



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN OFTALMOLOGÍA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SXXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA
GUTIÉRREZ”**

TÍTULO:

**“HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS EN PACIENTES CON SOBRECARGA DE
HIERRO SECUNDARIA A ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA DEPENDIENTE DE
TRANSFUSIÓN”**

TESIS QUE PRESENTA:

**DR. SHALOM SANTOS GRAPAIN
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
OFTALMOLOGÍA**

**ASESOR:
DR. PEDRO GONZÁLEZ CAMARENA**

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2019



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.

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

**"HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS EN PACIENTES CON SOBRECARGA DE
HIERRO SECUNDARIA A ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA DEPENDIENTE DE
TRANSFUSIÓN"**



DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR



MANUEL ENRIQUE ESCANIO CORTÉS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
OFTALMOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR



PEDRO IVÁN GONZÁLEZ CAMARENA

ASESOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3601 con número de registro 17 CI 09 016 034 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017062.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA CUTIÉRRIZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Martes, 03 de julio de 2018.**

DR. PEDRO IVAN GONZALEZ CAMARENA
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarles, que el protocolo de investigación con título:

HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS EN PACIENTES CON SOBRECARGA DE HIERRO SECUNDARIA A ENFERMEDAD HEMATOLOGICA DEPENDIENTE DE TRANSFUSION

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de 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:

No. de Registro
R.2018-0901-110

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD SOCIAL Y SALUD PÚBLICA

DEDICATORIA:

A Dios, sobre todas las cosas.

A mi familia, que con su apoyo me permite crecer.

Resumen:

Antecedentes: Existen condiciones genéticas o adquiridas que incrementan la tendencia a que se deposite hierro en el organismo en forma anómala, provocando exceso de dicho elemento en los órganos y tejidos, y condicionando las denominadas enfermedades por sobrecarga de hierro. Las principales enfermedades hematológicas dependientes de soporte transfusional, y que condicionan sobrecarga de hierro, incluyen al síndrome mielodisplásico y la anemia aplásica, entre otros. Se han descrito en pacientes con enfermedad hematológica dependiente de transfusión cambios como la disminución de agudeza visual, cambios en la visión de colores, nictalopia, catarata, defectos campimétricos y neuropatía óptica.

Objetivo: Identificar las alteraciones oftalmológicas que presentan los pacientes con enfermedad hematológica dependiente de transfusión y sobrecarga de hierro.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, y transversal. Se le realizó exploración oftalmológica en lámpara de hendidura a pacientes con enfermedad hematológica dependiente de transfusión en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En análisis estadístico se realizó con la paquetería de SPSS.

Resultados: Se incluyeron al estudio pacientes con los diagnósticos de anemia aplásica y mielodisplasia. De los hallazgos encontrados en dichos pacientes destaca la presencia de catarata subcapsular posterior en 20% de ellos, zonas de

atrofia coriorretiniana en 20% de ellos, aumento de la excavación de la papila del nervio óptico en 10% de los sujetos estudiados con biomicroscopia, se encontró también disminución de la capa de fibras nerviosas de la retina en 10% mediante el uso de la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra concordancia con lo descrito en otras series de pacientes con enfermedades hematológicas dependientes de transfusión, en los que la catarata era uno de los principales hallazgos. Es necesario que se establezca la realización de revisiones oftalmológicas en forma programada a este grupo de pacientes para la detección y tratamiento temprano de dichas alteraciones.

1. Datos del Alumno

Apellido paterno	Santos
Apellido Materno	Grapain
Nombre	Shalom
Teléfono	5569627002
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Correo electrónico	shalomsg@gmail.com
Número de cuenta	516223207

2. Datos del Asesor

Apellido paterno	González
Apellido Materno	Camarena
Nombre	Pedro Iván
Correo electrónico	ivancamarena@yahoo.com
Grado	Médico Especialista

3. Datos de la tesis

Título:	“Hallazgos oftalmológicos en pacientes con sobrecarga de hierro secundaria a enfermedad hematológica dependiente de transfusión”
Número de páginas	32
Año	2018
Número de registro	R-2018-3601-110

Índice:

<i>1. Marco Teórico</i>	<i>1</i>
<i>1.1 Introducción</i>	<i>1</i>
<i>1.2 Enfermedades hematológicas dependientes de transfusión</i>	<i>2</i>
<i>1.3 Alteraciones oftalmológicas en pacientes con enfermedad hematológica</i>	<i>3</i>
<i>1.4 Terapia quelante de hierro</i>	<i>4</i>
<i>1.5 Alteraciones oftalmológicas asociadas a quelantes de hierro.</i>	<i>5</i>
<i>2. Justificación</i>	<i>7</i>
<i>3. Planteamiento del problema</i>	<i>8</i>
<i>4. Objetivo</i>	<i>8</i>
<i>4.1 Objetivos Específicos</i>	<i>8</i>
<i>5. Hipótesis</i>	<i>9</i>
<i>6. Material y métodos</i>	<i>9</i>
<i>7. Variables</i>	<i>11</i>
<i>8. Criterios de selección</i>	<i>13</i>
<i>8.1 Criterios de inclusión</i>	<i>13</i>
<i>8.2 Criterios de exclusión</i>	<i>14</i>
<i>8.3 Criterios de eliminación</i>	<i>14</i>
<i>9. Análisis estadístico</i>	<i>14</i>
<i>10. Consideraciones éticas</i>	<i>15</i>
<i>11. Factibilidad</i>	<i>17</i>
<i>12. Resultados</i>	<i>19</i>
<i>13. Discusión</i>	<i>25</i>
<i>14. Conclusiones</i>	<i>26</i>
<i>15. Bibliografía</i>	<i>27</i>
<i>16. Anexos</i>	<i>30</i>

Marco teórico

Introducción

El transporte de oxígeno es un evento de crucial importancia para la vida como la conocemos. En los seres humanos los eritrocitos contienen moléculas de hemoglobina, que es una proteína de estructura cuaternaria especializada en el transporte de oxígeno. La hemoglobina contiene en su estructura al grupo hemo formado por un anillo de porfirina y hierro en estado ferroso (Fe^{2+}). (Dunn JOC)

Dentro del organismo existen principalmente 4 tipos celulares que determinan el contenido de hierro, ya que participan en su metabolismo y homeostasis, estas son los enterocitos (absorción de hierro), precursores eritroides (utilización de hierro), el sistema reticuloendotelial (reciclaje y almacenamiento), y los hepatocitos (almacenamiento y regulación endócrina). (Fleming RE)

En condiciones fisiológicas el organismo almacena una cantidad de 3-5 gramos de hierro depositado en el hígado y en la hemoglobina de los eritrocitos. Ya que el organismo no cuenta con mecanismos efectivos para su eliminación, existen condiciones genéticas o adquiridas que incrementan la tendencia a que se deposite en el organismo en forma anómala, provocando exceso de dicho elemento en los órganos y tejidos, y condicionando las denominadas enfermedades por sobrecarga de hierro. (Siddique A)

La hemocromatosis es una enfermedad genética por sobrecarga de hierro frecuente en caucásicos. Sus 4 subtipos coinciden finalmente en la baja producción de la hormona hepcidina que condiciona aumento en la absorción de hierro y su depósito

en los tejidos provocando falla orgánica a largo plazo. (Powell LW)

Dentro de las enfermedades adquiridas con sobrecarga de hierro se encuentran la relacionada a síndrome metabólico, cirrosis hepática en etapa avanzada y las enfermedades hematológicas que cursan con anemia crónica y requerimiento transfusional, como la talasemia y enfermedad de células falciformes. (Deugnier Y) (Beutler).

En estos casos la terapia quelante de hierro ha demostrado su utilidad en eliminar el exceso de hierro del organismo.

Enfermedades hematológicas dependientes de transfusión

Las principales enfermedades hematológicas dependientes de soporte transfusional incluyen principal pero no exclusivamente a la talasemia mayor, el síndrome mielodisplásico y la anemia aplásica, entre otros.

El síndrome mielodisplásico se caracteriza por una hematopoyesis deficiente secundaria a problemas en las células madre hematopoyéticas, que condiciona citopenias, esto se traduce en la necesidad de tratamiento de soporte transfusional. En algunos casos progresa a leucemia aguda. (Fenaux P)

La talasemia engloba padecimientos con mutaciones en los genes codificadores de hemoglobina, que condicionan una hemoglobina inadecuada y función alterada de los eritrocitos, por lo que requiere de tratamiento transfusional en forma repetida por anemia persistente. (Liaska A)

La anemia aplásica se define como una falla de la médula ósea caracterizada por aplasia medular y pancitopenia. Clínicamente consiste en púrpura, hemorragia, infección y anemia, secundarias al bajo conteo de elementos formes en la sangre. Dependiendo el grado de severidad esta indicado en su manejo el uso de transfusiones sanguíneas para compensar la pobre producción medular de estas células, en conjunción con trasplante alogénico o terapia inmunosupresora por su trasfondo inmunológico. (Shin SH) (Zeng Y)

Alteraciones oftalmológicas en pacientes con enfermedad hematológica.

Existen reportes de alteración en la función visual en pacientes con enfermedad hematológica en terapia transfusional en forma crónica. Los cuales incluyen desde errores refractivos, cataratas corticales, ojo seco, e hipertensión ocular. (Jafari R) A pesar de lo anterior los autores han concluido con base que no existe correlación entre anomalías oculares asociadas a la ferritina sérica, transfusiones sanguíneas o terapia quelante. (Jafari R) (Merchant RH)

Taneja et al, en 2010, al realizar un estudio observacional de 45 pacientes multi transfundidos con talasemia mayor encontraron que los hallazgos oftalmológicos de esta población son la disminuida agudeza visual, cambios en la visión de colores, nictalopia, catarata, defectos campimétricos y neuropatía óptica. (Taneja R)

La investigación actualmente reportada se centra mayoritariamente en talasemia mayor, sin reportes al respecto de otras enfermedades como el síndrome mielodisplásico y la anemia aplásica.

Terapia Quelante de Hierro

En pacientes con terapia transfusional crónica debe realizarse un monitoreo periódico de la carga de hierro, inicialmente posterior a 8-10 trasfusiones. El valor establecido para el inicio de la terapia quelante es de 1000 $\mu\text{g}/\text{dl}$, y en lugares donde se disponga de resonancia magnética la cuantificación no invasiva de concentración hepática de hierro de 3 mg Fe/g de peso seco es indicativa del inicio para terapia quelante. (Aydinok)

Los medicamentos quelantes de hierro son la deferoxamina, deferasirox y la deferiprona. La deferoxamina fue aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de Estados Unidos (EU) en 1968. Se usa como agente quelante de hierro y aluminio, siendo de utilidad en intoxicaciones agudas y sobrecarga crónica. (Elsevier)

Tiene mecanismo de eliminación urinaria para la mayoría de los depósitos de hierro del sistema reticuloendotelial y para los depósitos hepáticos se elimina directamente en la bilis a través de las heces. Su desventaja es la administración parenteral continua, debida a la mala absorción del fármaco a nivel intestinal. (Mobarra N)

El deferiprone es un fármaco oral de segunda opción para el manejo quelante de hierro, con una eficacia similar a la deferoxamina para disminuir el contenido hepático de hierro y con ventaja en la hemosiderosis cardíaca al remover directamente el exceso de hierro depositado en los miocitos cardíacos. (Sheth)

El deferasirox es otro quelante de hierro oral con ventaja de una sola administración al día, promueve la eliminación de los depósitos de hierro del organismo a través de las heces. (Mobarra N)

Alteraciones oftalmológicas asociadas a quelantes de hierro.

Desde 1983, Davies et al reportaron casos aislados de pacientes con disminución de agudeza visual y visión borrosa asociados a supuesta toxicidad ocular por deferoxamina al ser sometidos a tratamiento quelante por transfusión crónica. (Davies SC)

Vahdani et al, reportaron un caso de retinopatía serosa central asociada al uso de deferoxamina en un paciente con hemoglobinopatía paroxística nocturna, que cedió con adecuada recuperación visual al suspender el medicamento. (Vahdani K)

Ghazanfari et al, sugieren que es de utilidad el uso de estudios de contraste visual en forma rutinaria para realizar tamizaje de alteraciones visuales secundarias a tratamiento quelante de hierro. (Ghazanfari A)

Viola et al, realizaron una revisión de pacientes con estudios de imagen multimodal encontrando que los cambios retinianos asociados al uso de deferoxamina incluyen cambios similares a las distrofias involucrando al complejo epitelio pigmentado de la retina – membrana de Bruch – fotoreceptor. (Viola F)

Haimovici et al, en una revisión de 16 casos con retinopatía asociada a deferoxamina en los EU, encontraron que la angiografía con fluoresceína es de utilidad para demostrar daño en la retina o el epitelio pigmentado incluso antes de que existan manifestaciones clínicas.

(Haimovici R)

Walia et al, en 2013, reportaron por primera vez el caso de una paciente con retinopatía asociada al cambio de deferoxamina por deferasirox, sugiriendo la hipótesis de que el daño a los fotorreceptores es secundario a calcificación mitocondrial. (Walia HS)

Se han reportado también otros casos aislados de alteraciones secundarias al uso de deferasirox. Pan et al, reportaron un caso de una probable maculopatía tóxica por deferasirox con anomalía en OCT sin cambios en la angiografía con fluoresceína ni electroretinograma. (Pan Y)

Justificación

En pacientes con enfermedades hematológicas como los síndromes mielodisplásicos y la anemia aplásica se requiere de terapia transfusional en forma repetida, la cual tiene como efecto secundario a largo plazo la acumulación excesiva de hierro en el organismo, con efectos tóxicos sobre los órganos y tejidos, siendo los más afectados el hígado, corazón y riñón.

Con el presente estudio se identificaron las principales alteraciones oftalmológicas de este grupo de pacientes, lo que puede sentar bases para anticiparnos a su presentación y la oportunidad de estandarizar los criterios para evaluación oftalmológica y seguimiento de estos pacientes que permitan otorgar la mejor calidad de vida posible en el marco del control de su enfermedad de base y manifestaciones de la enfermedad a nivel ocular.

Los hallazgos de este estudio toman en consideración a pacientes con enfermedades hematológicas como anemia aplásica y síndrome mielodisplásico, los reportes previos han sido en casos con talasemia.

En el servicio de oftalmología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social se otorgan anualmente aproximadamente 10000 atenciones en consulta externa para pacientes al año, siendo el número de interconsultas a otros servicios del hospital alrededor de 520, que incluyen principalmente, medicina interna, terapia intensiva, nefrología y hematología, con los que se realiza manejo de los casos. Este estudio favorece el desarrollo de más trabajos en conjunto con dichas especialidades médicas.

Planteamiento del problema

¿Cuáles son las alteraciones oftalmológicas encontradas en los pacientes con sobrecarga de hierro secundaria a enfermedad hematológica dependiente de transfusión en un hospital de tercer nivel de atención?

Objetivo

Identificar las alteraciones oftalmológicas que presentan los pacientes con enfermedad hematológica dependiente de transfusión y sobrecarga de hierro.

Objetivos específicos

1) Describir las alteraciones observadas en córnea, cristalino, vítreo, nervio óptico y retina mediante biomicroscopia, OCT-SD y oftalmoscopia indirecta en pacientes con enfermedad hematológica dependiente de transfusión y sobrecarga de hierro.

2) Medir la presencia de alteraciones en la agudeza visual mediante el uso de una cartilla de optotipos de visión lejana y cartillas de Ishihara en pacientes con enfermedad hematológica dependiente de transfusión y sobrecarga de hierro.

3) Comparar las alteraciones oftalmológicas entre quienes reciben terapia quelante de hierro y aquellos que no reciben terapia quelante de hierro entre los pacientes con enfermedad hematológica dependiente de transfusión y sobrecarga de hierro

Hipótesis

Los pacientes con sobrecarga de hierro transfusional secundaria a enfermedad hematológica presentan alteraciones oftalmológicas en más del 50% de los casos.

Material y métodos

Diseño: Estudio observacional, descriptivo, y transversal.

Universo de trabajo y lugar: Pacientes con sobrecarga de hierro secundaria a enfermedad hematológica dependiente de transfusión atendidos en el servicio de hematología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tipo de muestreo: No aleatorizado.

Tamaño de la muestra: No probabilístico, por conveniencia.

Descripción general del estudio: Previa la autorización por el comité local de investigación. Se realizó una revisión de expedientes clínicos de pacientes con enfermedad hematológica dependiente de transfusión en el servicio de hematología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Una vez identificados los pacientes se les informó del protocolo de investigación y se extendió una invitación para participar en el estudio y se procedió a la firma del consentimiento informado. Se programó la realización de una

exploración oftalmológica general que incluye pruebas de toma de agudeza visual lejana y cromática, biomicroscopia, revisión de fondo de ojo bajo midriasis farmacológica con oftalmoscopia indirecta, y estudios de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD) para determinar su estado de salud ocular e identificar alteraciones en globo ocular y anexos.

Se hizo un registro de los datos de cada una de las pruebas en una hoja de recolección de datos diseñada para tal fin, cuidando la confidencialidad del paciente asignando un número consecutivo en sustitución de su nombre y número de afiliación. Al concluir la realización de las pruebas al total de los pacientes incluidos se realizó el análisis estadístico.

Una vez completado lo anterior se llevo a cabo la redacción final de los resultados y la tesis.

Procedimientos:

Toma de agudeza visual lejana y cromática: El paciente se sentó en un sillón de exploración y leyó las letras o símbolos de la cartilla de optotipos situadas a 6 metros de distancia inicialmente con el ojo derecho y ocluyendo el izquierdo, y posteriormente con el ojo izquierdo y ocluyendo el ojo derecho. El valor de agudeza visual se tomará de acuerdo a una escala establecida de LogMAR. La agudeza visual cromática se medirá con las cartillas de Ishihara colocadas a 30 cm del paciente, inicialmente con el ojo derecho y ocluyendo el izquierdo, y posteriormente con el ojo izquierdo y ocluyendo el ojo derecho, el valora se tomará de acuerdo a una escala establecida.

Biomicroscopia: El paciente se sentó en un banco de exploración o silla de ruedas y manteniendo sus ojos abiertos se colocó en la mentonera y banda de descanso

para la frente de la lámpara de hendidura diseñados para tal fin. El explorador entonces realizó un barrido en la superficie ocular sobre la córnea, cámara anterior del ojo, iris y cristalino con una iluminación adecuada.

Revisión de fondo de ojo bajo midriasis farmacológica: Previa aplicación de 1 gota de colirio tópico de tropicamida 50 mg/fenilefrina 8 mg en ambos ojos, se efectuó la revisión del fondo de ojo, situando al paciente en un banco de exploración o silla de ruedas, colocándose en la mentonera y banda de descanso para la frente del biomicroscopio para revisión con lupa de 78 dioptrías.

Estudio de OCT-SD: El paciente se sentó en un banco de exploración o silla de ruedas y manteniendo sus ojos abiertos se colocó en la mentonera y banda de descanso para la frente, manteniendo fija la mirada en un punto determinado se realizó la toma del estudio con el instrumento OCT-SD, modelo Cirrus 3000 de la marca Zeiss con protocolo de cubo macular, 5 líneas en alta definición y del nervio óptico con la capa de fibras nerviosas de la retina.

Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
SOBRECARGA DE HIERRO TRANSFUSIONAL	Nos referimos a pacientes con enfermedad hematológica que al momento del estudio tenga un numero de	Es el acúmulo excesivo de hierro en los órgano y tejidos que condiciona diferentes grados de daño, y que es	20-40 concentrados eritrocitarios. 40-60 concentrados eritrocitarios.	Independiente Cualitativa Ordinal

	transfusiones igual o mayor a 20 concentrados eritrocitarios en toda su vida.	consecuencia de la transfusión de concentrados eritrocitarios. De manera repetida.	>60 concentrados eritrocitarios	
ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA DEPENDIENTE DE TRANSFUSIÓN	Nos referimos a pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico primario o anemia aplásica primaria que por motivo de anemia requieran transfusión de concentrados eritrocitarios de manera frecuente.	Son las patologías originadas en la médula ósea que se manifiestan con anemia persistente y que por motivo de ésta, requieren de apoyo transfusional de concentrados eritrocitarios.	Síndrome mielodisplásico Anemia aplásica	Independiente Cualitativa nominal
TERAPIA QUELANTE DEL HIERRO	Nos referimos a los pacientes que reciben Deferasirox con objetivo de eliminar el exceso de hierro del organismo.	Es la administración de un fármaco para formar un quelato con el hierro que permita su eliminación del organismo. Uno de ellos es el Deferasirox, molécula que une 2 átomos de hierro y que se administra por vía	Sin terapia quelante de hierro Con terapia quelante de hierro	Independiente Cualitativa Dicotómica

		oral en una dosis habitual de 20-40 mg/kg de peso al día.		
ALTERACIONES OFTÁLMOLÓGICAS	Nos referimos a los cambios patológicos observados en las pruebas de exploración oftalmológica en córnea, cámara anterior, iris, cristalino, vítreo, nervio óptico, retina y agudeza visual	Cambios en la exploración normal de globo ocular y anexos, incluida la agudeza visual. Identificados mediante exploración física y pruebas especiales.	Sin alteración oftalmológica Con alteración oftalmológica	Dependiente Cualitativa Dicotómica

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes derechohabientes del IMSS
- Pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico primario o anemia aplásica primaria, que hayan acumulado al menos 20 unidades de concentrados eritrocitarios al momento de su inclusión.
- De cualquier género
- Con o sin tratamiento quelante del hierro.
- Que estén de acuerdo con la realización del estudio y que firmen el consentimiento informado

- Que tengan capacidad mental y autonomía para comprender el consentimiento informado y poder ser explorados oftalmológicamente.
- Pacientes que acudan a la revisión oftalmológica y estudio de OCT en la fecha destinada

Criterios de exclusión

- Pacientes con trastornos psiquiátricos u otra patología que impidan la aplicación de la herramienta de estudio.
- Pacientes con leucemia aguda.
- Pacientes con enfermedad renal grado III por KDIGO.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedades del cristalino, nervio óptico o retina previo al diagnóstico de enfermedad hematológica.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no consientan o una vez firmado el consentimiento informado deseen retirarlo.

Análisis estadístico

Se realizó por estadística descriptiva de las variables en estudio, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión: media y desviación estándar para las variables con distribución normal; mediana y mínimo-máximo para las variables con libre distribución.

Se realizó el análisis bivariado entre la variable dependiente alteraciones oftalmológicas y la variable independiente terapia quelante del hierro mediante la prueba estadística χ^2 . Se realizó este mismo análisis contrastando la variable alteraciones oftalmológicas con la variable enfermedad hematológica dependiente de transfusión.

Consideramos estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

En análisis de los datos fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS versión 23.

Consideraciones éticas

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud este proyecto corresponde a una investigación con riesgo mínimo. No se incluirá población vulnerable.

Este protocolo se apega a los lineamientos establecidos en la declaración mundial de Helsinki, en las guías de buenas prácticas clínicas en investigación y en la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos.

No existen beneficios directos a los participantes en el estudio, sin embargo, con los resultados obtenidos podremos aportar información de un tema que ha recibido poco interés científico y que eventualmente podría mejorar la vigilancia integral de los pacientes con sobrecarga de hierro.

Los riesgos son los habituales a los procedimientos oftalmológicos planeados: medición de la agudeza visual, biomicroscopia, OCT-SD y oftalmoscopia indirecta. Dichos procedimientos se consideran no invasivos, excepto en el estudio de revisión de fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta que requiere midriasis farmacológica con colirio de tropicamida/fenilefrina lo cual implica un riesgo de cierre del ángulo de la cámara anterior del ojo y crisis de hipertensión ocular, en frecuencia menor de 1%.

Se seleccionaron los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión previamente descritos, de forma consecutiva y de manera imparcial.

Se mantuvo la confidencialidad de los datos clínicos y los que pudieran identificar a cada uno de los pacientes en el estudio por medio de: asignación de un número consecutivo a cada caso en sustitución de su nombre o número de afiliación, resguardo de los datos exclusivamente por los investigadores, compromiso de publicación de los datos previo consentimiento informado del paciente.

El consentimiento informado fue leído y explicado al paciente y testigos por un miembro del equipo de investigación diferente al investigador principal. Posterior a resolver las dudas del paciente y en caso de que este acepte participar se procederá a la firma del mismo, haciendo hincapié en que su negativa a participar no afectara su tratamiento actual en este hospital.

Factibilidad

- Recursos humanos: Los investigadores, técnico de OCT.
- Recursos materiales: Se cuenta con un registro total de alrededor de 70 pacientes con enfermedad hematológica y dependencia transfusional; adicionalmente han recibido terapia quelante de hierro 15 pacientes. Por lo anterior se estimó un número de pacientes suficientes para hacer este análisis
- Recursos financieros: Los pacientes forman parte de la clínica de síndrome mielodisplásico y anemia aplásica del servicio de hematología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social y las pruebas oftalmológicas son las rutinarias del servicio de oftalmología del mismo hospital. Por lo anterior esta investigación no implicó costos adicionales a los de la atención médica habitual.

Material:

- Cartilla de optotipos
- Cartillas de Ishihara
- Lámpara de hendidura (biomicroscopio)
- Lupa 78 dioptrías
- Hojas de papel blanco

- Pluma
- Computadora
- Impresora
- Tomógrafo de Coherencia Óptica Cirrus de Zeiss

Resultados:

Se realizó la revisión de los expedientes clínicos de pacientes de la clínica de sobrecarga de hierro del hospital de especialidades del centro médico nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social obteniendo un total de 29 pacientes elegibles para el estudio, sin embargo debido a pérdida de seguimiento de los pacientes por falta de una revisión oftalmológica completa o fallecimiento, 19 pacientes fueron eliminados, siendo incluidos y analizados un total de 10 pacientes en el estudio. El 50% de los pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico y el 50% restante con diagnóstico de aplasia primaria. El 70% de los pacientes estudiados fueron del género femenino y el 30% restante del género masculino. El 80% de los pacientes con síndrome mielodisplásico y el 60% de los pacientes con anemia aplásica, fueron mujeres. Dado que los datos obtenidos muestran una libre distribución se reportan como mediana, y los valores mínimo y máximo. La edad de los sujetos estudiados tuvo una mediana de 50 años, siendo el mas joven de 22 años, y el mayor de 73 años. El rango de edad de los pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico fue de 42 a 63 años, y de 22 a 73 años para el diagnóstico de anemia aplásica. El 90% de los pacientes estudiados tuvo en algún momento tratamiento quelante de hierro con deferasirox, y de estos el 50% se encontraba con tratamiento quelante al momento del estudio. El paciente con menor tiempo de tratamiento quelante tenía diagnóstico de anemia aplásica, y tuvo tratamiento por un periodo de 6 meses, el paciente con un mayor periodo de tratamiento quelante alcanzó los 109 meses y tenía el diagnóstico de síndrome mielodisplásico, la mediana del tiempo con tratamiento quelante fue de 7 meses. La mediana del total de concentrados eritrocitarios acumulados al momento de la revisión oftalmológica

fue de 82, con un mínimo de 20 y un máximo de 327. Los valores de ferritina en los pacientes estudiados tuvo un rango de 188 ng/mL a 6873 ng/mL, con una mediana de 1304 ng/mL. Los principales resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características Generales de los pacientes.	
Característica	
Edad	50 (22 - 73)
Género masculino %	30 (N=3)
Diagnóstico hematológico:	
Síndrome mielodisplásico %	50 (N=5)
Anemia aplásica %	50 (N=5)
Ferritina (ng/mL)	1304 (188 – 6873)
Tratamiento quelante (meses)	20.8 (6.9 – 109.8)
Concentrados eritrocitarios acumulados (unidades)	82 (20 – 327)
Diagnóstico del padecimiento hematológico (años)	9.5 (1.5 – 16.5)
Tiempo del desarrollo de sobrecarga de hierro (años)	26.9 (3.4 – 72)
Tiempo con sobrecarga de hierro (años)	3.5 (0.8 – 9.2)

* Mediana (mínimo – máximo)

Tabla 2. Características Individuales de los pacientes.

Paciente	Característica										
	Edad en años	Género	Diagnóstico	Tiempo con Sobrecarga de Hierro en años	Acumulado de concentrados eritrocitarios	Uso de Quelante	Tiempo con Quelante en	Uso Actual de quelante	Nivel de Ferritina (ng/dL)	Agudeza Visual Mejor Corregida (LogMAR)	Hallazgo en la exploración oftalmológica
1	55.42	M	SMD	4.38	182.0	SI	52.50	SI	1437.0	0	Hiperplasia de epitelio pigmentado de la retina con atrofia retinocoroidea
2	42.80	M	SMD	2.51	108.0	SI	25.99	SI	3814.0	0	Normal
3	68.67	M	AA	3.57	43.0	SI	20.90	NO	188.0	+0.10	Normal
4	63.52	M	SMD	6.70	327.0	SI	80.46	SI	696.0	+0.10	Catarata subcapsular posterior
5	52.60	M	AA	4.62	100.0	SI	13.47	SI	2573.0	+0.20	Hiperplasia de epitelio pigmentado de la retina con atrofia retinocoroidea
6	25.43	M	AA	.83	16.0	SI	6.97	NO	283.0	-0.10	Excavacion papila amplia con disminucion de la capa de fibras nerviosas de la retina
7	48.59	H	SMD	1.89	20.0	SI	14.00	NO	1172.0	+0.10	Catarata Subcapsular posterior y disminucion de la capa de fibras nerviosas de la retina
8	44.53	M	SMD	9.20	64.0	SI	109.86	NO	567.0	+0.30	Normal
9	22.84	H	AA	.92	35.0	SI	7.52	SI	6873.0	+0.30	Normal
10	73.21	H	AA	-	100	NO	NA	SI	1544.0	+0.30	Normal

H: Hombre; M: Mujer; SMD: Síndrome Mielodisplásico; AA: Anemia Aplásica; NA: No aplica.

De los hallazgos a la exploración destacan los siguientes:

- La agudeza visual explorada en los pacientes estudiados con síndrome mielodisplásico fue de 0 a 0.3 logMAR, y de -0.10 a 0.3 LogMAR para aquellos con anemia aplásica.
- El 50% de los pacientes estudiados tuvieron una exploración oftalmológica normal, sin encontrar hallazgos anormales en la revisión con biomicroscopio ni el estudio de tomografía de coherencia óptica.
- Se encontraron alteraciones en el cristalino en el 20% de los pacientes, siendo la alteración encontrada una catarata subcapsular posterior, se realiza toma de foto del paciente con fines ilustrativos como se observa en la foto 1.

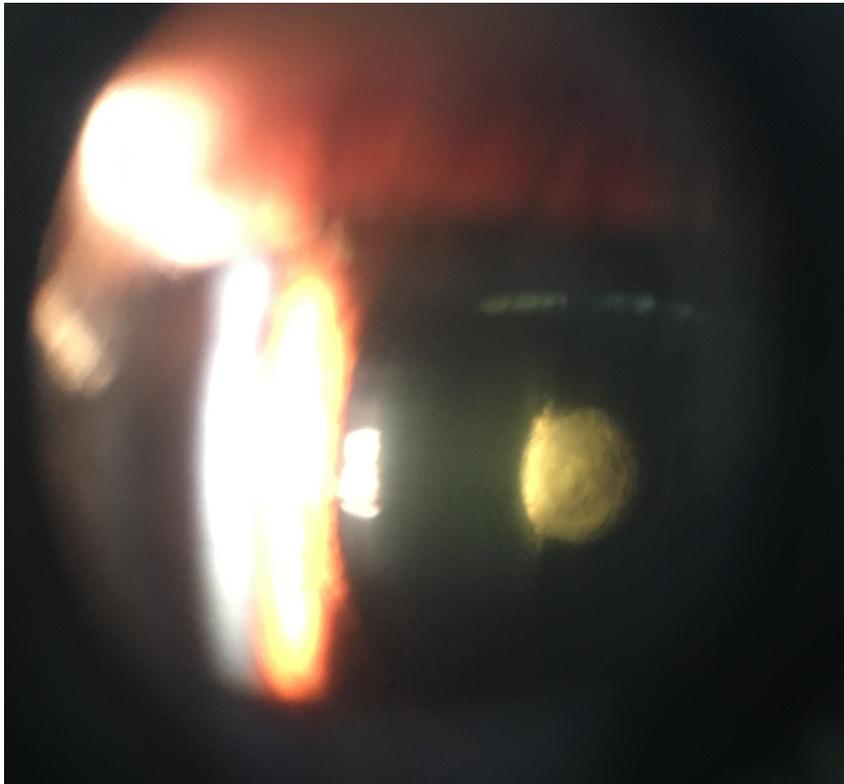


Foto 1. Catarata subcapsular posterior

- Alteraciones en la retina en 20% de los pacientes mediante exploración con biomicroscopio, que consistieron en zonas de hiperpigmentación y atrofia retinocoroidea.

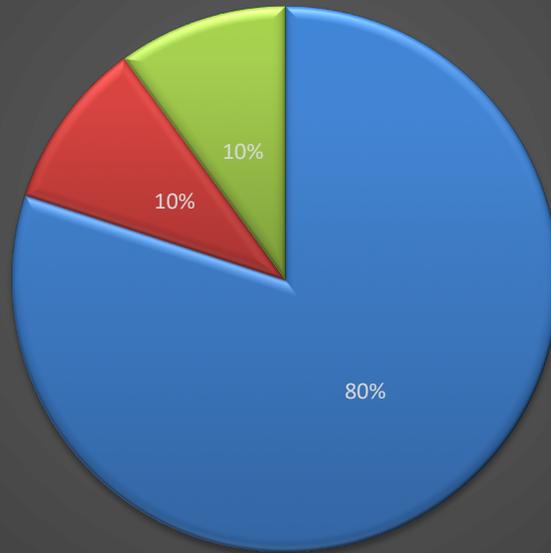
- Alteraciones en el nervio óptico en 10% de los pacientes mediante exploración con biomicroscopio, que consistieron en una relación disco-copa aumentada.

- Alteraciones en el nervio óptico en 20% de los pacientes mediante exploración con tomografía de coherencia óptica, que consistió en disminución en la capa de fibras nerviosas de la retina y aumento de la excavación papilar en 10% cada una.

Los hallazgos encontrados se resumen a continuación en las graficas 1 y 2



Gráfica 2. Hallazgos en Exploración Oftalmológica con Tomografía de Coherencia Óptica



■ Exploración normal ■ Excavación papilar amplia ■ Disminución de capa de fibras nerviosas

Discusión:

El presente estudio muestra que en nuestra población la alteración oftalmológica más frecuente en los sujetos con enfermedad hematológica dependiente de transfusión es la catarata, siendo encontrada en el 20% de nuestra muestra. Previamente publicaciones internacionales como la de Jafari et al reportaron una frecuencia de catarata del 10.2% en una serie de 54 pacientes con talasemia mayor, y por su parte, Taneja et al lo reportaron en el 44% de su serie de 45 pacientes.

La segunda alteración oftalmológica igual de frecuente encontrada en este estudio fueron alteraciones en la retina, en 20% de los pacientes, siendo esta alteración la hiperplasia del epitelio pigmentado de la retina con atrofia corioretiniana. Estudios previos han descrito que la degeneración del epitelio pigmentado de la retina se encuentra en 16.7-31% de los pacientes con talasemia.

Los hallazgos encontrados en nuestro estudio a nivel de la papila óptica no se han descrito previamente en otros estudios por lo que la probabilidad de que se asocien a enfermedades hematológicas permanece incierta, se requiere de una revisión más amplia de estos pacientes para descartar que se trate de alguna variante de glaucoma de origen hereditario o multifactorial.

Llama la atención que en nuestro estudio 5 pacientes (50%) tuvieron hallazgos oftalmológicos normales, lo que sugiere que si bien las alteraciones oftalmológicas encontradas en el resto de la población estudiada pudieran estar relacionadas con la enfermedad hematológica, a la sobrecarga de hierro, o al tratamiento quelante, es probable que existan otros factores implicados en la génesis de tales alteraciones, como el estado nutricional, tratamiento farmacológico, factores de herencia, o exposición a agentes ambientales por mencionar algunas posibilidades.

Conclusiones:

El presente estudio es a nuestro conocimiento, el primero en evaluar los hallazgos oftalmológicos en pacientes con enfermedad hematológica dependiente de transfusión en nuestro medio, y sin considerar a la talasemia mayor, en la que se centran publicaciones internacionales sobre el tema.

Los resultados presentados son concordantes con los hallazgos descritos en otras publicaciones siendo las alteraciones del cristalino, específicamente la catarata, el hallazgo mas frecuente en estos pacientes.

Las posibles deficiencias de este estudio son el pequeño número de pacientes, por lo que obtener un mayor numero de participantes otorgaría mayor validez a nuestros resultados y permitiría establecer un mejor marco de comparación con otras series.

La revisión oftalmológica puede ser de utilidad para la detección temprana y tratamiento de las alteraciones oculares que ocurren en pacientes con enfermedades hematológicas que condicionan sobrecarga de hierro, incluso antes de ser clínicamente evidentes, ya que nuestra población estudiada no había presentado sintomatología ocular ni atención oftalmológica previa a su participación en el estudio.

Bibliografia

- Liaska A, Petrou P, Georgakopoulos CD, Diamanti R, Papaconstantinou D, Kanakis MG, Georgalas I. "β-Thalassemia and ocular implications: a systematic review." *BMC Ophthalmology* 16 (2016): 102.
- Aydinok, YI. "Iron Chelation Therapy as a Modality of Management." *Hematol Oncol Clin North Am* (2018): 32(2):261-275.
- Beutler, E. "Iron storage disease: facts, fiction and progress." *Blood Cells Mol Dis* (2007): 39(2):140-7.
- Davies SC, Marcus RE, Hungerford JL, Miller MH, Arden GB, Huehns ER. "Ocular toxicity of high-dose intravenous desferrioxamine." *Lancet* (1983): 2(8343):181-4.
- Deugnier Y, Bardou-Jacquet É, Lainé F. "Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS)." *Presse Med* (2017): 46(12 Pt 2):e306-e311.
- Dunn JOC, Mythen MG, Grocott MP. "Physiology of oxygen transport." *BJA Educ* (2016): 16(10):341–8.
- Elsevier. "Deferoxamine." 2018. *Gold Standard Database [Internet]*. 29 05 2018. <<https://www.clinicalkey.com/>>.
- Fleming RE, Ponka P. "Iron Overload in Human Disease." *N Engl J Med* (2012): 366(4):348–59.
- Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C. "Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 25.3 (2014): iii57–iii69.

- Ghazanfari A, Jafarzadehpour E, Heydarian S, Nowroozpoor Dailami K, Karami H.
"Comparison of contrast sensitivity in β -thalassemia patients treated by
deferoxamine or deferasirox." *J Optom* (2018).
- Haimovici R, D'Amico DJ, Gragoudas ES, Sokol S. "The expanded clinical spectrum of
deferoxamine retinopathy." *Ophthalmology* (2002): 109(1):164-71.
- Jafari R, Heydarian S, Karami H, Shektaei MM, Dailami KN, Amiri AA, Rezaee MR, Far
AA. "Ocular abnormalities in multi-transfused beta-thalassemia patients." *Indian J
Ophthalmol* (2015): 63:710-715.
- Merchant RH, Punde H, Thacker N, Bhatt D. "Ophthalmic Evaluation in Beta-
Thalassemia." *Indian J Pediatr* (n.d.): 84(7):509-514.
- Mobarra N, Shanaki M, Ehteram H, Nasiri H, Sahmani M, Saeidi M, Goudarzi M,
Pourkarim H, Azad M. "A Review on Iron Chelators in Treatment of Iron Overload
Syndromes." *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* (2016): 10(4):239-247.
- Pan Y, Keane PA, Sadun AA, Fawzi AA. "Optical coherence tomography findings in
deferasirox-related maculopathy." *Retin Cases Brief Rep* (2010): 4(3):229-32.
- Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. "Haemochromatosis." *Lancet* (2016): 388:706–
16.
- Sheth, S. "Iron chelation: an update." *Curr Opin Hematol* (2014): 21(3):179-85.
- Shin SH, Lee SE, Lee JW. "Recent advances in treatment of aplastic anemia." *The Korean
Journal of Internal Medicine* 29.6 (2014): 713-726.
- Siddique A, Kowdley KV. "Review article: the iron overload syndromes." *Aliment
Pharmacol Ther* (2012): 35(8):876-93.

- Taneja R, Malik P, Sharma M, Agarwal MC. "Multiple transfused thalassemia major: Ocular manifestations in a hospital-based population." *Indian Journal of Ophthalmology*. (2010): 58(2):125-130.
- Vahdani K, Makrygiannis G, Kaneshyogan H, Sian IS, Giasin O. "Bilateral central serous retinopathy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with deferoxamine." *Eur J Ophthalmol* (2016): 26(6):e152-e154.
- Viola F, Barteselli G, Dell'Arti L, Vezzola D, Mapelli C, Villani E, et al. "Multimodal imaging in deferoxamine retinopathy." *Retina* (2014): 34(7):1428–1438.
- Walia HS, Yan J. "Reversible retinopathy associated with oral deferasirox therapy." *BMJ Case Rep* (2013).
- Zeng Y, Katsanis E. "The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia." *Clin Exp Immunol* 180.3 (2015): 361-70.

Anexo 1. Consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	“HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS EN PACIENTES CON SOBRECARGA DE HIERRO SECUNDARIA A ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA DEPENDIENTE DE TRANSFUSIÓN”
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	
Número de registro:	R-2018-3601-110
Justificación y objetivo del estudio:	Usted ha sido seleccionado a participar en este estudio porque padece una enfermedad hematológica que le ha condicionado anemia o descenso en su hemoglobina, por lo que su médico le indica transfusiones de sangre de manera frecuente. Al acumular 20 transfusiones de sangre o más, existe el riesgo de que ocurra una complicación llamada exceso de hierro o sobrecarga de hierro y se sabe que ésta puede producir daño a otros órganos. En esta investigación queremos estudiar sus ojos, órganos en los que no se conoce con certeza el grado de daño producido por el exceso de hierro. Se evaluarán las partes mas importantes de cada uno de sus ojos, es decir la córnea, iris, cristalino, vítreo, retina y nervio óptico en búsqueda de alteraciones.
Procedimientos:	Se le realizarán pruebas oculares o exploración oftalmológica que incluyen medición de su capacidad de ver, así como las características de la forma y tamaño de sus ojos por medio de un microscopio, incluyendo las partes internas del ojo. Es necesario realizar dilatación pupilar por lo que se le aplicará una gota de un medicamento dilatador en cada uno de sus ojos previo a los estudios con el microscopio.
Posibles riesgos y molestias:	Deslumbramiento durante revisión con biomicroscopio. Las pruebas oftalmológicas que se le planean realizar son estudios cotidianos que se consideran no invasivos, es decir que no afectaremos la función o la forma de sus ojos. Sin embargo, dado que se requiere dilatación de su pupila se puede generar deslumbramiento transitorio por algunos minutos lo cual no dejará ninguna cicatriz. Sería muy raro que por estas mismas gotas pudieran generarse síntomas de una enfermedad llamada glaucoma en menos de 1 por cada 100 pacientes.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No tendrá ningún beneficio directo si usted decide participar. Sin embargo, conocerá su estado de salud ocular al momento que le revisemos.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al final del estudio si usted lo desea se le informará sobre los resultados en su valoración ocular. Si al momento de realizarle las pruebas se llegan a conocer mejores técnicas para hacer esta misma evaluación le informaremos para que usted decida continuar participando en esta investigación.

Participación o retiro:	<p>Su participación es voluntaria y no compromete de ninguna manera el derecho a la atención médica que se le ofrece en este hospital y no modificará el tratamiento que lleva actualmente.</p> <p>Si usted decide participar, tendrá la libertad de retirar su consentimiento y suspender su participación, sin que esto afecte la atención médica que recibe actualmente en el IMSS. Durante su participación nos comprometemos a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que tenga con respecto al estudio.</p>							
Privacidad y confidencialidad:	<p>La información que se obtenga durante el interrogatorio, la revisión ocular, el expediente clínico, así como los resultados de los estudios será totalmente confidencial y no se le identificará con su nombre o con algún dato que pudiera relacionarse a usted, en caso de que estos datos sean publicados en foros académicos o de investigación médica.</p>							
<p>No se realizará toma de material biológico en este estudio.</p>								
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	<p>El tratamiento médico será igual si acepta o no acepta realizar el estudio. En caso de ocurrir alguna complicación por las pruebas oftalmológicas podrá acudir a un servicio de urgencias de oftalmología en este mismo hospital.</p>							
Beneficios al término del estudio:	<p>Conocer el estado de salud de sus ojos al momento de la revisión.</p>							
<p>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:</p>								
Investigador Responsable:	<p>Dr. Pedro González Camarena</p>							
Colaboradores:	<p>Dr. Shalom Santos Grapain / Dr. Carlos Roberto Hernández Pérez Teléfonos: 55 5627 6900 extensión 21869 y 21406</p>							
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx</p>								
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"> <p>_____</p> <p>Nombre y firma del sujeto</p> </td> <td style="width: 50%; text-align: center;"> <p>_____</p> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> <p>Testigo 1</p> </td> <td style="text-align: center;"> <p>Testigo 2</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p> </td> <td style="text-align: center;"> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p> </td> </tr> </table>			<p>_____</p> <p>Nombre y firma del sujeto</p>	<p>_____</p> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p>	<p>Testigo 1</p>	<p>Testigo 2</p>	<p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>	<p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>
<p>_____</p> <p>Nombre y firma del sujeto</p>	<p>_____</p> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p>							
<p>Testigo 1</p>	<p>Testigo 2</p>							
<p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>	<p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>							
<p>Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio</p>								
<p>Clave: 2810-009-013</p>								

Anexo 2: Hoja de recolección de datos

No. Identificación del paciente		
Fecha	Diagnóstico:	
Agudeza visual con Snellen:		
Agudeza visual con Ishihara:		
	Ojo Derecho	Ojo Izquierdo
Córnea		
Iris		
Cristalino		
Nervio óptico		
Retina		
OCT		