caso de la inyecciones intravítreas se puede evidenciar por la formación de una ampolla subconjuntival de tamaño variable o como el escape del líquido a través de la puerta de entrada. Se ha planteado el radiomarcaje, la medición con compás o la estimación (observador dependiente) para determinar la cantidad de reflujo posterior a la inyección IVT.

No se conocen con certeza los factores que van a influir en la aparición y magnitud del reflujo, pero se presume que podría verse afectado por el calibre y longitud de la aguja, la presión intraocular (PIO), el volumen a inyectar, el desprendimiento de vítreo posterior (DVP) y otros. Surge la necesidad de determinar qué factores contribuyen a aumentar el reflujo post IVT ya que podría ser beneficioso para evitar la pérdida de medicamento.

En este trabajo se estudiará la influencia en el reflujo del calibre de la aguja, DVP, PIO, estatus del cristalino y vítreo, técnica de inyección, factores demográficos (edad, sexo), volumen a inyectar y grado de retinopatía diabética.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general

1. Determinar factores que establecen el reflujo post IVT.

Objetivos específicos

1. Evaluar si los factores demográficos influyen en el reflujo (edad, sexo).

2. Determinar si la PIO previa a la inyección intravítrea influye en el reflujo y si existe un nivel de PIO a partir del cual aumenta el reflujo.
3. Precisar si hay mayor cantidad de reflujo en pacientes con DVP versus sin DVP.
4. Determinar si el calibre y longitud de la aguja influyen en la aparición del reflujo.
5. Determinar si el estatus fáquicos versus pseudofáquicos influye en el reflujo.
6. Evaluar si hay mayor reflujo en pacientes con RDP versus RDNP.
7. Comparar el reflujo cuando el volumen inyectado es 0,05 ml, 0,08 y 0,10 ml.
8. Comparar si el reflujo varía según el ángulo de penetración de la aguja (perpendicular versus oblicua).
- 9.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó una investigación de campo, experimental, transversal, prospectiva en los pacientes que recibieron inyecciones de Bevacizumab y/o Ranibizumab pertenecientes al programa de Retinopatía Diabética del Estado Aragua, adjunto al Servicio de Oftalmología del Centro Oftalmológico Regional de Aragua Filippo Sindoni, Maracay, Edo. Aragua.

El universo está conformado por los pacientes que ameritan inyecciones IVT. La muestra estuvo formada por los pacientes pertenecientes al programa de Retinopatía Diabética (RD) del Estado Aragua 2015 que ameritaron dicha inyección.

Esta se llevó a cabo siguiendo los cánones de la Declaración de Helsinki previa solicitud de consentimiento informado a cada paciente.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes que requirieron inyección intravítrea de Bevacizumab y/o Ranibizumab por cualquier patología mayores de 18 años.

Los criterios de exclusión fueron: Infecciones oculares o cualquier otra condición que haya contraindicado el uso de inyecciones IVT. Pacientes que no firmaran el consentimiento informado

Se realizó una historia oftalmológica integral registrándose los datos de forma electrónica en Microsoft Access® especificando la PIO previa a la inyección intravítrea, estatus de DVP, estatus de cristalino o pseudofaquia, calibre y longitud de la aguja empleada, estadio de RD, volumen inyectado, técnica de inyección y factores demográficos como edad y sexo.

Se aplicó la inyección IVT mediante la siguiente técnica: Anestesia tópica, antisepsia con solución de yodopovidona al 5% durante al menos 30 segundos, colocación de blefarostato, aplicación de la inyección (de preferencia en el lado supero-temporal) de manera tunelizada o perpendicular a unos 3 mm del limbo y dirigida hacia el centro del globo ocular.

En el caso de la inyección perpendicular la aguja penetró el ojo en un ángulo de 90° dirigida hacia el centro del cuerpo vítreo. En el caso de la inyección oblicua la aguja penetró la esclera con un ángulo de 30 a 45° y luego se redireccionó a 90° hacia el centro del globo ocular.

Se utilizaron jeringas de insulina con aguja integrada marca Gaesca® con aguja de ½” de longitud y calibre 31G; marca Gaesca® de ½” de longitud y calibre 30G; marca Seris® de 5/16” de longitud y calibre 30G; marca Meheco® de ½” de longitud y calibre 29G.

Inmediatamente posterior a la inyección se estadificó el reflujo como: “0” ó ausencia de reflujo. “1” ó presencia de reflujo.

La muestra fue aleatorizada por conveniencia basada en la disponibilidad de medicamentos e insumos en el Centro Oftalmológico Regional de Aragua. Muchos de los pacientes fueron reinyectados mensualmente alternando en cada visita el calibre y longitud de la aguja, la dirección de la inyección y el volumen.

Luego de la inyección se conformaron los siguientes grupos:

1. Análisis del reflujo de acuerdo al calibre de la aguja: “29G”. “30G” y “31G” considerando el ojo inyectado.
2. Análisis del reflujo de acuerdo a la técnica de inyección por dirección de la aguja: “Oblicua” “Perpendicular” considerando el ojo inyectado.
3. Análisis del reflujo de acuerdo al estatus del cristalino: “Fáquicos” y “Seudofáquicos” considerando el ojo inyectado.
4. Análisis del reflujo de acuerdo al estatus del vítreo: “DVP” y “Sin DVP” considerando el ojo inyectado.
5. Análisis del reflujo de acuerdo al estadio de RD: “RDP” y “RDNP” considerando el ojo inyectado. Se excluirán a los pacientes que no tengan RD.
6. Análisis del reflujo de acuerdo al volumen empleado: “0,05 ml”. “0,08 ml” y “0.10 ml” considerando el ojo inyectado.
7. Análisis del reflujo de acuerdo al sexo: “Femenino” y “Masculino” considerando el ojo inyectado.
8. Análisis del reflujo de acuerdo a la edad del paciente: “< de 44 años” “Entre 45 y 54 años” “Entre 55 y 64 años” “Entre 65 y > de 70 años” considerando el ojo inyectado.
9. Análisis del reflujo de acuerdo a la PIO: “< de 12 mmHg” “Entre 13 y 14 mmHg” “Entre 15 y 19 mmHg” “20 mmHg o >” considerando el ojo inyectado.
10. Análisis del reflujo de acuerdo a la longitud de la aguja: “1/2” y “5/16” con agujas 30G solamente ya que no había disponibilidad de jeringas 29G con longitud de 5/16” ni 31G con longitud 1/2”

Se realizó el análisis estadístico mediante el test de “Chi cuadrado” X^2 . Se estableció un valor $p \leq 0,05$ y se expresaron en tablas y gráficas de barras.

RESULTADOS

Se realizaron 765 inyecciones de las cuales se excluyeron 4 ya que se trató de pacientes con endoftalmitis que recibieron paracentesis previa a la inyección IVT. Para el grupo comparativo “Reflujo vs. RDNP y RDP” se excluyeron 31 pacientes que no presentaban RD por cuanto resultan 730 inyecciones.

Para el análisis del reflujo vs. Longitud de la aguja se evaluaron 280 inyecciones con calibre 30G.

Para el estudio del reflujo vs el volumen se excluyeron 4 casos con volúmenes de 0,06 y 0,04, quedando 757 inyecciones para el procesamiento estadístico.

	Tabla 1: Reflujo vs. Sexo				
	Masculino		Femenino		Total
Reflujo	n		n	%	
Ausencia de Reflujo	269	72,1	292	75,3	561
Presencia de Reflujo	104	27,9	96	24,7	200
Total	373	100,0	388	100,0	761
$X^2 = 0.967671, p= 0.325262$					

Grafico 1.

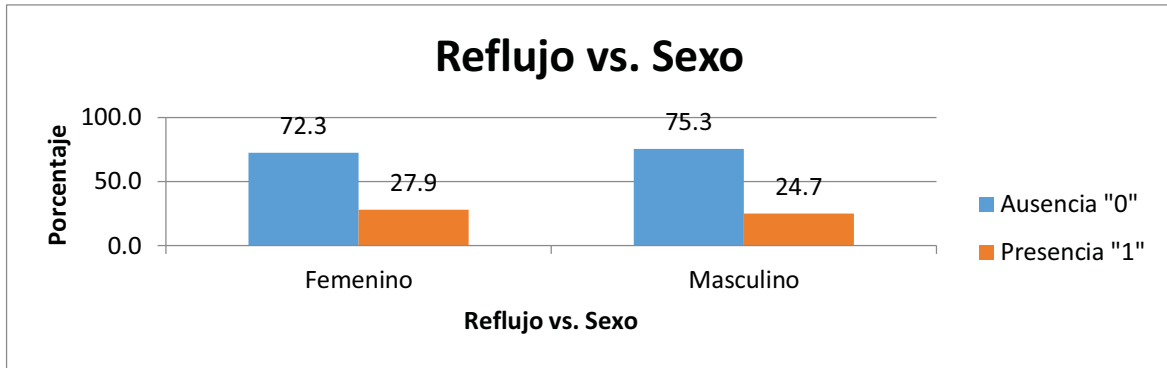


Tabla 2: Reflujo vs. Edad									
Reflujo	< 44 años		Entre 45 y 54 años		Entre 55 y 64 años		65 y > 70 años		Total
	N	%	n	%	n	%	n	%	
Ausencia de reflujo	5	62,5	44	83,0	233	71,9	270	71,8085	561
Presencia de reflujo	3	37,5	9	17,0	91	28,1	106	28,19	200
Total	8	100	53	100,0	324	100,0	376	100,0	761
$X^2 = 3.490991, p= 0.321932$ $< 44 \text{ años Vs. } 65 \text{ y } > 70 \text{ años } X^2 = 0.333895, p= 0.563374$									

Gráfico2.

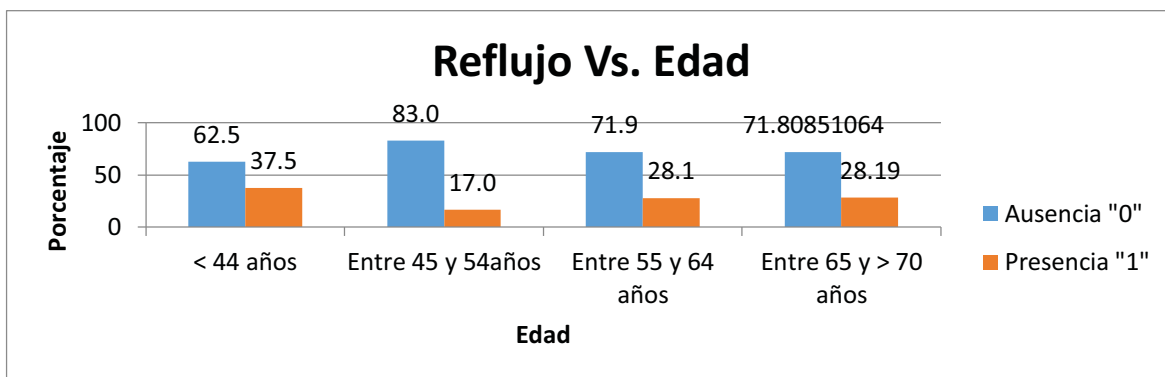


Tabla 3: Reflujo vs. PIO.									
	< 12 mmHg		Entre 13 y 14 mmHg		Entre 15 y 19 mmHg		20 o >		
Reflujo	n	%	N	%	n	%	n	%	Total
Ausencia de reflujo	94	72,9	222	77,6	185	69,5	60	75,0	561
Presencia de reflujo	35	27,1	64	22,4	81	30,5	20	25	200
Total	129	100,00	286	100,0	266	100,0	80	100,0	761
$X^2 = 4.752705, p= 0.190827$									
$< 12 \text{ mmhg Vs. } >20 \text{ mmHg. } X^2= 0.115725, p= 0.733718$									

Gráfico 3.

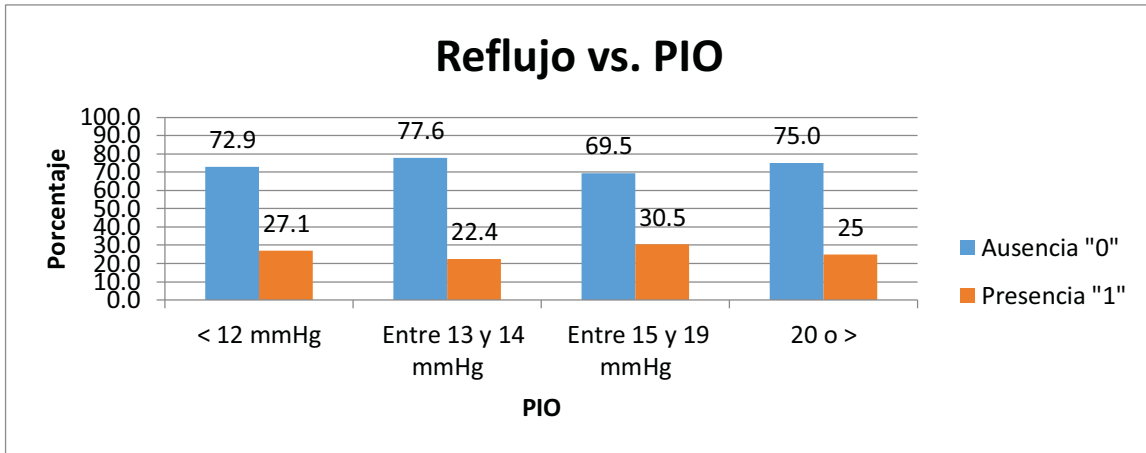


Tabla 4: Reflujo vs. DVP y sin DVP.

	Con DVP		Sin DVP		Total
	n	%	n	%	
Reflujo					
Ausencia de reflujo	62	83,8	499	72,6	561
Presencia de reflujo	12	16,2	188	27,4	200
Total	74	100,0	687	100,0	761

$X^2 = 4.286107, p= 0.038425$

Gráfico 4.

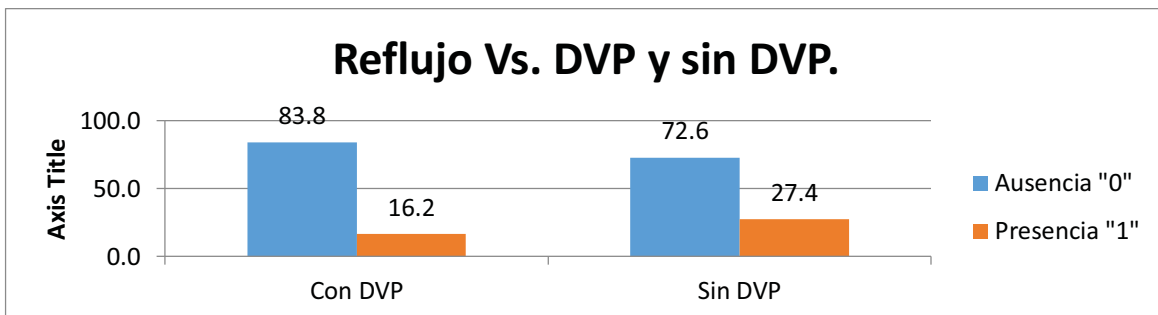
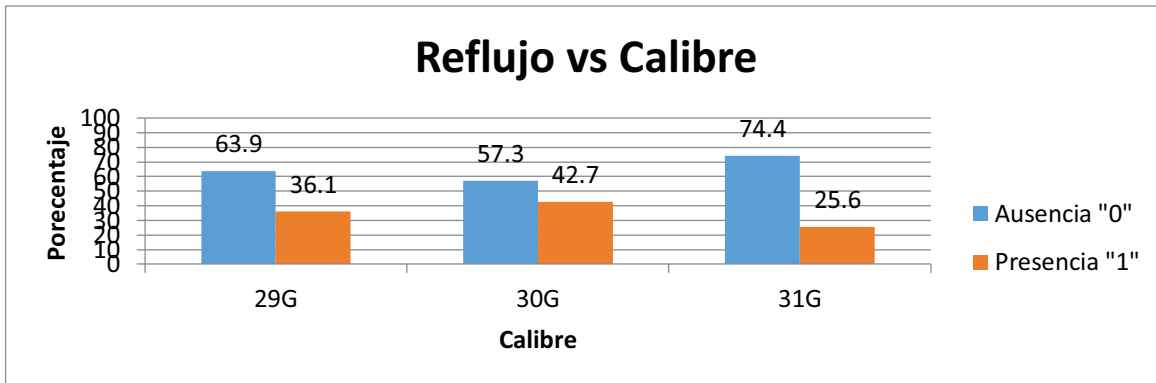


Tabla 5: Reflujo vs. Calibre de la aguja.							
Reflujo	Calibre 29G		Calibre 30G		Calibre 31G		Total
	n	%	n	%	n	%	
Ausencia de reflujo	159	63,9	204	57,30	198	74,40	561
Presencia de reflujo	90	36,10	76	42,70	34	25,60	200
Total	249	100,00	280	100,00	232	100,00	761
$X^2 = 28.796212$; $p = 0.000001$							

Gráfico5

5



Reflujo	Tabla 6.Reflujo Vs. Longitud de la aguja 30G.				Total
	1/2"		5/16"		
	n	%	n	%	
Ausencia de reflujo	61	64,2	143	77,3	204
Presencia de reflujo	34	35,8	42	22,7	76
Total	95	100,0	185	100,0	280
$X^2 = 5.435939$; $p = 0.019726$					

Gráfico 6.

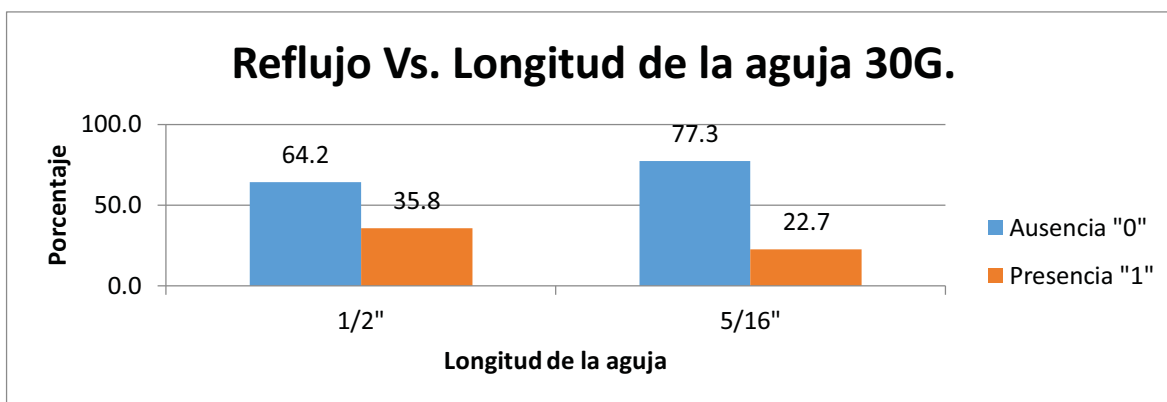


Tabla 7.Reflujo Vs. Seudofáquicos y fáquicos.					
Reflujo	Fáquicos		Seudofáquicos		Total
	n	%	n	%	
Ausencia de reflujo	407	72,78	154	82,20	561
Presencia de reflujo	168	21,22	32,0	22,7	200
Total	575	100,0	186	100,0	761

$X^2 = 10.468.443, p= 0.001214$

Gráfico 7.

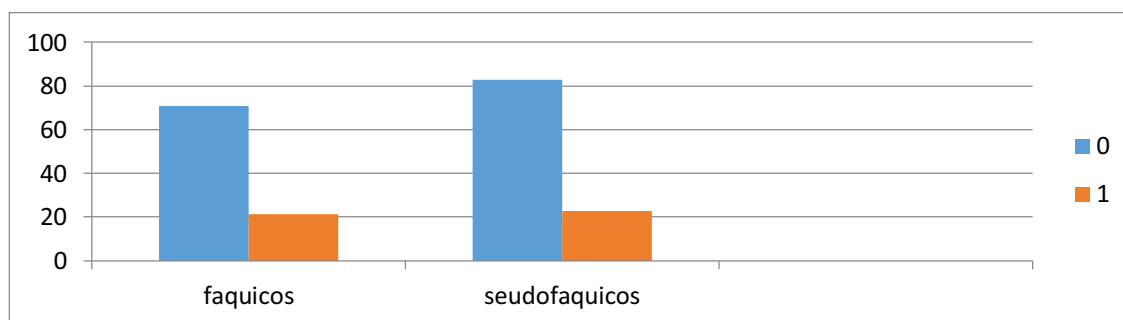


Tabla 8. Reflujo Vs. RDNP y RDP					
Reflujo	RDNP		RDP		Total
	n	%	n	%	
Sin reflujo	264	70,4	271	76,3	535
Con reflujo	111	29,6	84	23,7	195
Total	375	100,0	355	100,0	730
$X^2 = 3.284571, p = 0.069934$					

Grafico8.

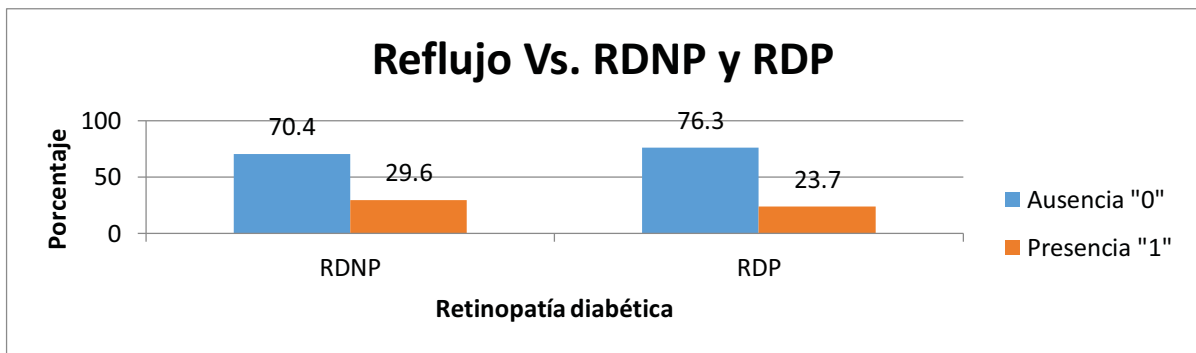


Tabla 9. Reflujo Vs. Volumen a inyectar.							
Reflujo	0,05 ml		0,08 ml		0,1 ml		Total
	n	%	n	%	n	%	
Sin reflujo	214	78,7	134	70,50	209	70,80	557
Con reflujo	58	21,30	56	29,50	86	29,20	200
Total	272	100,00	190	100,00	295	100,00	757
$X^2 = 5.678731; p = 0.058463$							
0,05 ml Vs. 0,1 ml $X^2 = 4.578099, p = 0.032383$							

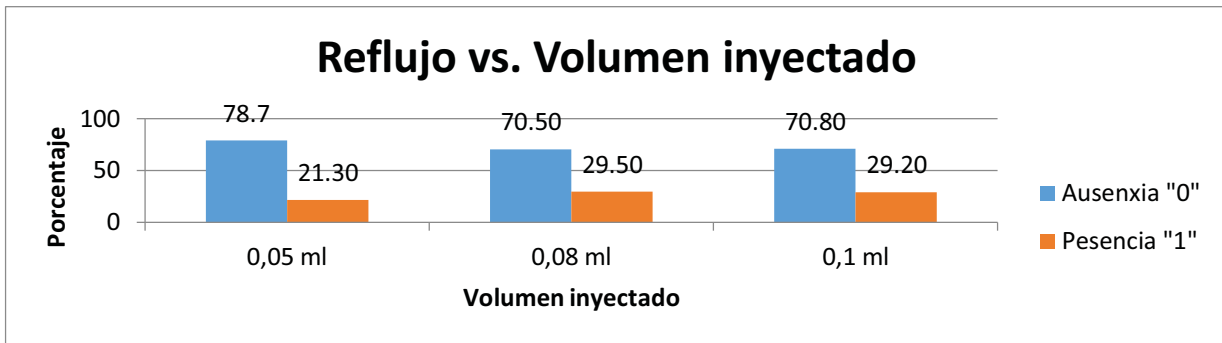
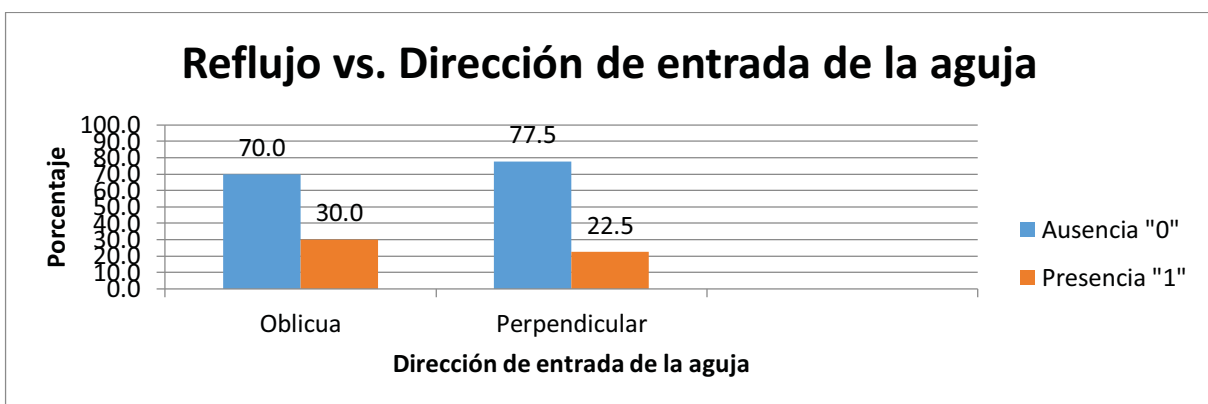


Tabla 10. Reflujo Vs. Dirección de entrada de la aguja					
	Túnel escleral		Perpendicular		
Reflujo	n	%	n	%	Total
Sin reflujo	268	70,0	293,0	77,5	561
Con reflujo	115	30,0	85	22,5	200
Total	383	100,0	378,0	100,0	761
$X^2 = 5.581471$; $p = 0.018151$					

Gráfico 10.



No hubo diferencia significativa en el reflujo debido al sexo ($X^2 = 0.967671$; $p = 0.325262$), la edad ($X^2 = 3.490991$; $p = 0.321932$) inclusive comprándose los grupos etarios extremos ($X^2 = 0.333895$, $p = 0.563374$), la PIO ($X^2 = 4.752705$; $p = 0.190827$), aunque se compararan los

valores extremos de PIO (< 12 mmHg Vs. >20 mmHg. $X^2= 0.115725$, $p= 0.733718$), ni estadio de la RD ($X^2= 3.284571$; $p= 0.069934$).

Por el contrario el reflujo fue estadísticamente menos frecuente en los ojos con DVP ($X^2 = 4.286107$; $p = 0.038425$), en los seudofáquicos ($X^2 = 10.468.443$; $p = 0.001214$), con las agujas de 5/16" ($X^2 = 5.435939$; $p = 0.019726$), con las agujas de menor calibre (31G) ($X^2 = 28.796212$; $p = 0.000001$) y la dirección de entrada perpendicular ($X^2 = 5.581471$; $p= 0.018151$). En cuanto al volumen, la significancia al comparar los 3 grupos fue marginal a favor del menor volumen ($X^2 = 5.678731$; $p = 0.058463$); sin embargo al comparar los grupos extremos la diferencia fue estadísticamente significativa presentando menor reflujo el grupo de 0,05 ml ($X^2 = 5.581471$; $p= 0.018151$)

CONCLUSIÓN Y DISCUSION

En nuestro trabajo encontramos que de los factores estudiados presentan menos reflujo el calibre más pequeño de la aguja, la longitud más corta de la aguja, la inyección de forma perpendicular, la presencia de cristalino, DVP y el menor volumen.

Concordamos con el trabajo de Pang y cols⁷, Pulido y cols⁹ en que efectivamente el menor grosor y la menor longitud de la aguja se relacionan con la menor aparición de reflujo como complicación inmediata aunque Sampat y cols¹⁶ señalan al aumento de PIO como inconveniente contiguo más importante. Nosotros no estudiamos la experiencia nociceptiva del paciente sin embargo, es relevante señalar que a menor grosor de la aguja hay menos dolor e incomodidad para el paciente. Mete G et al⁶. Por su parte Lee et al y You et al^{19,20} postulan el uso de microinyectores con microagujas que minimizan aún más el posible reflujo ya que deja un orificio de salida más pequeño que las agujas hipodérmicas.

Contrario a lo esperado la dirección de entrada perpendicular tuvo menos reflujo que la inyección en oblicua. Estimábamos que la dirección oblicua tendría un efecto de válvula que disminuiría el reflujo. Es posible que al cambiar la dirección de penetración de la aguja de unos 30-45° a 90° aumente el tamaño del orificio de entrada, favoreciendo el reflujo, y/o que el tiempo sea muy corto o el volumen muy pequeño para producir el deseado efecto de válvula.. Rodrigues et al, Özkaya et al, Peter et al y Knecht et al^{8,11,12,13} sostienen que para limitar el reflujo debe utilizarse la técnica de inyección tunelizada. López Guajardo et al manifiestan que ésta técnica reduce el reflujo en inyecciones de Pegaptanib¹⁵.

A semejanza de Frank y cols¹ y de Pang y cols⁷ encontramos que la PIO hasta unos 30 mmHg no aumenta significativamente el reflujo por lo que no resulta necesario realizar maniobras para disminuir la PIO previa a la inyección. En concatenación con este hecho, Kiddee et al⁴ y Alice et al⁵ encontraron que en pacientes no glaucomatosos y pacientes con degeneración macular no había elevación significativa de la PIO post inyección respectivamente, por lo que estos pacientes pueden ser inyectados sin temor iatrógeno. Lemos et al¹⁷ concluyó que en la mayoría de sus pacientes se presentó aumento de PIO post IVT y que el reflujo ayudó a disminuirla. En nuestro caso, la PIO post IVT no fue objeto de estudio pero es sugestivo estudiar esta variable en pacientes con glaucoma.

A pesar de que en este estudio no se evaluó el lugar de inyección, Turqut et al y Zinkernagel et al^{14,3} habían encontrado que el reflujo es menor en el cuadrante temporal inferior en relación al temporal superior, todos nuestros pacientes fueron inyectados en el cuadrante temporal superior por lo que sería interesante evaluar esta premisa.

Puesto que a menor volumen inyectado hay menor cantidad de reflujo, las compañías farmacéuticas, al momento de desarrollar nuevos medicamentos deberían tener como objetivo, el menor volumen posible. Lorenz y cols¹⁰ estimaron el reflujo y la necesidad de paracentesis post IVT habiendo aplicado 0,1 ml, encontraron que a menor grosor, menor reflujo y mayor necesidad de paracentesis; asimismo encontraron que la seudofaquia no influye de manera importante en la aparición de reflujo.

Hallamos que los fáquicos tienen menor posibilidad de reflujo que los seudofáquicos. Simultáneamente, nos llama la atención el hecho de que la presencia de DVP se relacione con la menor aparición de reflujo y no así la seudofaquia ni la mayor edad, dado que estos dos últimos factores se relacionan con el DVP. Lemos et al¹⁸ expresó que la edad, sexo, estatus de faquia o seudofaquia no intervienen en la aparición del reflujo.

Las variables demográficas estudiadas y el estadio de RD no influyeron en la aparición de reflujo post IVT según nuestros resultados, por lo que no deberían ser motivo de preocupación al momento de aplicar una IVT.

Las limitaciones de este estudio fueron de índole material dada la carencia de insumos hospitalarios. Los grupos no estuvieron perfectamente equilibrados dada la imposibilidad de conseguir en nuestro centro las agujas de los calibres y longitudes deseados. Igualmente, como es de esperarse, hubo pocos pacientes con DVP y seudofáquicos en cada grupo.

En conclusión recomendamos usar jeringas con aguja de calibre 31 G o menor y longitud 5/16", usar el menor volumen posible e inyectar perpendicularmente a la superficie ocular. Nuestros resultados demuestran que no es necesario reducir la presión intraocular ni tomar medidas especiales respecto a la edad o sexo.

Los estatus de DVP y seudofaquia no representan problemas en las inyecciones siendo más bien favorables.

REFERENCIAS

1. Frank L. Brodie, Jason Ruggiero, MD, Devon H. Ghodasra, MD, James Z Hui, Brian L. VanderBeek, MD MPH, and Alexander J. Brucker, MD Volumen and Composition of Reflux Following Intravitreal Injection Retina. 2014 Jul; 34(7): 1473–1476..
2. Frank L. Brodie, Jason Ruggiero, MD, Devon H. Ghodasra, MD, Kian Eftekhari, MD, James Z. Hui, Alexander J. Brucker, MD, and Brian L. VanderBeek A Novel Method for the Measurement of Reflux from Intravitreal Injections: Data from 20 Porcine Eyes, MD MPH Retina. 2014 Jul;39(7):752-7. doi: 10.3109/02713683.2013.864774
3. Martin S. Zinkernagel; Petra Schorno; Andreas Ebnetter; Sebastian Wolf Scleral Thinning After Repeated Intravitreal Injections of Antivascular Endothelial Growth Factor Agents in the Same Quadrant Author Affiliations & Notes Investigative Ophthalmology & Visual Science March 2015, Vol.56, 1894-1900. doi:10.1167/iovs.14-16204.
4. Kiddee W, Montriwet M (2015) Intraocular Pressure Changes in Non-Glaucomatous Patients Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. PLoS ONE 10(9): e0137833. doi:10.1371/journal.pone.0137833.
5. Alice L Yu, Florian Seidensticker, Markus Schaumberger Ulrich Welge-Lussen and Armin Wolf Evaluation of intraocular pressure elevation after multiple injections of intravitreal ranibizumab Clin Ophthalmol. 2014; 8: 743–747. Published online 2014 Apr 11. doi: [10.2147/OPHTH.S58410](https://doi.org/10.2147/OPHTH.S58410).
6. Mete Güler, Burak Bilgin, Musa Çapkın, Ali Şimşek, and Şemsettin Bilak¹ Assessment of Patient Pain Experience during Intravitreal 27-Gauge Bevacizumab and 30-Gauge Ranibizumab Injection Korean J Ophthalmol. 2015 Jun; 29(3): 190–194. Published online 2015 May 20. doi: [10.3341/kjo.2015.29.3.190](https://doi.org/10.3341/kjo.2015.29.3.190)
7. Pang, Claudine E; Mrejen, Sarah; Hoang, Quan V; Sorenson, John A; Freund, K Bailey- Association between needle size, postinjection reflux, and intraocular pressure spikes after intravitreal injections *Retina*. 2015 Feb. 35 (7): 1401-1406.
8. Rodrigues EB, Meyer CH, Grumann AJr, Shiroma H, Aguni JS, Farah ME Tunneled scleral incision to prevent vitreal reflux after intravitreal injection.. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143: 1035–1037.

9. Pulido JS, Pulido CM, Bakri SJ, McCannel CA, Cameron JD. The use of 31-gauge needles and syringes for intraocular injections. Eye (Lond). 2007 Jun;21(6):829-30. Epub 2006 Jul 14.
10. Lorenz K, Zwiener I, Mirshahi A Subconjunctival reflux and need for paracentesis after intravitreal injection of 0.1 ml bevacizumab: comparison between 27-gauge and 30-gauge needle. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 Nov;248(11):1573-7. doi: 10.1007/s00417-010-1490-y. Epub 2010 Aug 21.
11. Peter A. Karth, MD, MBA, and Mark S. Blumenkranz, MD, Palo Alto, Calif. Update on Intravitreal Injection Techniques. On the anniversary of the consensus guidelines, a look at what evidence gathered over the decade has taught us. 5/8/2014.
12. Özkaya A, Alkin Z, Celik U, Yüksel K, Ozgurhan EB, Agca A, et al. Comparing the effects of three different intravitreal injection techniques on vitreous reflux and intraocular pressure. J Ocul Pharmacol Ther 2013;29:325-329. - See more at: http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/c/48183/#sthash.sHm8s1K9.dpuf.
13. Knecht PB, Michels S, Sturm V, Bosch MM, Menke MN. Tunnelled versus straight intravitreal injection: Intraocular pressure changes, vitreous reflux, and patient discomfort. Retina 2009;29:1175-1181. - See more at: http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/c/48183/#sthash.sHm8s1K9.dpuf
14. Burak Turgut, Tamer Demir, and Ulku Celiker The Effects of Injection Site on the Reflux Following Intravitreal Injections J Clin Med Res. 2009 Dec; 1(5): 280–284. Published online 2009 Dec 28. doi: [10.4021/jocmr2009.12.1280](https://doi.org/10.4021/jocmr2009.12.1280).
15. Lopez-Guajardo L, Del Valle, Moreno JP, Teus MA. Reduction of pegaptanib loss during intravitreal delivery using an oblique injection technique. Eye. 2008;22(Lond)(3):430–433
16. Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. Curr Opin Ophthalmol. 2010 May;21(3):178-83. doi: 10.1097/ICU.0b013e328338679a.
17. Lemos V, Cabugueira A, Noronha M, Abegão Pinto L, Reina M, Branco J, Gomes T. Intraocular Pressure in Eyes Receiving Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injections. Ophthalmologica. 2015;233(3-4):162-8. doi: 10.1159/000369478. Epub 2015 Mar 13.
18. Ricardo Lemos-Reis,¹ Nuno Moreira-Gonçalves,¹ António B Melo,¹ Ângela M Carneiro,^{1,2} and Fernando M Falcão-Reis Immediate effect of intravitreal injection of bevacizumab on intraocular pressure Clin Ophthalmol. 2014; 8: 1383–1388. Published online 2014 Jul 23. doi: [10.2147/OPTH.S64721](https://doi.org/10.2147/OPTH.S64721).
19. Chang Yeol Lee, Yong Sung You, Sung Ho Lee, Hyungil Jung Tower microneedle minimizes vitreal reflux in intravitreal injection. Biomedical Microdevices. October 2013, Volume 15, Issue 5, pp 841-848
20. Yong Sung You ,Chang Yeol Lee, Chengguo Li ,Sung Ho Lee ,Kibom Kim , Hyungil Jung An Arched Micro-Injector (ARCMi) for Innocuous Subretinal Injection PLoS One. 2014 Aug 11;9(8):e104145. doi: 10.1371/journal.pone.0104145. eCollection 2014
21. Arias, F. *El proyecto de investigación: Introducción a la metodología científica* Editorial Episteme. Caracas. 2004.

22. Bernal. T. Metodología de la Investigación. Editorial Prentice: Hall. Bogotá. Colombia 2010.
23. Stracuzzi S. y Martins F. Metodología de la Investigación cuantitativa. Edit. *FEDUPEL*. 2da edición, Caracas. 2010
24. Universidad Pedagógica Experimental Libertador. Manual de trabajo de grado de Especialización Maestría y tesis Doctorales. Caracas. Venezuela. 2013.
25. Van Dalen y Meyer. Métodos y Técnicas de Investigación Social. McGraw-Hill Interamericana. Editores, México. 1989.

ANEXOS

Consentimiento Informado

Yo _____ Cédula _____
autorizo al Dr. _____ Y a sus asistentes y/o asociados adscritos al Centro Oftalmológico Regional de Aragua a realizar inyecciones intravítreas con fines terapéuticos y a servir como base de datos para el proyecto de investigación que lleva por título: "Determinación de factores que intervienen el reflujo post intravítreo de antiangiogénicos" en mi persona _____

Estoy entiendo y satisfecho con la información que se me ha dado sobre este tratamiento/ procedimiento gracias a las explicaciones del médico tratante. Y que específicamente se me ha explicado a) La naturaleza y descripción del procedimiento/ tratamiento propuesto b) Mi derecho y libertad de ejercer el consentimiento informado c) El propósito y necesidad de los procedimientos/tratamientos recomendados d) Los posibles beneficios, riesgos y efectos secundarios incluyendo los problemas potenciales relacionados con la recuperación de este procedimiento/tratamiento. e) Las alternativas si existiese alguna para el procedimiento /tratamiento a recibir. f) Los riesgos relevantes, beneficios, efectos secundarios de las alternativas al procedimiento/ tratamiento propuesto incluyendo los posibles resultados de no recibir este procedimiento/tratamiento g) La conservación del anonimato en el proyecto a realizarse.