



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”**

Terapia Fotodinámica con Verteporfirina en córneas con
neovascularización en plano estromal como factor de protector de episodio de
rechazo en pacientes con queratoplastia parcial penetrante en la UMAE
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio
González Garza”

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MEDICION ESPECIALISTA EN
OFTALMOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. JOSÉ ARTURO ESPINOSA BALLESTEROS

ASESOR DE TESIS:

DRA KARLA VERDIGUEL SOTELO

MEXICO D.F. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Instituto Mexicano del Seguro Social
U.M.A.E. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La
Raza “Dr. Gaudencio González Garza”
Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de medicina

Terapia Fotodinámica con Verteporfirina en córneas con neovascularización en plano estromal como factor de protector de episodio de rechazo en pacientes con queratoplastia parcial penetrante en la UMAE Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”

Proyecto de Investigación

AUTORES:

Alumno: Arturo Espinosa Ballesteros

Residente de Segundo año Oftalmología UMAE HG CMNR.

Matrícula: 98362601 correo electrónico: arturo_espinosa19@hotmail.com

Calzada Vallejo S/N esquina con Jacarandas. Col. La Raza, Delegación Azcapotzalco, México DF

Tel: 5724 5900

Directora de tesis: Dra. Verdiguél Sotelo Karla

Médico Adscrito al Servicio de Oftalmología; Clínica de Córnea y superficie ocular UMAE HG CMNR

Matrícula: 99373385 correo electrónico dalinde_karlaverdiguél@hotmail.com

Calzada Vallejo S/N esquina con Jacarandas. Col. La Raza, Delegación Azcapotzalco, México DF

Tel: 5724 5900

Asesor Metodológico: Arturo Carrasco Quiroz

Médico Adscrito al Servicio de Oftalmología; HECMN Siglo XXI

Matrícula: correo electrónico arturocarrasco@outlook.com

Av. Cuauhtémoc Col. Doctores# 330. Distrito Federal, D.F. 06720 México. Teléfono: 5627-6900

**TERAPIA FOTODINÁMICA CON VERTEPORFIRINA EN CÓRNEAS
CON NEOVASCULARIZACIÓN EN PLANO ESTROMAL COMO FACTOR DE
PROTECTOR DE EPISODIO DE RECHAZO EN PACIENTES CON
QUERATOPLASTIA PARCIAL PENETRANTE EN LA UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA “DR.
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”**

(R-2013-3502-114)

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE DEUCACION E INVESTIGACIÓN EN SALUD DE LA UMAE HOSPITAL
GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA. CMN LA RAZA. IMSS**

**DRA. KARLA VERDIGUEL SOTELO
PROFESOR TITULAR Y ADSCRITO AL SERVICIO DE CORNEA- OFTALMOLOGIA
DE LA UMA HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA. CMN LA RAZA.
IMSS**

**DRA. KARLA VERDIGUEL SOTELO
ASESOR DE TESIS - PROFESOR TITULAR Y ADSCRITO AL SERVICIO DE CORNEA-
OFTALMOLOGIA DE LA UMA HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA.
CMN LA RAZA. IMSS**

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 09/08/2013

DRA. KARLA VERDIGUEL SOTELO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con titulo:

Terapia Fotodinámica con Verteporfirina en córneas con neovascularización en plano estromal como factor de protector de episodio de rechazo en pacientes con queratoplastia parcial penetrante en la UMAE Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza "Dr. Gaudencio González Garza"

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3502-114

ATENTAMENTE

DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

TABLA DE CONTENIDO:

I.	Hoja frontal.....	1
II.	Autores.....	2
III.	Título de proyecto de presentación.....	3
IV.	Dictamen de Autorizado.....	4
V.	Tabla de contenido y abreviaturas.....	5
VI.	Resumen estructurado.....	6
VII.	Servicio.....	7
VIII.	Antecedentes.....	7
IX.	Justificación.....	11
X.	Planteamiento del problema y pregunta de investigación.....	11
XI.	Hipótesis.....	12
XII.	Objetivos.....	12
XIII.	Material, pacientes y métodos.....	13
XIV.	Variables del estudio.....	15
XV.	Descripción general del estudio.....	18
XVI.	Análisis estadístico.....	18
XVII.	Consideraciones y ética	19
XVIII.	Recursos para el estudio	20
XIX.	Cronograma de Actividades.....	20
XX.	Anexos.....	21
XXI.	Resultados.....	25
XXII.	Referencias y bibliografía.....	32

ABREVIATURAS

CENATRA: Centro Nacional de Trasplantes

CMN: Centro Médico Nacional

FDA: Food and drug administration

HE: Hospital de Especialidades

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

LIO: Lente Intra Ocular

QPP: Queratoplastia Penetrante

TFD: Terapia Fotodinámica

UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad

UV: Ultra violeta.



Terapia Fotodinámica en pacientes con neovascularización corneal en plano estromal como factor protector de rechazo corneal en la U.M.A.E. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”



Verdiguel K.^a, Carrasco A.^b, Ávila G.M.^c, Espinosa J.A.^c.

^aMédico Adscrito al Servicio de Cornea, CMN la Raza.

^bMédico Adscrito al Servicio de oftalmología CMN Siglo XXI.

^cMédico Residente de Oftalmología 2do Año, CMN la Raza .

Resumen:

Palabras clave:

Queratoplastía Penetrante

Terapia fotodinámica

Vascularización Corneal

Verteporfirina

Rechazo

Objetivo: La queratoplastía, consiste en la sustitución de parte o de todo el tejido corneal del paciente por un injerto procedente de un donante fallecido. Diversas causas son las que conllevan a ofrecer un trasplante corneal como opción terapéutica, muchas de estas patologías presentan vascularización afectando diferentes segmentos como cuadrantes de la córnea. Intentamos determinar la tasa de rechazo, posterior a la aplicación de terapia fotodinámica, sometiendo a los pacientes a trasplante corneal, con el antecedente de vascularización.

Material y Métodos: Se evaluaron todos aquellos pacientes del servicio de oftalmología, Cornea, derechohabientes, con expediente, con el antecedente de vascularización del estroma a más de 0.5 mm del limbo que sean candidatos a trasplante, mayores de 18 años, sexo indistinto. Se administró previo al trasplante medicamento Verteporfirina (visudyne) 15mg en 10 minutos solución total de la jeringa 50 ml. Inmediatamente después se realiza un único disparo de laser argon (longitud de onda de 689 nm) de 83 segundos sobre vaso nutricio limbal, repitiendo en caso de ser necesario. Emitiendo una dosis de luz de 50 J/cm². Se trasplantan en un periodo no menor de 3 meses y se da seguimiento durante un año, en espera de la presencia de un evento o no de rechazo.

Resultados:

Conclusiones:

RevMedInstMex Seguro Soc 2013; Vol 1. 1-19.

Correspondencia. Tel: 044 55 4384 7012

E-mail: arturo_espinosa19@hotmail.com

III.SERVICIO

Oftalmología

IV. ANTECEDENTES

La ceguera ocasionada por alteraciones corneales secundarias a infecciones, distrofias u otra patología es un problema importante de salud a nivel mundial¹. Las indicaciones para el trasplante de córnea han cambiado con el tiempo y varían en función de cada país. Por ejemplo, la queratopatía bulosa es la indicación más frecuente de trasplante de los países desarrollados, mientras que las enfermedades infecciosas de la córnea y cicatrices corneales son más frecuentes en los países en desarrollo^{2, 3}.

Un informe sobre las indicaciones de trasplante en Irán entre 1997 y 2003 mostró que las indicaciones más comunes fue queratocono con opacidades de la córnea y cicatrices, distrofias corneales, queratopatía bulosa pseudofáquica y retrasplantes en orden descendente.³ La mayoría de las causas de queratopatía bulosa correspondió a pacientes pseudofáquicos (86,8%). Tal aumento puede atribuirse al cambio en la técnica de la cirugía: extracción extracapsular de catarata o facoemulsificación, con mayor daño a las células endoteliales en el primer caso.⁴

Las queratitis infecciosas requieren un trasplante de córnea en el 10,1%. Los agentes causales más frecuentes fueron bacterias seguidas de hongos, herpes simple y especies de Acanthamoeba. Las infecciones corneales aumentan su frecuencia cuando hay factores de riesgo presentes tales como uso de lentes de contacto, cirugía refractiva, uso de esteroides tópicos.¹

Una causa poco frecuente en nuestro medio son las cicatrices corneales infecciosas no asociadas a herpes, como las ocasionadas por Tracoma, las cuales en zonas orientales y África tienen prevalencia mucho mayor que en América Latina.¹

Se estima que las infecciones por Chlamydia afectan a 6 millones de humanos (15% de casos de ceguera) con 146 millones de casos con enfermedad activa.⁵ En México se reporta una prevalencia alta de conjuntivitis foliculares crónicas por Chlamydia, de los cuales hasta del 58% presenta afección corneal.⁶ Onchocerciasis ocasiona ceguera en 270,000 casos, y 120 millones de personas se encuentran con alto riesgo.

Las infecciones oculares herpéticas afectan a 500,000 personas en Estados Unidos,⁶ mientras que en México las recurrencias herpéticas son responsables hasta del 26% de las fallas de trasplante corneal.⁷ Se estima un hallazgo histopatológico angiogénico en 19.9% de botones corneales.⁷

La Asociación Americana de Banco de Ojos informa que se realizan 40.000 trasplantes de córnea anuales en los Estados Unidos. Sin embargo, la supervivencia de los trasplantes de córnea se compromete gravemente cuando los injertos se colocan en zonas vascularizadas y con datos de inflamación activa, formando lechos de muy alto riesgo para falla del trasplante.⁸

La queratoplastia penetrante (QPP), consiste en la sustitución de parte o de todo el tejido corneal del paciente por un injerto procedente de un donante fallecido

La falla de trasplante se define como la pérdida de claridad de la córnea central. La falla endotelial primaria fue definida como un edema irreversible de la córnea trasplantada sin causa aparente, y consiste de dos tipos: falla primaria del donador y falla tardía endotelial. En la falla primaria del donador hay un defecto inexplicable de la córnea con adelgazamiento y opacidad en las primeras 2 semanas posteriores al trasplante.⁹

En la falla endotelial tardía existe una descompensación gradual de la córnea sin causa aparente, sin respuesta a tratamiento con corticoesteroides y sin historia reciente de rechazo previo.¹⁰

Las córneas que no se aclararon dentro de los primeros 10 días del postoperatorio fueron declaradas como fallas primarias. El tejido que se aclaró después de la cirugía y posteriormente se opacó en un periodo de tres meses fue considerado como falla secundaria.¹¹

Las tres causas más comunes de fallas del injerto en un estudio de 4499 trasplantes fueron: rechazo (34%), infección (18%) glaucoma (9%). El mayor factor de riesgo para presentar rechazo fue el cirujano, en particular que decidió el manejo postoperatorio, con una variación de riesgo de 14 veces.¹²

Las asociaciones estadísticamente significativas con el fracaso del injerto fueron edema corneal pseudofáquico, cuya tasa de fracaso fue mayor con LIO de cámara anterior que con las LIO de cámara posterior.¹²

La vascularización del receptor es una causa fundamental para episodios fulminantes de rechazo en el trasplante de córnea.¹² Además, el crecimiento postoperatorio de los vasos sanguíneos y linfáticos en el lecho receptor avascular es un promotor de rechazo inmunológico posterior, incluso en trasplantes de córnea con riesgo "normal".¹⁰ Esta proliferación de vasos linfáticos permite el acceso eficiente de células presentadoras de antígeno y material antigénico a los ganglios linfáticos regionales, y acelera la sensibilización a antígenos de injerto contra huésped.¹³ Por esta razón, la supresión de la neovascularización en el entorno de trasplante de córnea es el área central para nuestra investigación.

Los pacientes con secuelas de queratitis asociadas a virus del herpes simple tienen un mayor riesgo de resultados adversos del aloinjerto de córnea en comparación con aquellos trasplantes por queratocono y distrofia endotelial de Fuchs.¹⁴ El curso postoperatorio puede ser complicado por las altas tasas de recurrencia, el rechazo del injerto, y el fracaso del injerto secundarios a neovascularización corneal por procesos inflamatorios crónicos característicos de este virus. A pesar de una remisión clínica de 6 meses se ha demostrado que hasta el 74% cursan con inflamación corneal activa, un hallazgo que se asoció con neovascularización clínica. Rechazos de aloinjertos fueron experimentados por 34% de estos pacientes.¹³

La neovascularización corneal se presenta usualmente como consecuencia de procesos infecciosos, inmunológicos, isquémicos, traumáticos o lesiones a células limbares. Dichas afecciones se acompañan de cicatrización, edema estromal, depósitos lipídicos e inflamación que conlleva a disminución de visión y pronóstico visual pobre posterior a trasplante ^{10,14}

La neovascularización corneal implica el surgimiento de nuevos vasos a partir de capilares y vénulas en el plexo del limbo corneal. Los patrones de neovascularización corneal incluyen vascularización superficial, pannus vascular y vascularización estromal. La vascularización superficial sólo se extiende por debajo del epitelio, el pannus vascular implica crecimiento vascular y de colágeno en la periferia y se asocia principalmente a trastornos inflamatorios de la superficie ocular; la invasión vascular estromal se extiende entre la capa de Bowman y membrana de Descemet. ¹⁶

Presenta una fase latente prevascular, una fase de neovascularización activa y una fase de maduración y regresión vascular. ¹⁷

La neovascularización corneal en el lecho del receptor es un factor de riesgo establecido para rechazo de injerto corneal y falla del trasplante. Es la causa más evidente de rechazo clínico anterior que condiciona mayor número de episodios fulminantes. ¹⁸ Así mismo afecta la longevidad del trasplante. La vascularización estromal aumenta el riesgo de fracaso en mayor proporción a las otras dos presentaciones, mientras que la neovascularización superficial afecta principalmente en la agudeza visual posoperatoria. ¹²

A lo largo de la historia se han investigado distintas formas de evitar la neovascularización corneal, por medio de diversos tratamientos médicos y quirúrgicos. Dentro de los tratamientos médicos, han sido utilizados los esteroides, fármacos antiinflamatorios, agentes antivascuales factor de crecimiento endotelial, y la ciclosporina. ¹⁹ Los tratamientos quirúrgicos, han incluido el uso del láser, terapia fotodinámica, queratectomía superficial y tratamientos basados en diatermia / cauterización, todos ellos con resultados variables.

El uso de microscopia especular permite determinar la densidad celular endotelial, el pleomorfismo (Las alteraciones en la forma células endoteliales) celular, el polimegatismo (Variación del tamaño de las células endoteliales) parámetros de densidad celular superior o igual a 2000 cel./ mm². se consideran aceptables, el mosaico celular debe ser monomorfo sin marcado pleomorfismo ni polimegatismo, pronosticando así un trasplante exitoso. ²²

El principio de la TFD consiste en la interacción de luz, un medicamento fotosensibilizante y oxígeno. Por medio de la generación de intermediarios reactivos del oxígeno, la TFD propician efecto citotóxico potente. ²⁷

La Verteporfina es un fotosensibilizante compuesto de un anillo A de monoácido derivado de benzopiridina, disponible comercialmente como Visudyne, la cual es transportada por medio de Lipoproteínas de baja densidad (LDL) hacia células endoteliales de vasculatura anormal. Una vez concentrada en dichas zonas se excita con luz de láser con longitud de onda de 689nm. Una vez activada, la molécula de Verteporfina genera radicales libres que lesionan el endotelio vascular. ¹¹

La FDA ha aprobado el sistema de fotosensibilización con verteporfina para neovascularización subfoveal coroidea ocasionada por degeneración macular relacionada a la edad y neovascularización subfoveal secundaria miopía patológica, En marzo del 2012 se aprobó su uso también en histoplasmosis ocular.⁵

El uso de terapia fotodinámica es de uso común en nuestro servicio, en pacientes con neovascularización independientemente de la causa de fondo, siempre y cuando sean candidatos a trasplante corneal, dada su disponibilidad en el cuadro básico, se viene utilizando desde hace tiempo, se ha observado su beneficio, puesto que disminuye grosor y longitud desafortunadamente no se ha dado un seguimiento significativo a pacientes tratados con verteporfina y así determinar que tanto funge el fotosensibilizante como factor protector ante un episodio de rechazo corneal.

Los pacientes deben evitar la luz directa o artificial intensa durante 5 días después del tratamiento con verteporfina. Aquellos que requieren salir a la calle en pleno día después del tratamiento deben proteger su piel y ojos utilizando ropa protectora oscura y lentes oscuros. Los protectores solares UV no son eficaces contra las reacciones de fotosensibilidad.⁵

Las contraindicaciones principales para el uso de verteporfina son en personas con porfiria y alergia a los componentes del medicamento (verteporfina, lactosa, huevo, fosfatidilglicerol, palmitato ascórbico, dimiristolfosfatidilcolina e hidroxitoluenobutilado).

Del 10-30% pueden cursar con reacciones eritematosas en el sitio de inyección transitorias, dolor de espalda durante la inyección, y cambios visuales (visión borrosa, disminución de agudeza visual, escotomas visuales, en su mayoría transitorias).⁵

Del 1 al 5% de los pacientes comparados con placebo pueden presentar blefaritis, conjuntivitis, cataratas, ojo seco, dolor ocular, astenia, fiebre, síndrome gripal, reacciones corporales de fotosensibilidad, fibrilación auricular, hipertensión, alteraciones vasculares periféricas, anemia, elevación de enzimas hepáticas.⁵

El uso de Terapia fotodinámica con Verteporfina produce trombosis microvascular dirigida a la oclusión selectiva de neovasos.⁶ Este tratamiento ha sido exitosamente utilizado en enfermedades coriorretinianas como degeneración macular relacionada a la edad y miopía patológica. Se ha demostrado recientemente su seguridad y eficacia en el tratamiento de neovascularización corneal en humanos y modelos animales.²⁷

La experiencia con TFD en México con 49 casos de pacientes con neovascularización corneal en cuatro cuadrantes tratados con Verteporfina permite una disminución de longitud de neovascularización hasta en 50% mantenida a dos meses de seguimiento previos a trasplante corneal, sin embargo el 90% presentó revascularización corneal a los seis meses.²⁵

VI. JUSTIFICACIÓN

La prevención del episodio de rechazo corneal es un reto para los oftalmólogos ya que permite mejorar la calidad visual del paciente, así como disminuir los costos que representa al IMSS el tratar y en ocasiones retrasplantar al paciente con rechazo corneal. Uno de los factores que más se ha visto que influye en el éxito del trasplante es la vascularización corneal. El éxito del trasplante dependerá en gran medida, entre otros factores, del diagnóstico prequirúrgico y los cuadrantes vascularizados involucrados previo al trasplante. El tratar la vascularización corneal previo a la cirugía con terapia fotodinámica con Verteporfirinapermitirá disminuir la frecuencia de episodio de rechazo corneal en nuestros pacientes trasplantados mejorando así el éxito del trasplante, evitando así cirugías subsecuentes (retrasplantes), eficientando el uso de botones corneales procurados y recursos del instituto, así como agilizar la espera en la base de datos del CENATRA para futuros receptores.

VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La UMAE HE CMN la Raza actualmente es el Hospital del IMSS que más trasplantes realiza a nivel nacional. Gran parte de nuestros pacientes trasplantados presentan vascularización corneal prequirúrgica siendo un factor de mal pronóstico para presentar rechazo corneal. Nuestro Hospital cuenta con la Terapia Fotodinámica con Verteporfirina como tratamiento prequirúrgico en pacientes con córneas vascularizadas, pero no han existido publicaciones con respecto a la mejoría en el pronóstico de estos pacientes tratados con TFD prequirúrgica, por lo que consideramos importante conocer el papel que juega la terapia en estos pacientes.

¿Cuál es el riesgo de presentar episodio de rechazo corneal que tienen los pacientes trasplantados de córnea previa aplicación de terapia fotodinámica con Verteporfirina en corneas con neovascularización en plano estromal durante el primer año postrasplante en la UMAE CMN la Raza?

VIII. HIPOTESIS

Los pacientes trasplantados de córnea previa aplicación de terapia fotodinámica con Verteporfirina en corneas con neovascularización en plano estromal, tendrán menos riesgo de episodio de rechazo corneal durante el primer año postrasplante en comparación con los pacientes que no se les aplicó Terapia Fotodinámica en años anteriores, con el mismo diagnóstico prequirúrgico.

IX. OBJETIVOS

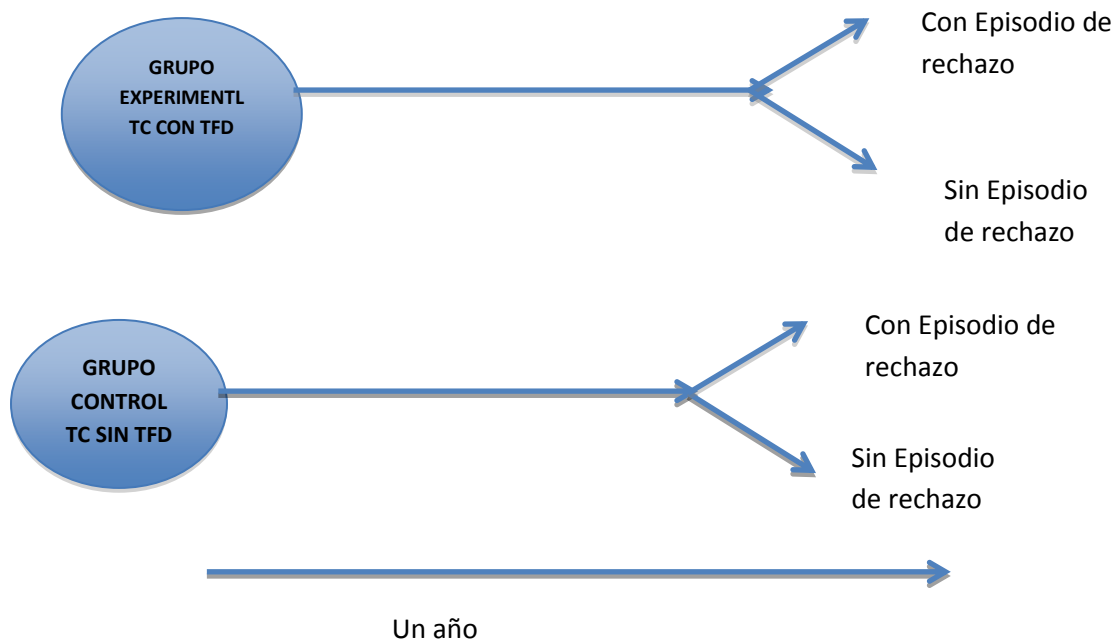
General: Determinar el riesgo de episodio de rechazo corneal que tienen los pacientes trasplantados de córnea con neovascularización corneal con y sin terapia fotodinámica con Verteporfirina

- **Secundarios:**
- Determinar la frecuencia de episodio de rechazo corneal con y sin TFD con Verteporfirina
- Determinar efectos secundarios de la aplicación del verteporfin (Vysudine)
- Determinar el riesgo que tienen los demás factores que influyen en el episodio de rechazo corneal (edad, genero, tiempo quirúrgico, diagnóstico prequirúrgico, comorbilidades sistémicas, conteo endotelial, etc)

X. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño: Tratamiento

Tipo de estudio: Cuasiexperimental; longitudinal, experimental, analítico, prolectivo (causa – efecto) y ambispectivo (pacientes trasplantados del 2010 a 2013).



Grupo control: conformado por una Cohorte histórica de 150 pacientes trasplantados previamente (2010-2012), antes del uso de TFD en nuestra unidad.

Grupo experimental: pacientes que serán trasplantados del 2012-2013 a quienes se les haya aplicado TFD en córneas vascularizadas en plano estromal.

Seguimiento: 1 año, con revisiones a los 3, 6,9 y 12 meses

Tiempo Cero: Trasplante corneal

Lugar: UMAE HE CMN la Raza

Población en estudio: pacientes mayores de 18 años a los que se les realizará trasplante de cornea durante el periodo comprendido de 2010 a 2013

Criterios de Selección:

- **Criterios de inclusión:**
 - Todos aquellos pacientes derechohabientes, con expediente, con vascularización del estroma a más de 0.5 mm del limbo que sean candidatos a trasplante. Mayores de 18 años, sexo indistinto, que hayan firmado consentimiento informado y que puedan acudir a consultas subsecuentes de revisión.

- **Criterios de exclusión**
 - Pacientes menores de 18 años
 - Vascularización superficial
 - Pacientes hipersensibles al Verteporfin
 - Que no cuenten con expediente clínico completo

- **Criterios de eliminación**
 - Mala adherencia al tratamiento
 - Pérdida de Afiliación
 - Pacientes a los que se les haya realizado colgajo conjuntival o membrana amniótica con la imposibilidad de seguimiento oftalmológico completo, pacientes que no hayan completado el seguimiento mínimo de 1 año, pacientes con mala adherencia tratamiento.

Tamaño de la muestra:

Actualmente no hay un estudio en el que nos podamos basar para calcular el tamaño de muestra. Se realizará un estudio piloto con 50 pacientes con aplicación de TFD a los cuales se comparará con una cohorte histórica de 150 pacientes trasplantados previamente y sin TFD. Con 200 pacientes en total se cubrirían los pacientes necesarios para análisis multivariado según Freeman (núm. variables x 10 + 1).

XI. VARIABLES DEL ESTUDIO:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona, espacio de años que han corrido de un tiempo a otro. ¹	Años del paciente que se encuentra registrada en el expediente al momento del trasplante	Universal	Cualitativa nominal	Menor de 60 años Mayor de 60 años
SEXO	Condición orgánica, masculina o femenina. Conjunto de seres pertenecientes al mismo sexo, masculino o femenino ³⁰	Género que se encuentra registrado en el expediente clínico	Universal	Cualitativa nominal	Masculino o femenino
EPISODIO DE RECHAZO CORNEAL	Mecanismo inmunológico por medio del cual el tejido corneal trasplantado pierde sus propiedades ópticas y de inmunoprivilegio en donde la córnea puede presentar opacificación, edema, vascularización o precipitados corneales, identificado con lámpara de hendidura.	Registro en el expediente clínico de episodio de rechazo corneal el cual haya o no remitido con tratamiento esteroideo tópico o transeptal al menos durante los primeros 6 meses posterior al trasplante corneal, corroborado durante la exploración oftalmológica	Dependiente	Cualitativa nominal	Presente Ausente
TAMAÑO DE INJERTO CORNEAL	Tamaño del injerto trasplantado en el donador obtenidas por trefinas de diferentes medidas de diámetro que van del rango de 6mm a 10 mm.	Tamaño del injerto trasplantado corneal reportado en el expediente clínico.	Confusión	Cualitativa ordinal	Menor de 7.5mm o mayor de 8.50mm 7.50-8.25mm

TIEMPO DE CIRUGÍA

Tiempo transcurrido que va desde que el cirujano avisa el inicio de la cirugía hasta la colocación del parche oclusivo ocular.

Tiempo registrado en el expediente clínico de la duración de la cirugía

Confusión

Cualitativo ordinal

Mayor a 1 hora
Menor a 1 hora

DIAGNÓSTICO PRETRASPLANTE

Diagnóstico motivo del trasplante corneal

Diagnóstico y características clínicas (vascularización, ojo seco) de la córnea que sean el motivo del trasplante corneal registrado en el expediente el cual se ubicará en la categoría de riesgo correspondiente (I,II,III,IV)

Confusión

Cualitativa ordinal

Riesgo bajo (Categoría de riesgo I o II)
Riesgo alto (16 categoría de riesgo III o IV)

Vascularización corneal

Conjunto y riego de los pequeños vasos sanguíneos y linfáticos en un tejido, órgano o región del organismo:

La vascularización corneal es la llegada de vasos a la córnea por distintas causas como: infección, hipoxia (lente de contacto), trauma, ectasias, etc.

Confusión

Cualitativa ordinal

I, II, III y IV cuadrantes

COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

Cualquier alteración respecto al curso previsto en la respuesta local del paciente postquirúrgico

Presencia de una o más complicaciones postquirúrgicas registradas en el expediente clínico al menos durante los primeros 6 meses postquirúrgicos los cuales los más significativos son: hipertensión ocular secundaria, coinfecciones corneales, dehiscencias y/o recolocación de puntos, implante de Válvula de Ahmed.

Confusión

Cualitativa nominal

Presente
Ausente

TIPO DE PROCEDIMIENTO

Procedimiento o combinación de procedimientos realizados durante el acto quirúrgico

Procedimientos realizados durante el trasplante corneal registrados en la hoja quirúrgica y corroborados durante la exploración oftalmológica ya sea solo el trasplante o acompañado de otro procedimiento como extracción de catarata, implante de lente intraocular, implante de válvula de Ahmed y/o vitrectomía durante el mismo acto quirúrgico

Confusión

Cualitativa nominal

Trasplante solo

Combinada (Doble y triple procedimiento)

COMORBILIDADES

Presencia de una o más enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario

Presencia de una o más enfermedades sistémicas ya sea Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica o artritis reumatoide al momento de trasplante registrados en el expediente clínico y corroborados durante el interrogatorio en la cita de exploración oftalmológica

Confusión

Cualitativa nominal

Sin comorbilidades

Con comorbilidades

Terapia fotodinámica

conjunto de medios de cualquier clase, higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o físicos cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas, cuando se ha llegado a un diagnóstico.

TFD consiste en la interacción de luz, un medicamento fotosensibilizante y oxígeno

Independiente

Cualitativa nominal

Con tfd

Sin tfd

XII. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Previa solicitud de autorización del comité local de investigación se realizó el procedimiento como a continuación se describe. Para llevar a cabo la aplicación del medicamento se valorará el segmento anterior de cada paciente, mediante biomicroscopía, utilizando lámpara de hendidura topcon SL, determinando así la profundidad de la vasculatura corneal, se cita previamente explicando al paciente lo inminente de evitar la exposición al sol para evitar la inactivación del medicamento, por lo que se solicita acuda con ropa oscura, manga larga, bufanda gorro o pasamontañas y guantes.

Se le canaliza con punzocat calibre 20 (aguja 24-g long 19 mm) rosa, se administra el medicamento (vysudyne) en 10 minutos solución total de la jeringa 50 ml. Se ha colocado previamente por el equipo de novartis el equipo laser en nuestra lámpara de hendidura, se posiciona al paciente, se realiza un único disparo de laser argon (longitud de onda de 689 nm) de 83 segundos sobre vaso nutricio limbal, repitiendo en caso de ser necesario. Emitiendo una dosis de luz de 50 J/cm². Paciente se cubre con ropa y gafas que se le solicitaron, se da por terminado la aplicación del tratamiento.

A todos los pacientes se les dará un seguimiento como habitualmente se realiza en nuestro servicio a un año. Con fines del protocolo se anotarán los hallazgos clínicos de episodio de rechazo corneal en las revisiones a los 3, 6,9 y 12 meses, aunque la finalidad de este estudio no va dirigido precisamente en vigilar cambios de la vasculatura corneal sino el episodio o no de rechazo, se tomaron fotos del segmento anterior a todos los pacientes en cada una de sus consultas, utilizando el software Phoenix compatible con la lámpara de hendidura.

Se solicitará la lista de pacientes trasplantados en años previos (2010-a la fecha) para cotejar sus variables, se recabarán por escrito dichas variables en nuestro formato de recolección de datos (anexo 1), la mayoría de estos pacientes aún son vistos consuetudinariamente.

Finalmente con los datos recabados en el archivo clínico de los pacientes previamente trasplantados más los próximos a trasplantarse se realiza el análisis estadístico correspondiente, en relación a nuestro objetivo principal del estudio.

XIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Descriptivo

Para las variables cuantitativas continuas se utilizaran promedios como medidas de tendencia central y desviación estándar como medidas de dispersión.

Para las variables cualitativas se utilizaran porcentaje y frecuencias simples.

Inferencial.

Se determinará X^2 y el OR por medio de tablas de contingencia 2x2 así como los intervalos de confianza de la variable dependiente así como las demás variables confusoras. De ser posible se realizará análisis de Regresión logística.

XIV. CONSIDERACIONES Y ÉTICA

RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN.

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud el estudio es mayor al mínimo. A pesar de que la aplicación de terapia fotodinámica forma parte del tratamiento habitual de los pacientes con neovascularización corneal previo al trasplante se solicitará su consentimiento informado por escrito.

El uso de terapia fotodinámica es de uso común y habitual en nuestro servicio desde el año 2010, en pacientes con neovascularización independientemente de la causa de fondo, siempre y cuando sean candidatos a trasplante corneal, dada su disponibilidad en el cuadro básico, se viene utilizando desde hace tiempo, se ha observado su beneficio, puesto que disminuye grosor y longitud desafortunadamente no se ha dado un seguimiento significativo a pacientes tratados con Verteporfirina y así determinar que tanto funge el fotosensibilizante como factor protector ante un episodio de rechazo corneal. No se citarán a los pacientes a consultas oftalmológicas adicionales a las que se citan normalmente posterior al trasplante. Los datos obtenidos se tomarán de los expedientes clínicos.

RIESGOS DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES. Los riesgos y molestias para los participantes de este estudio son los propios de la terapia fotodinámica (dolor durante la venopunción, la posibilidad de equimosis o hematoma en el lugar de la punción, reacciones eritematosas en el sitio de inyección transitorias, dolor de espalda durante la inyección, y cambios visuales (visión borrosa, disminución de agudeza visual, escotomas visuales, en su mayoría transitorias); así como blefaritis, conjuntivitis, cataratas, ojo seco, dolor ocular, astenia, fiebre, síndrome gripal, fibrilación auricular, hipertensión, alteraciones vasculares periféricas, anemia, elevación de enzimas hepáticas.

FORMA DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES. Ingresarán al estudio todos los pacientes trasplantados de córnea que decidan participar en el estudio y que cumplan con los criterios de selección durante el año 2012-2013 cuyas córneas sean de riesgo elevado a presentar episodio de rechazo corneal.

CONFIDENCIALIDAD. La confidencialidad de la información de los participantes se garantizará mediante el resguardo de la información de los pacientes donadores y receptores de córnea la cual será solamente del conocimiento del tutor de maestría. El alumno estará cegado de modo tal que no tendrá información del paciente donador de córnea durante la recolección de datos, exploración oftalmológica y revisión de expedientes.. En ningún momento se le dará información al participante trasplantado de la persona donadora de su córnea.

CONDICIONES EN LAS QUE SE SOLICITA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

A pesar de que la TFD forma parte del tratamiento habitual de los pacientes con corneas vascularizadas en nuestro servicio se solicitará hoja de consentimiento informado por ser un estudio experimental. El consentimiento informado será solicitado por el médico tratante. Los datos obtenidos de los pacientes se tomarán del expediente clínico.

XVII. ANEXOS



ANEXO 1: TRATAMIENTO DE TERAPIA FOTODINÁMICA

NOMBRE: _____

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

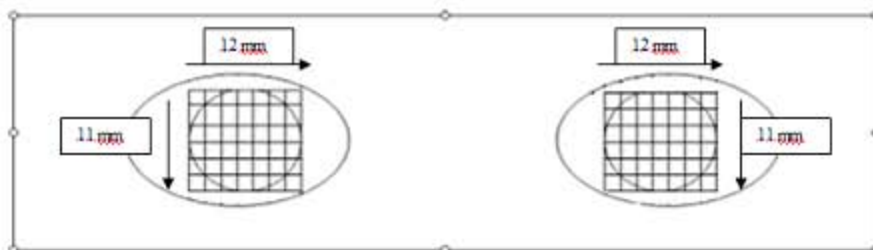
- DERECHO HABIENTE
- MAYOR DE 18 AÑOS
- VASCULARIZACIÓN CORNEAL > 5 MM A PARTIR DEL LIMBO EN PLANO
- ESTROMAL

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- MENOR DE 18 AÑOS
- VASCULARIZACIÓN SUPERFICIAL
- HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA AL VERTEPORFIN
- CIRUGIA DE COLGAJO CONJUNTIVAL O MEMBRANA AMNIÓTICA PREVIA

LLENE CON UNA EN CASO DE PRESENTAR O HABER PRESENTADO ALGUNO DE LOS SIGUIENTES CASOS CITADOS.

- PORFIRIA
- ESTA USTED O PODRIA ESTAR EMBARAZADA
- SE ENCUENTRA USTED LACTANDO
- CIRUGIAS OCULARES ESPECIFICAR: _____
- HERPES



FORMA DE CONSENTIMIENTO

INSTITUCIÓN Ó MÉDICO TRATANTE

He sido invitado a participar en el estudio de ESTUDIO PROSPECTIVO PARA EVALUAR EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA CON VERTEPORFIRINA (VYSUDINE) EN LA NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL.

Se me ha informado de la naturaleza de mi padecimiento y su evolución.

De igual forma se me ha explicado que se busca con el estudio y la forma en que este se desarrollará.

El estudio durará 8 meses desde su fase inicial con fases de seguimiento. Durante este tiempo estaré bajo control médico, no recibiré remuneración ninguna y estaré en libertad de retirarme del estudio cuando así lo crea conveniente sin que ello afecte mi atención médica futura en esta institución. Toda la información que se recabe será confidencial.

Acepto participar en este estudio y ofrezco voluntariamente mi colaboración.

Firmó este documento en presencia de

(Especifique si es médico de la institución, residente, enfermera, secretaria, familiar o Amigo).

En la Ciudad de _____ el día _____ de _____ de _____

Nombre y Firma del paciente:

Formulario No. _____

Nombre y Firma del médico que recaba el consentimiento:

FORMA DE CONSENTIMIENTO

INSTITUCIÓN Ó MÉDICO TRATANTE

ANEXO 3:

INDICACIONES

La VERTEPORFINA (Visudyne™) es un medicamento que se activa mediante una fuente luminosa. Se administra la verteporfina, y luego los ojos se tratan con una luz láser como parte de un tratamiento llamado terapia fotodinámica (TFD).

La verteporfina le provocará una mayor sensibilidad a la luz. Debe evitar la exposición de la piel y de los ojos a la luz solar y a las luces interiores brillantes (lámparas sin pantalla y a poca distancia) durante 5 días. Por tal motivo, es necesario usar sombrero, lentes oscuros, guantes, chamarra y pantalones de manera que no queden áreas de piel expuestas al sol.

Esta sensibilidad se debe a que la verteporfina puede permanecer en la piel y en los ojos durante un tiempo. Si se encuentra cerca de una ventana en su hogar durante el día, asegúrese de tener cortinas o persianas que bloqueen la luz solar directa. Sin embargo, no debe permanecer en la oscuridad. La exposición de la piel a la luz interior ayuda a inactivar el medicamento en la piel. Puede ver televisión o ir al cine. Trate de evitar las actividades o las tareas domésticas al aire libre hasta después del atardecer. Si sale cuando es de día durante los primeros 5 días después del tratamiento, use camisa de mangas largas y pantalones, preferentemente de tela gruesa y de colores suaves, guantes, medias, zapatos, anteojos de sol y un sombrero de ala ancha. Los protectores solares NO lo protegerán contra estas reacciones. Después de 5 días, puede continuar con sus actividades normales al aire libre sin necesidad de tomar precauciones especiales. Luego de la inyección de verteporfina, puede observar un aumento en la sensibilidad de sus ojos al sol, a las luces brillantes o a las luces de los automóviles durante varios días.

Efectos secundarios que debe informar a quien extiende sus recetas o a su profesional de la salud tan pronto como sea posible:

- ampollas, enrojecimiento, hinchazón de la piel (similar a una quemadura de sol severa)
- disminución de la visión
- inflamación y enrojecimiento del ojo (conjuntivitis)
- erupción cutánea

Efectos secundarios que, por lo general, no requieren atención médica (debe informarlos a su médico si persisten o si son molestos):


- dolor de espalda durante la infusión
- visión borrosa
- dolores musculares u óseos
- síntomas gripales
- estreñimiento
- aumento de la sensibilidad de los ojos y de la piel a la luz solar o a las luces brillantes, que generalmente dura alrededor de 5 días
- náuseas

Firmo que he leído y que estoy conforme y consciente de las indicaciones, cuidados, beneficios y efectos adversos que esta terapia conlleva.

Paciente y/o familiar responsable

Médico responsable del estudio

ANEXO 4:

 Carnet Citas TFD	
NOMBRE:	
NSS:	
CITA	FECHA
1 SEMANA	
1 MES	
3 MESES	

XVIII. RESULTADOS

Se logró trasplantar a 13 pacientes de una muestra de 30, en el periodo de agosto del 2012 a julio del 2013, a los cuales se les trató previamente con terapia fotodinámica, aplicada por lo menos 3 meses antes de la cirugía de trasplante, a los cuales se les dio seguimiento mensual durante 3 meses, el motivo de la reducción de nuestra población de estudio fue, la dificultad para parear las edades entre botones corneales y pacientes, la escasez de tejido corneal en diferentes etapas del estudio y en tan sólo un caso la pérdida en el seguimiento de un paciente que abandonó el país. Por esta razón decidimos modificar el tipo de estudio a reporte de casos. El cual se comparó con 10 pacientes trasplantados a los cuales no se les aplicó terapia fotodinámica.

Tabla 1. Pacientes Tratados con terapia Fotodinamica

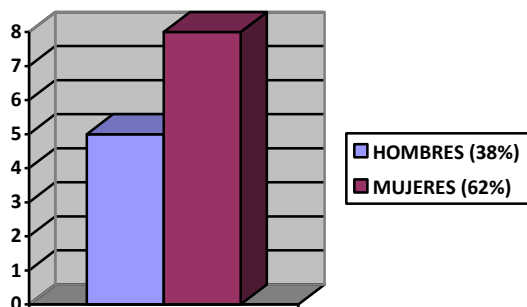


Tabla 2. Pacientes no tratados con terapia fotodinámica

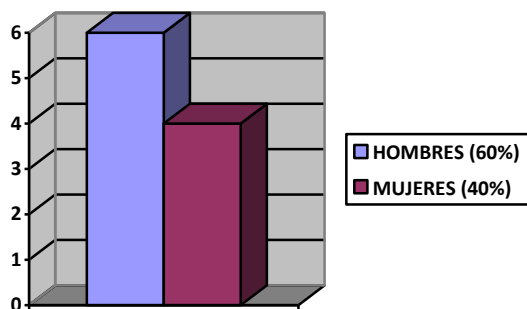


Tabla 3.

Los padecimientos de nuestra población tratados con terapia fotodinámica fueron: queratocono (4), úlcera herpética (8), blefaritis marginal (1).

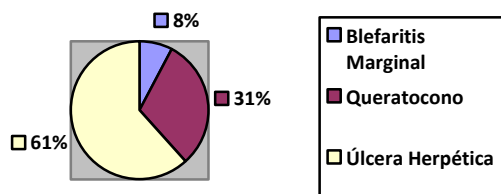


Tabla 4.

Los padecimientos de nuestra población no tratada con terapia fotodinámica fueron: queratocono (3), úlcera herpética (6), trauma/ leucoma corneal. (1).

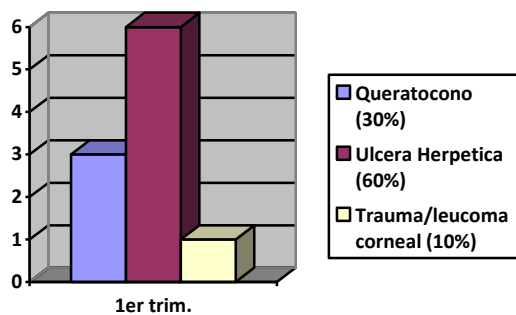


Tabla5

La distribución por grupo de edad en grupo tratado con terapia fotodinámica se dió de la siguiente manera

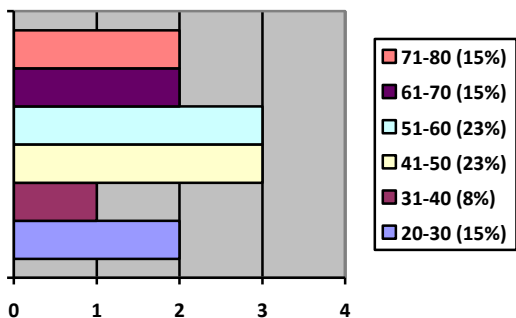
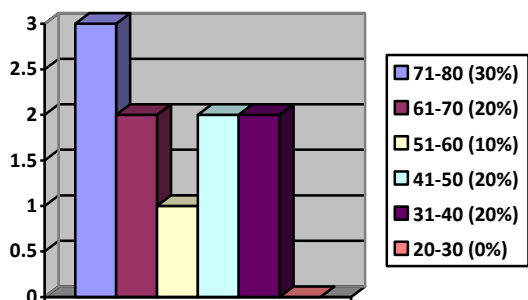


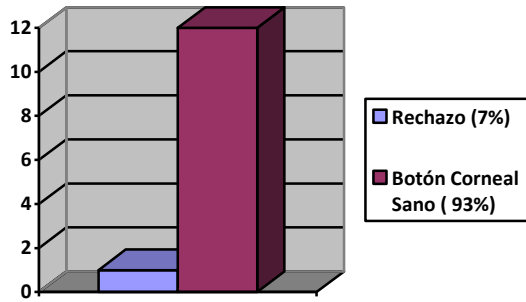
Tabla 6

La distribución por grupo de edad en grupo no tratado con terapia fotodinámica se dió de la siguiente manera



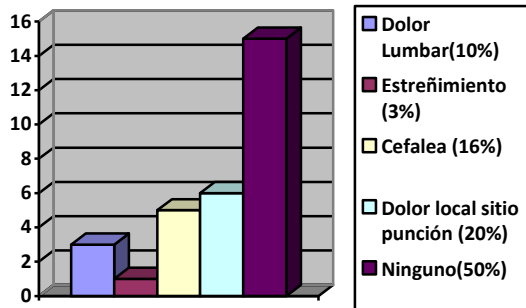
Se presento solo un caso de rechazo estromal, en el grupo de pacientes que se sometieron a tratamiento con terapia fotodinámica, la paciente con enfermedad de base una blefaritis marginal, un factor no contemplado, fue que la paciente utilizo fosfato de prednisolona (medicamento disponible en el cuadro básico), en lugar de seguir nuestra recomendación y utilizar acetato de prednisolona (prednefrin sf), por motivos económicos,este medicamento tiene mayor penetración a cámara anterior, una vez cambiado el medicamento

Tabla 7



Efectos secundarios referidos por los 30 pacientes tratados con terapia fotodinámica

Tabla 8

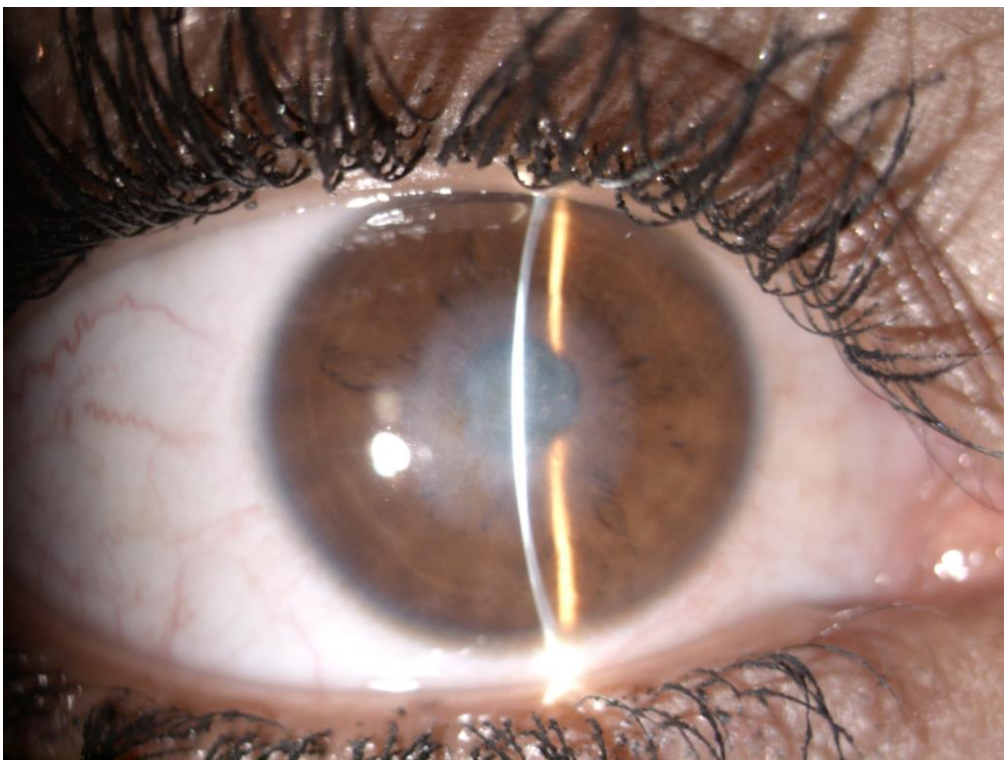


Se anexan fotos de 1 paciente antes del tratamiento, a los 3 meses del tratamiento y posterior a su trasplante.

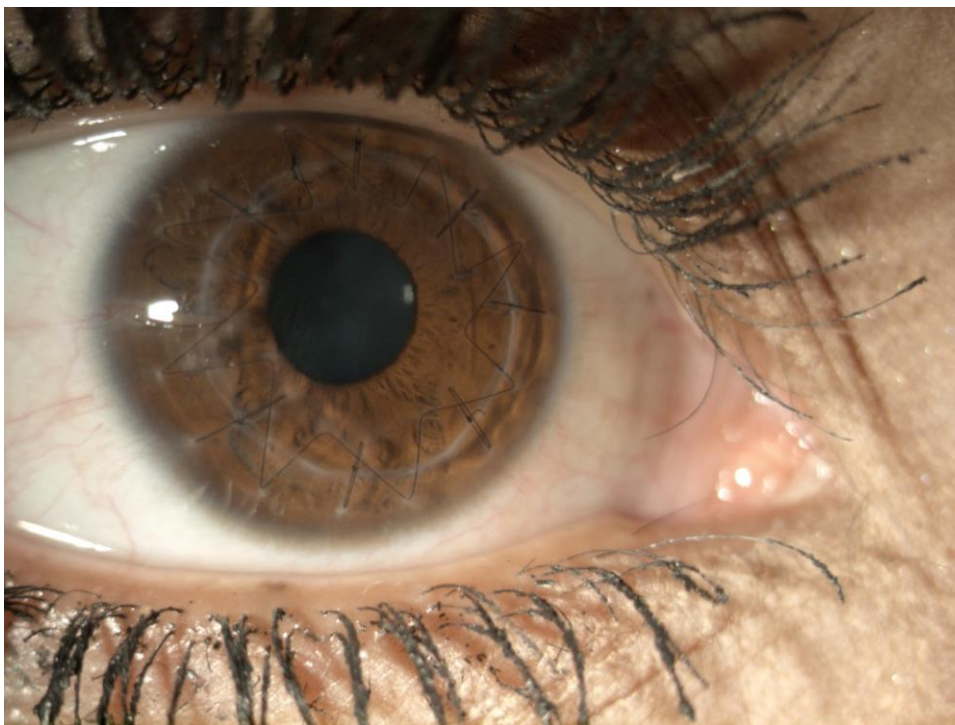
Pre - Tratamiento



meses después del tratamietno



Post- Trasplante.



CONCLUSIONES:

Este estudio observó la presencia de un solo episodio de rechazo corneal, debido a una variable no contemplada en nuestro planteamiento inicial: al uso de fosfato de prednisolona (medicamento dentro del cuadro básico) en lugar de acetato (medicamento no disponible en el cuadro básico), dicho episodio fue controlado, se obtuvo la transparencia del tejido corneal, Sin que este evento aislado marque tendencia a si el uso o no de terapia fotodinámica causa una variación significativa. En las fotos se aprecia de manera drastica la disminución en calibre y grosor, prácticamente la desaparición de vasos estromales, a 3 meses post tratamiento, lo cual en teoría brinda clausurar la entrada de celulas inflamatorias a un tejido que idealmente es avascular, por ende augurando mejor tasa de éxito.

De la muestra total 13 tratados con terapia fotodinámica y 10 sin tratamiento, todos mantienen un botón transparente, la intención de este estudio es recabar una mayor muestra, y valorar a pacientes con mayor tiempo de haber sido trasplantados, inclusive puede ser continuado por residentes de años subsecuentes y asi auementar indices de confianza.

A pesar de haber recortado el tamaño de nuestra población por los motivos antes discutidos, este estudio, es un parteaguas en el tratamiento de la vascularización corneal, pudiendo ser utilizado como referencia para futuras investigaciones en relación a la vascularización corenal y trasplantes.

XVIII. REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

1. Zare M, Javadi M, Einollahi B, Karimian F, Rafie AR, Feizi S, Azimzadeh A. «Changing indications and surgical techniques for corneal transplantation between 2004 and 2009 at a tertiary referral center.» *Middle East Afr J Ophthalmol* 19, n° 3 (2012): 323-329.
2. Fasolo A., Capuzzo C., Fornea M. « Health Status and Patient Satisfaction after Corneal graft Results from the corneal transplant Epidemiological Study.» *Journal of Ophthalmology*, 2012: 1-9.
3. Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, Serra A. «Photodynamic Therapy of Corneal Neovascularization with Verteporfin.» *Cornea* 22, n° 5 (2003): 485–488.
4. Keryn W, Kelly TL, Lowe MT, Coster DJ. «The influence of rejection episodes in recipients of bilateral corneal grafts. » *Am J Transplant*, 2010: 921-930.
5. Felipe A, Hammersmith K, Nottage J, Rapuano C. «Indications, Visual Outcome, and Ectasia in Clear Corneal Transplants 20 Years Old or More. » *Cornea*, 2012: 1-7.
6. Taylor H . Diagnóstico y Manejo. *Highlights of Ophthalmology*, 2004;. Complicaciones inminentes en los trasplantes de córnea: 32: 2-6.
7. Alvarado-Castillo B, Hernández Mendoza L, Collazo J, Vázquez-Maya L. « Factor de Transferencia como adyuvante en trasplante por queratitis herpética.» *Rev Med Hosp Gen Méx* 70, n° 1 (2007): 18-23.
8. Hajrasouliha A., Funaki T, Sadrai Z, Hattori T. « Vascular Endothelial Growth Factor-C Promotes Alloimmunity by Amplifying Antigen-Presenting Cell Maturation and Lymphangiogenesis.» *Ophthalmology & Visual Science* 53, n° 3 (2012): 1244-50.
9. Verdiguél-Sotelo K, Hernández-López A, González-Camarena P, Devereux-García R, Pineda-Espinosa M, Gómez-Dávila R. «Terapia fotodinámica con verteporfirina en la neovascularización corneal.» *Rev Med Inst Mex Seg Soc* 48, n° 3 (2010): 313-316.
10. Chen H, Zhang MC, Wang Z, Zhang Y. «Ultrastructural pathology of corneal neovascularization after photodynamic therapy in rabbits.» *In J Ophthalmology* 3, n° 4 (2010): 308-310.
11. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stuling RD. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. *Ophthalmology* 1994; 101(9):1536-1546.

12. Christie J, Kompella U. Ophthalmic Light Sensitive nanocarrier systems. *Drug Discovery Today*. 2008; 13 (3-4): 124-134.
13. Yoon K, Im S, Park H. «Recurrent Herpes Simplex Keratitis After Verteporfin Photodynamic Therapy for Corneal Neovascularization.» *Cornea*, n° 29 (2010): 465-467.
14. You I, Im S., Lee S., MD, Yoon K. «Photodynamic Therapy With Verteporfin Combined With Subconjunctival Injection of Bevacizumab for Corneal Neovascularization.» *Cornea* 30, n° 1 (2011): 130-133.
15. Koenig Y, Bock F, Kruse F, Stock K, Cursiefen C. «Angioregressive pretreatment of mature corneal blood vessels before keratoplasty: fine-needle vessel coagulation combined with anti-VEGFs.» *Cornea* 31, n° 8 (2012): 887-892.
16. Gupta D, Illingworth C. «Treatments for Corneal Neovascularization: A Review.» *Cornea*, 2011.
17. Dueñas Z, Corbacho A, Ochoa A, Gutiérrez Ospina G, López Barrera F, Barrios F. «Inhibition of rat corneal angiogenesis by 16kDa Prolactin and by endogenous Prolactin-Like Molecules.» *Ophth Vis Sci* 40 (1999): 2498-2505.
18. Dana MR, Schaumberg DA, Kowal VO, Goren MB, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. «Corneal neovascularization after penetrating keratoplasty.» *Cornea*, 1995: 604-609.
19. Al-Torbak, A. «Photodynamic Therapy with Verteporfin for Corneal Neovascularization.» *Cornea*, n° 29 (2010): 465–467.
20. Bourne WM, Jeffrey J, Ing H, Hodge DO. Ten year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998; 105(10):1855-1865.
21. Group., Cornea Donor Study Investigator. «Donor Age and Corneal Endothelial Cell Loss 5 Years after Successful Corneal Transplantation: Specular Microscopy Ancillary Study Results.» *Ophthalmology* 115, n° 4 (2008): 627–632.
22. Hajrasouliha A., Funaki T, Sadrai Z, Hattori T. « Vascular Endothelial Growth Factor-C Promotes Alloimmunity by Amplifying Antigen-Presenting Cell Maturation and Lymphangiogenesis.» *Ophthalmology & Visual Science* 53, n° 3 (2012): 1244-50.
23. Holzer M, Solomon K, Vroman D, Sandoval H, Margaron P, Kasper T, Crosson C. «Photodynamic Therapy with Verteporfin in a Rabbit Model of Corneal Neovascularization.» *Invest Ophthalmol Vis Sci*, n° 44 (2003): 2954–2958.

24. Keryn W, Esterman AJ, Bartlett C, Holland H, Hornsby NB, Coster DJ. «How effective is penetrating corneal transplantation? Factors influencing long-term outcome in multivariate analysis.» *Transplantation* 81, n° 6 (2006): 896-901.
 25. Keryn W, Lowe M, Bartlett C, Kelly TL, Coster DJ. «Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry.» *Transplantation* 86, n° 12 (2008): 1720-24.
 26. Pizarro-Barrera, Reproducibilidad de la microscopía especular de no contacto de acuerdo con el número de células evaluadas, Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva. Asociación para Evitar la Ceguera en México. Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes. *Rev Mex Oftalmol*, **Mayo-Junio 2007; 81(3), 148-151.**
 27. Skeens H, Holland E. «Large-diameter penetrating keratoplasty: indications and outcomes.» *Cornea* 29, n° 3 (2010): 296-301.
 28. Sugar A, Tanner J, Dontchev M, Tennant B. «Recipient Risk Factors for Graft Failure in the Cornea Donor Study.» *Ophthalmology* 16, n° 6 (2009): 1023-1028.
 29. Vázquez Maya L, Ramírez Villagrán B, Vázquez Campuzano R, Villavicencio-Torres A. «Prevalencia de Chlamydia tracomatis en adultos con conjuntivitis folicular crónica.» *Rev Med Hosp Gen Méx* 2 (2009): 73-77.
 30. You I, Im S., Lee S., MD, Yoon K. «Photodynamic Therapy With Verteporfin Combined With Subconjunctival Injection of Bevacizumab for Corneal Neovascularization.» *Cornea* 30, n° 1 (2011): 130-133.
-