



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,
Odontológicas y de la Salud
Facultad de Medicina

**"Inducción de desprendimiento del vítreo
posterior en Pacientes con retinopatía diabética
no proliferativa"**

T E S I S

Que para Obtener el grado de:

Maestro en Ciencias

Presenta:

Marco Antonio de la Fuente Torres

Directora de Tesis: Dra. Ana María López Colomé

México, D. F.

Julio 2006



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.

**PROYECTO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA
OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS**

**INDUCCION DE DESPRENDIMIENTO DEL VITREO POSTERIOR
EN SUJETOS CON RETINOPATIA DIABETICA NO
PROLIFERATIVA**

Hospital General Dr. Manuel Gea González

División de Oftalmología

Investigador Principal:
Dr. Marco Antonio de la Fuente Torres.
Jefe de la División

Tutor Académico:
Dra. Ana María López Colome
Instituto de Fisiología Celular
UNAM

Co-Tutor
Dra. Herminia Pasantes Morales
Instituto de Fisiología Celular
UNAM

Co-Tutor
Dr. Enrique Graue Wiechers
Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana"

México, D.F. Junio de 2006.

Presentado a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a fin de que se permita el acceso a los recursos
de información en formato electrónico e impresión en
su totalidad en el trabajo mencionado.
Nombre: Marco Antonio
De la Fuente Torres
Fecha: 31 Agosto 2006
Firma: _____



INDICE:

	Pagina
Sinopsis del proyecto	3
Resumen general	6
Introducción	7
Planteamiento del problema, justificación, pregunta de investigación, objetivos e hipótesis del estudio	14
Diseño del estudio	14
Población de estudio	15
Material y métodos	16
Experiencias adversas y experiencias adversas serias	21
Análisis de resultados	22
Consideraciones éticas y regulatorias	26
Financiamiento	26
Plan de trabajo	27
Resultados Ia. Fase	28
Discusión	39
Conclusión	41
Referencias	42
Apéndice A - Consentimiento Informado	46
Apéndice B - Procedimientos de examen, pruebas, equipo y técnicas	50
Apéndice C - Escala ETDRS para severidad de la retinopatía diabética	55
Apéndice D - Procedimientos para el manejo y reporte de experiencias adversas serias	57
Apéndice E - Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial	58
Apéndice F - Tabla de aleatorizacion de pacientes	61

SINOPSIS INICIAL DEL PROYECTO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

INDUCCION DE DESPRENDIMIENTO DEL VITREO POSTERIOR EN SUJETOS CON RETINOPATIA DIABETICA NO PROLIFERATIVA

RESUMEN:

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de la inducción del desprendimiento del vítreo posterior (DVP) mediante el empleo intraocular de: hialuronidasa, gas expansible y aire en sujetos con retinopatía diabética no proliferativa moderada a severa y evaluar la progresión de la retinopatía en dichos sujetos. Se realizó un estudio prospectivo, aleatorio, doble-ciego en la División de Oftalmología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Se incluyeron 54 pacientes divididos en los tres grupos mencionados con corte de información al 3er. mes (Ia. Fase), siendo el grupo control el ojo contralateral de los pacientes.

OBJETIVO:

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de la inducción del desprendimiento del vítreo posterior (DVP) mediante el empleo de: hialuronidasa, gas expansible y aire en sujetos con retinopatía diabética no proliferativa moderada a severa.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego.

Cincuenta y cuatro (54) sujetos fueron asignados al azar en tres grupos de estudio: A) dieciocho (18) sujetos recibieron una inyección intravítrea de 75 UI de hialuronidasa, grupo "Hialuronidasa"; B) dieciocho (18) sujetos recibieron una inyección intravítrea de gas expansible, hexafluoruro de azufre (SF6), grupo "Gas" y C) dieciocho (18) sujetos recibirán una inyección intravítrea de aire estéril, grupo "Aire". El ojo contralateral de cada sujeto sirvió de "Control". Todos los sujetos tuvieron visitas de seguimiento después de la aleatorización, con cortes de información al 3er. Mes (Ia. Fase) de seguimiento.

POBLACION DEL ESTUDIO:

Cincuenta y cuatro (54) sujetos con retinopatía diabética no proliferativa de moderada a severa, como es definido por el nivel ETDRS de retinopatía ≥ 43 y $\leq 53E$ (ver Apéndice C para la escala de ETDRS –Early Treatment of the Diabetic Retinopathy Study- de severidad), que cumplieron con los Criterios de Inclusión y Exclusión, fueron enrolados en el estudio. Los sujetos enrolados recibieron una inyección intravítrea de acuerdo a su grupo de: hialuronidasa, gas SF6 o aire.

Criterios de Inclusión de los Sujetos

1. Retinopatía diabética no proliferativa moderada a severa como es definido por el nivel ETDRS de retinopatía ≥ 43 y $\leq 53E$ (Ver Apéndice C para la Escala ETDRS (Early Treatment of the Diabetic Retinopathy Study) de Severidad de la Retinopatía) en ambos ojos.
2. Diez y ocho años de edad o mayor, de cualquier sexo.
3. Habilidad para entender y firmar el Consentimiento Informado.
4. Habilidad y disponibilidad para atender todas las visitas del estudio.

Criterios de Exclusión de los Sujetos

1. Participación simultánea en otro estudio de investigación con una medicación o un artículo en experimentación
2. Contraindicación(es) conocida(s) o hipersensibilidad(es) a cualquiera de los ingredientes de la medicación del estudio, anestesia, o agentes de diagnóstico utilizados para las pruebas pertinentes a este protocolo
3. Anormalidades corneales, lenticulares o del medio ocular que puedan impedir la observación con la lámpara de hendidura o las lecturas exactas con el tonómetro de aplanación.
4. Que curse con infección ocular, inflamación o con una historia de lesión corneal herpética la cual se haya aclarado al mes (o menos) previo al estudio
5. Glaucoma avanzado o pobremente controlado o una presión intraocular de 26 mmHg o mayor en la visita de inicio
6. Desprendimiento de retina actual o previo. Tumores oculares determinados durante la historia clínica, por ultrasonido con el modo-B o por oftalmoscopia
7. Que el ojo de estudio haya experimentado un trauma ocular significativo dentro de los últimos seis meses
8. Tratamiento con láser previo, crio-retinopexia, o cirugía (ej. Catarata, cirugía de retina y/o vítreo)
9. Retinopatía diabética en la visita de inicio que exceda de 53E en la Escala ETDRS de Severidad (Apéndice C) incluyendo hemorragia pre-retiniana dentro del vítreo, de cualquier etiología o neovascularización
10. Enfermedad vascular oclusiva del fondo ocular.
11. Condición concurrente médica seria que, en opinión del investigador pudiera interferir con la participación del sujeto en el estudio (ej. Cáncer, deterioro del hígado o del riñón, etc.)
12. Desprendimiento del vítreo posterior, parcial o completo, determinado clínicamente o por ultrasonografía
13. Miopía de seis o más dioptrías de esfera y/o una distancia axial que exceda de 26 mm.
14. Patología de la retina periférica significativa como un desgarro, degeneración en encaje con uno o más agujeros, determinada por examen de la retina periférica utilizando depresión escleral y por oftalmoscopia indirecta.

MATERIALES Y METODOS:

Medicaciones del Estudio y Regímenes de Tratamiento:

- Un grupo de estudio de 18 sujetos recibirá una inyección intravítrea de 75 UI de hialuronidasa. Grupo “Hialuronidasa”
- Un grupo de estudio de 18 sujetos recibirá una inyección intravítrea de 0.3 cc de SF6 al 100%. Grupo “Gas”
- Un grupo de estudio de 18 sujetos recibirá una inyección intravítrea de 0.3 cc de aire estéril. Grupo “Aire”

Período del Estudio y Procedimientos de Examen:

- Período del Estudio: Todos los sujetos tendrán un período de tres meses de visitas de seguimiento después de la aleatorización
- Calendario de Visitas: Inicio, Aleatorización, Día 1, Día 3, Semana 1, Semana 4, Semana 8, Semana 12.
- Procedimientos de Examen: Ver 5.3.3.

Medicaciones Concomitantes:

Medicaciones sistémicas que se consideraron necesarias para el bienestar de los sujetos y que no interfieran con el estudio, pudieron ser utilizadas. Adicionalmente, anti-inflamatorios tópicos, antibióticos, agentes para la presión intraocular, y/o ciclopégicos para tratar o evaluar la condición ocular pueden ser utilizados a discreción del investigador.

EFICACIA PRIMARIA DEL ESTUDIO (Ia. Fase del estudio)

Desprendimiento del vítreo posterior:

Se clasifica como éxito del tratamiento la presencia de desprendimiento del vítreo posterior, determinada por la observación en la lámpara de hendidura y/o por el ultrasonido modo B a los 3 meses o antes.

SEGURIDAD PRIMARIA AL FINAL DEL ESTUDIO:

Se evaluara mediante la incidencia de complicaciones y experiencias adversas durante los 3 meses después de la aleatorización

PROYECTO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

INDUCCION DE DESPRENDIMIENTO DEL VITREO POSTERIOR EN SUJETOS CON RETINOPATIA DIABETICA NO PROLIFERATIVA

RESUMEN:

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de la inducción del desprendimiento del vítreo posterior (DVP) mediante el empleo intraocular de: hialuronidasa, gas expansible y aire en sujetos con retinopatía diabética no proliferativa moderada a severa. Se realizó un estudio prospectivo, aleatorio, doble-ciego en la División de Oftalmología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Se incluyeron 66 pacientes divididos en los tres grupos mencionados con corte de información al 3er. Mes (Ia. Fase), siendo el grupo control el ojo contralateral de los pacientes.

1. INTRODUCCION:

DIABETES MELLITUS Y RETINOPATIA DIABETICA

La Diabetes Mellitus (DM) es una de las mayores causas de morbilidad a nivel mundial. Se piensa que del 5 al 10% de la población mundial sufre DM. En Estados Unidos se estima que existen 14 millones de personas con DM pero solo la mitad de ellos lo saben (1). La diabetes es también la primera causa de nuevos casos de ceguera legal irreversible dentro del grupo de edad productiva (rango: 20 a 74 años)(2). La mayoría de los pacientes diabéticos tienen DM no insulino dependiente o Tipo II. Una menor proporción de individuos presentan DM insulino-dependiente o Tipo I, que esta asociada frecuentemente con complicaciones oculares de más rápida evolución y más severas (3). Después de 5 años de evolución aproximadamente el 25% de los pacientes Tipo I tienen retinopatía. Después de 10 años, casi el 60% y después de 15 años, 80% tiene retinopatía. La retinopatía diabética proliferativa, que es la forma más agresiva de la enfermedad esta presente en aproximadamente el 25% de los pacientes Tipo I con 15 años de evolución. En los casos de DM Tipo II, usualmente cuentan con algún dato de retinopatía cuando se hace el diagnóstico, en los primeros 5 años de evolución un 30 % tiene retinopatía no proliferativa y después de 15 años el 80% presenta esta misma forma y 20% la forma proliferativa (4).

Se estima que en los Estados Unidos cada año aparecen 75.000 casos nuevos de retinopatía diabética no proliferativa, 65.000 nuevos casos de retinopatía diabética proliferativa y 8.000 nuevos casos de ceguera causados por complicaciones de DM (5). La ceguera es 25 veces más común en personas diabéticas que en la población general (6,7).

La teoría de Frank sobre la fisiopatología de la retinopatía diabética explica que todas las alteraciones diabéticas están dadas por un agente etiológico único que actúa a través de una diversidad de mecanismos propios a cada órgano y tejido. La hiperglucemia crónica es el agente único causante de los cambios patológicos iniciales de los capilares. La expresión varía con el órgano. Por ejemplo, en fondo de ojo incluye la disposición especial de los pericitos y la doble circulación de la retina.

La glicolización de la hemoglobina y de las sustancias extracelulares de la membrana basal del capilar puede dificultar considerablemente la liberación y paso del oxígeno de los capilares a la retina. La alteración de la circulación capilar es la causa de edema y proliferación vascular. En la retina del paciente diabético se encuentran invariablemente engrosamiento de la membrana basal de los capilares y pérdidas de pericitos que, junto con el aumento de la viscosidad sanguínea, la agregación plaquetaria y rigidez de los glóbulos rojos, resulta en aumento de la permeabilidad en algunos capilares y fenómenos oclusivos en otros. La proliferación vascular está asociada a hipoxia de la retina, ésta afecta el equilibrio de factores angiogénicos sobre los inhibidores. Los factores son principalmente químicos, endocrinos como las somatomedinas y hormonas del crecimiento, y de crecimiento tisular, algunos se encuentran en los capilares de la retina (los pericitos al parecer tienen un factor inhibitorio), otros en la sangre circulante, en el epitelio pigmentado de la retina (EPR) y en el humor vítreo. El EPR tiene gran importancia en el transporte de oxígeno adicional a la retina hipóxica y en la generación de factores químicos inhibitorios.

En la retinopatía diabética proliferativa hay presencia de neovasos en la retina y dependiendo del lugar y de la cantidad en que se encuentren pueden o no ser catalogados de alto riesgo. Los neovasos pueden estar presentes en el disco óptico asociados o no a una hemorragia vítrea o preretiniana (8).

La fotocoagulación panretiniana con láser es el tratamiento actual de la retinopatía diabética proliferativa y esta reduce en un 50% la posibilidad de pérdida visual severa en estos pacientes. Sin embargo este método no se debe emplear en estadios no proliferativos de la retinopatía (9) y a parte del control glicémico (metabólico en general) y sistémico del paciente, en la actualidad no existe un método terapéutico intervencionista que altere la progresión de la retinopatía de las fases no proliferativas hacia fases proliferativas.

RETINOPATIA DIABETICA Y DESPRENDIMIENTO DE VITREO POSTERIOR

Se sabe que al existir un desprendimiento de vítreo posterior (DVP) en pacientes diabéticos ya sea espontáneo o inducido quirúrgicamente conlleva a una disminución en la progresión de la retinopatía diabética hacia estadios proliferativos, por lo que un tratamiento que induzca un DVP al parecer podría evitar esta progresión y alterar la historia natural de la

retinopatía, evitando así las complicaciones oculares severas que llevan a la ceguera. Una asociación entre una baja incidencia de retinopatía progresiva en sujetos con un DVP total (ya sea espontáneo o inducido quirúrgicamente), y un riesgo significativo disminuido de proliferación de neovasos en pacientes con un DVP parcial, ha sido bien documentado, ambos en pacientes diabéticos (10,11), así como en pacientes con oclusión de la vena central de la retina u oclusión retiniana de rama venosa, que también cursan con procesos hipoxicos de la retina (12, 13,14). Observaciones histopatológicas sugieren que el vítreo cortical puede proporcionar un andamio para la neovascularización en retinopatía diabética y en otros desórdenes proliferativos retinovasculares (15,16).

Por lo tanto, la inducción profiláctica de un DVP permitiendo al cuerpo del vítreo abandonar la interfase vitreoretiniana (como ocurre en el DVP fisiológico), puede detener o retrasar la neovascularización en pacientes diabéticos en la fase no proliferativa o pre proliferativa.

CARACTERISTICAS DEL VITREO Y DE LA ADHESION VITREORETINIANA

El vítreo es un gel que ocupa aproximadamente 4/5 partes del globo ocular, pesa 4 gramos y tiene 4 ml. de volumen, de los cuales el 99% corresponde a agua, 1.0% a sales inorgánicas y lípidos orgánicos de bajo peso molecular y alrededor de 0.1% consiste en ácido hialurónico y proteínas, las cuales forman una estructura fibrilar compuesta principalmente por colágena tipo II. También se ha demostrado la presencia de hialocitos que son componentes del sistema fagocítico mononuclear. La hidratación del vítreo depende del ácido hialurónico y su eliminación resulta en pérdida de la integridad espacial del vítreo y aparición de licuefacción, con colapso y condensación de la malla de colágena. Algún grado de degeneración ocurre en el vítreo de todos los adultos, produciendo licuefacción, como un proceso de envejecimiento normal (17). Entre el vítreo y la retina se encuentra la membrana limitante interna (MLI), que esta compuesta por la membrana basal de las células de Müller y por fibrillas vítreas. El vítreo se encuentra adherido a todas las estructuras adyacentes pero la firmeza de dicha adhesión varía, siendo más firme en la base del vítreo (área circunferencial de 6 mm de espesor, que incluye los 2 mm posteriores de la pars plana y los 4 mm anteriores de la retina periférica) y en el cristalino, el área foveal, el nervio óptico y los principales vasos retinianos. Pueden formarse zonas anormales de adhesión vítreo-retiniana en diversas degeneraciones periféricas, lesiones postinflamatorias y lesiones en la base del vítreo(18).

Como un proceso normal de envejecimiento el vítreo sufre despolimerización del ácido hialurónico, produciéndose licuefacción (sinéresis) del mismo. Lo cual crea "lagunas" internas, que se han reportado constituyendo hasta el 50% del volumen vítreo en 13% de sujetos en la tercera década y en un 70% en la octava década de la vida. Esta sinéresis predispone a desprendimiento posterior de vítreo (DPV), siendo éste el cambio más importante en la patogénesis del desprendimiento de retina. En un DPV el vítreo sinerético pasa al espacio subhialoideo cuando se produce un agujero en el vítreo posterior, se separa de la retina y se colapsa anteriormente hacia su base, ocasionalmente el vítreo puede mantenerse adherido al nervio óptico (DPV parcial) ó desprenderse de él (DPV total), dejando un anillo visible mediante biomicroscopía, en el ultimo caso, llamado anillo de

Weiss. Lo anterior puede dar síntomas como flotadores o fosfenos. Los flotadores son opacidades vítreas debidas a colapso y condensación de la malla de colágena, células gliales desprendidas del nervio óptico ó sangre, originada por hemorragia de algún vaso que se rompe al cruzar un desgarro producido por el propio DPV o por avulsión de vasos superficiales retinianos o papilares. Los fosfenos son causados por estimulación física de la retina por tracción vítrea. Un DPV puede formar desgarros retinianos por la tracción vítrea que produce, principalmente en las zonas más firmemente adheridas como son la base del vítreo, a lo largo de vasos principales o en zonas de adhesión anormal como degeneraciones vítreo-retinianas (encaje y otras) y cicatrices retinianas (19).

La prevalencia del DPV aumenta con la longitud del eje axial del ojo y con la edad. Pero es mayor en sujetos con contusión ocular, afaquia quirúrgica (extracción intracapsular) (20), capsulotomía posterior, trauma perforante con o sin cuerpo extraño, inflamación, diabetes y hemorragia vítrea. La integridad de la cápsula posterior es importante, porque es una barrera contra la pérdida de ácido hialurónico, pues al perderse ésta, se permite la salida del ácido hialurónico por vía anterior y las fibras de colágena se colapsan (21). Se ha observado DPV en el 27% de personas entre 60 y 69 años de edad y en 63% en personas mayores de 70 años. Aproximadamente entre un 10 a 15% de pacientes sintomáticos presentan un desgarro retiniano y esto aumenta hasta el 70% de incidencia cuando existe hemorragia vítrea (22). La mejor forma para hacer el diagnóstico de DPV y descartar sus complicaciones es mediante examen con lente de contacto (Goldmann) y oftalmoscopia indirecta con depresión escleral y con ultrasonido ocular Modo B (consideradonse a este ultimo el "Gold" estándar, del diagnóstico).

INDUCCION ARTIFICIAL DE DESPRENDIMIENTO DE VITREO POSTERIOR

Además de la inducción espontánea de DVP por los cambios del vítreo secundarios al envejecimiento y a factores patológicos y/o externos mencionados anteriormente, existen varios métodos que pueden inducir artificialmente un DVP. El principal de estos métodos podría ser la cirugía llamada vitrectomía, la cual es un procedimiento intraocular que se emplea sobre todo en casos de hemorragia vítrea y de desprendimiento de retina y aun en este tipo de patología muy grave tiene complicaciones potenciales como: formación de catarata, elevación de la presión intraocular y desprendimiento de retina, entre otros, que pueden poner en peligro la función y la integridad del ojo, además de requerir de entrenamiento y equipo muy sofisticado(23). En pacientes diabéticos que requieren una vitrectomía por hemorragia vítrea hasta el 20% resulta en una visión de no percepción de luz, por lo que no se considera en la actualidad como una alternativa terapéutica para la retinopatía diabética no proliferativa (24). Otros métodos actualmente en investigación a nivel mundial y aun sin resultados concluyentes, se refieren al uso de diversas sustancias farmacológicas que produzcan una lisis del vítreo ("farmacolisis vítrea") y con esto un DVP dentro de las cuales se encuentran: hialuronidasa, condrotinasa, plasmina y dispasa, entre otras (25). Siendo la hialuronidasa una de las cuales pronto se encontrara de forma comercial a nivel oftalmológico y por lo cual se decidió utilizar en el presente estudio. También factores mecánicos como los producidos por gases intraoculares pueden llegar a producir distintos grados de DVP, como se detallara más adelante.

HIALURONIDASA

La inyección de hialuronidasa dentro del vítreo da como resultado la licuefacción del vítreo durante el transcurso de algunos días. en adición, la desinserción del vítreo posterior ha sido observada en pacientes a través de la ultrasonografía y en conejos por técnicas histológicas especializadas después del tratamiento con hialuronidasa. Por licuefacción del vítreo vía digestión tanto del ácido hialurónico como del sulfato de condroitín, un DVP puede ser alcanzado sin dañar la superficie de la retina, y sin tener que realizar una vitrectomía quirúrgica.

La hialuronidasa es una enzima protéica testicular ovina altamente purificada. La estructura química exacta de esta enzima es desconocida. Sin embargo, la enzima hialuronidasa ha sido ampliamente utilizada en oftalmología por aproximadamente 40 años como un agente difusor, más comúnmente empleada para aumentar la difusión de los anestésicos locales. La hialuronidasa modifica la permeabilidad del tejido conectivo a través de la hidrólisis del ácido hialurónico, un polisacárido encontrado en la superficie de la sustancia intercelular del tejido conectivo, y de ciertos tejidos especializados como el cordón umbilical y el humor vítreo.

Farmacocinética y Farmacodinamia:

El colágeno y el ácido hialurónico son las principales estructuras moleculares del vítreo humano. Las propiedades viscoelásticas del vítreo son el resultado de la presencia tanto del ácido hialurónico como del colágeno. La presencia de la molécula de ácido hialurónico disperso en conjunto con las fibrillas de colágeno producen la estabilización y la viscoelasticidad del vítreo. La disolución del ácido hialurónico y el complejo de colágeno resulta en la formación de licuefacción del vítreo (26). La licuefacción del vítreo incrementa la velocidad de difusión de los eritrocitos y fagocitos a través del vítreo y facilita la lisis y fagocitosis de las células rojas (27).

La enzima hialuronidasa, rompe la unión glicosídica del ácido hialurónico, y en un grado variable, algunos otros ácidos mucopolisacáridos del tejido conectivo (28). La licuefacción del vítreo por la hialuronidasa ha sido confirmada in vivo en conejos (29). En oftalmología, la hialuronidasa ha sido usada para aumentar la difusión de la anestesia local (por ejemplo en el compartimento retrobulbar) (30).

Los resultados de los estudios con animales hechos en perros utilizando 160.000 U/Kg. de solución de hialuronidasa intravenosa, demostraron que el pico de excreción de la proteína en la orina ocurrió en la primera hora y el conteo fue de mas de 82 mg de la proteína en la orina. Esta recuperación representa el 5% de la cantidad total de proteína inyectada (31).

Uno hora después de la administración intravenosa de 160.000 U/ Kg de hialuronidasa en los conejos, esta ya no pudo ser detectada en la sangre, (31). En un estudio conducido en ratas, donde los animales fueron sacrificados 3 horas después de haberse administrado 2.400-3000 U de hialuronidasa radiomarcada en forma intraperitoneal. Los resultados indicaron que todos los órganos y tejidos investigados desarrollaron radioactividad, y, una radioactividad particularmente alta fue observada en el timo, páncreas, riñones y en los

ovarios. En otro estudio con ratas, la hialuronidasa marcada con yodo 125 fue administrada por vía intravenosa y la vida media de la hialuronidasa en el suero se determinó por la medición tanto de la actividad enzimática como de la radioactividad. Los estudios de distribución en tejidos mostraron que el mayor sitio de concentración fue el hígado (59:7%) del total recuperado. Muy poca radioactividad fue encontrada en el corazón (0.2% del total recuperado) (32).

En estudios en perros, ratas y humanos para definir la cinética sérica de la hialuronidasa marcada con yodo 125, tanto los perros como los humanos recibieron 500 U/ Kg de hialuronidasa. Las ratas recibieron 5.000U/ Kg de hialuronidasa. Los resultados mostraron que la actividad de la hialuronidasa tiene una vida media corta en el suero de perros (2.0 +/- 0.1 min.), en las ratas (3.2 +/- 0.3 min.), y en los humanos (3.2 min.). Veinte minutos después de la inyección de hialuronidasa marcada con yodo 125 en las ratas, 30% de la radioactividad fue detectada en el hígado. En el modelo de rata, la desaparición de la actividad del suero de hialuronidasa resultó de la remoción física de las moléculas de hialuronidasa circulantes más que de la inhibición del suero o la inactivación de la actividad enzimática de la hialuronidasa (33).

Los resultados de un estudio experimental en humanos, sobre la influencia de la hialuronidasa en la reparación del hueso, soportan la conclusión de que esta enzima sola, en la dosificación clínica usual, no retrasa la restauración del hueso (31). La hialuronidasa es un endoglicósido que de forma hidrolítica divide tanto al ácido hialurónico como el sulfato de coindrintin en unidades de tetrasacáridos.

Previo a Noviembre de 1998, un total de 418 sujetos han recibido una inyección intravítrea de hialuronidasa en estudios para evaluar la seguridad y/o eficacia de la hialuronidasa para el aclaramiento de hemorragias vítreas, tanto en México como a nivel mundial. Estando próximo su presentación comercial para aclaración de hemorragias vítreas.

HEXAFLUORURO DE AZUFRE (SF6) Y AIRE

Los gases intraoculares son de gran utilidad en la cirugía de vítreo y retina. Ohm (34) en 1911, fue el primero en reportar la inyección de aire intraocular en desprendimientos de retina. Rosengren (35) en 1938, fundó el concepto de taponamiento intraocular por aire después de que Gonin reportara la importancia de los agujeros retinianos.

A finales de los años sesenta y principio de los setenta se comenzaron a usar los gases expansibles en la cirugía de retina (36-38).

El uso seguro y eficaz de los gases intraoculares depende del entendimiento de los mecanismos por los cuales la burbuja ayuda en la reaplicación de la retina en casos de desprendimiento de retina. Que es actualmente su principal uso debido a las propiedades especiales de los gases intravítreos, particularmente su solubilidad y capacidad de expansión. Los gases más comúnmente usados son el aire, el hexafluoruro de azufre (SF6) y el perfluoropropano (C3F8) (39).

Una burbuja de SF6 intravítrea pura (al 100%) se expande 2 o hasta 2.5 veces su tamaño . La máxima expansión de SF6 puro es a las 24 horas, aunque el grado de expansión es mayor en las primeras seis horas (40,41). Se ha visto que en ojos con salida normal de humor acuoso, hasta un 40% del volumen vítreo se puede sustituir por SF6 puro, sin elevaciones importantes en la presión intraocular (36,42).

La vida media es el tiempo que tarda la burbuja en reducir su volumen en un 50%, y usualmente se mide desde el momento de máxima expansión. Se ha estimado que la vida media del aire es de 1 a 1.5 días y del SF6 de 2 a 2.5 días (43)

GAS	VIDA MEDIA (días)	DURACION (días)	EXPANSIBILIDAD
AIRE	1.5	5-7	0
SF6	2.5	10-14	2 x

El aire y los gases usados para inyección intravítrea no presentan ninguna toxicidad química ni farmacológica para los tejidos oculares (31,44,45). Los efectos dañinos potenciales de los gases parecen estar principalmente relacionados con sus efectos físicos-mecánicos. El contacto prolongado de cualquier burbuja de gas con la cápsula posterior del cristalino puede producir opacidad del cristalino en grados variables, los cambios iniciales son vacuolas u opacidades lineales en forma de pluma en la región subcapsular posterior y ocurren en las primeras 24 horas. Esto se evita mediante la posición boca abajo. Es posible que estos cambios desaparezcan parcial o totalmente al eliminar el contacto de la burbuja con el cristalino (46). Sin embargo, opacidades subcapsulares posteriores típicas, pueden ocurrir meses después. También existen evidencias que cualquier burbuja de gas intravítreo produce un efecto mecánico compresivo sobre la estructura del vítreo originando licuefacción del mismo y distintos grados de DVP (47-50). Sin embargo este efecto de compresión mecánica puede producir tracción vitreoretiniana y causar rupturas retinianas (51)

En 1995 Chan y cols., reportaron el uso del gas SF6 en el tratamiento de los agujeros maculares idiopáticos. Se notó que el gas producía un DVP completo en 18 de 19 ojos. Los autores se refirieron a este respecto como "...desprendimiento neumático del vítreo". Aunque investigaron complicaciones potenciales no encontraron endoftalmitis, hemorragia intraocular, progresión de cataratas, edema macular y desgarros o desprendimiento retinal (52). En 1999, una publicación reportó sobre el uso de plasmína y gas SF6 para inducir un desprendimiento del vítreo posterior. Hikichi y cols., reportaron que la inyección de plasmína en el vítreo combinada con gas SF6 puede inducir un DVP sin vitrectomía, sin embargo esto no sucede al utilizar sólo la plasmína o sólo el SF6 (53).

Con la finalidad de disminuir el potencial efecto cataratogénico de los diversos gases intravítreos se decidió usar: aire y hexafluoruro de azufre, durante el presente estudio. Debido a la vida media menor de los mismos, comparados con el perfluoropropano (C3F8).

2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, JUSTIFICACION, PREGUNTA DE INVESTIGACION, OBJETIVOS E HIPOTESIS DEL ESTUDIO:

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La retinopatía diabética es la primera causa de ceguera irreversible a nivel mundial en la población económicamente activa y en el presente no existe un tratamiento profiláctico que altere la progresión de la fase no proliferativa moderada-severa a la proliferativa, siendo esta última la que lleva a ceguera. Se sabe que del 25 al 50% de los pacientes en etapa no proliferativa moderada-severa progresaran al estadio proliferativo en el siguiente año y que el tratamiento actual de fotocoagulación solo debe emplearse en la etapa proliferativa.

2.2 JUSTIFICACION

El presente estudio puede aportar información útil que pueda llevar a nuevas opciones terapéuticas que logran alterar la historia natural de la enfermedad y con esto disminuir los nuevos casos de ceguera.

2.3 PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Es factible inducir un DVP farmacológico o mecánico en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa moderada a severa de forma segura y eficaz y con esto alterar la progresión hacia etapas proliferativas?

2.4 OBJETIVO GENERAL:

El objetivo del estudio es evaluar la seguridad y eficacia de la inducción del desprendimiento de vítreo posterior (DVP) mediante el empleo de: hialuronidasa, gas expansible y aire en sujetos con retinopatía diabética no proliferativa moderada a severa (Ia. fase) y evaluar la progresión de la retinopatía diabética en dichos sujetos (IIa. fase).

2.5 OBJETIVO SECUNDARIO

Evaluar la sensibilidad y especificidad para diagnosticar el DVP mediante el uso de lámpara de hendidura (biomicroscopía), tomando como estándar de oro el ultrasonido Modo B.

2.6 HIPOTESIS:

Al inducir un desprendimiento de vítreo posterior en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa de moderada a severa se disminuirá la progresión de esta en relación con su historia natural.

3.0 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizó un ensayo clínico controlado, prospectivo, aleatorio, doble ciego, con tres grupos de estudio. Un total de 54 sujetos serán enrolados: dieciocho (18) sujetos recibirán una inyección intravítrea de hialuronidasa, grupo "Hialuronidasa"; dieciocho (18) sujetos recibirán una inyección intravítrea de gas SF₆, grupo "Gas" y dieciocho (18) sujetos recibirán una inyección de aire estéril, grupo "Aire". El ojo contralateral de los sujetos servirán de "Control". Los sujetos serán seguidos durante 2 años después de la aleatorización con cortes de información al 3er. Mes (Ia. Fase) y después al cumplir 12 y 24 meses de seguimiento (IIa. fase).

Un calendario de las visitas del estudio y de las mediciones es descrito en la sección 5.3.3.

4.0 POBLACION DEL ESTUDIO

Sesenta y seis (66) sujetos que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión y exclusión fueron elegidos para ser enrolados en el estudio. Nota: Solo se permitió que un solo ojo del sujeto entrara en el estudio (ojo derecho) y el ojo izquierdo de cada paciente conforme el grupo control.

4.1 Criterios de Inclusión de los Sujetos

1. Retinopatía diabética moderada a severa no proliferativa como es definido por el nivel ETDRS de retinopatía ≥ 43 y $\leq 53E$ (Ver Apéndice C para la Escala ETDRS de Severidad de la Retinopatía) en ambos ojos.
2. Diez y ocho años de edad o mayor, de cualquier sexo.
3. Habilidad para entender y firmar el Consentimiento Informado
4. Habilidad y disponibilidad para atender todas las visitas del estudio

4.2 Criterios de Exclusión de los Sujetos

1. Participación simultánea en otro estudio de investigación con una medicación o con un artículo en experimentación
2. Contraindicación(es) conocida(s) o hipersensibilidad(es) a cualquiera de los ingredientes de la medicación del estudio, anestesia, o agentes de diagnóstico utilizados para las pruebas pertinentes a este protocolo
3. Anormalidades corneales, lenticulares o del medio ocular que puedan impedir la observación con la lámpara de hendidura, o las lecturas exactas con el tonómetro de aplanación.
4. Que curse con infección ocular, inflamación, o con una historia de lesión corneal herpética la cual se haya aclarado al mes (o menos) previo al estudio
5. Glaucoma avanzado o pobremente controlado o una presión intraocular de 26 mmHg o mayor en la visita de inicio
6. Desprendimiento de retina actual o previo o tumores oculares determinados durante la historia clínica, por ultrasonido modo B o por oftalmoscopia
7. Que el ojo de estudio haya experimentado un trauma ocular significativo dentro de los últimos seis meses
8. Tratamiento con láser previo, crio-retinopexia, o cirugía (ej. Catarata, cirugía de retina y/o vítreo)
9. Retinopatía diabética en la visita de inicio que exceda de 53E en la Escala ETDRS de Severidad (Apéndice C) incluyendo hemorragia pre-retinal dentro del vítreo, de cualquier etiología o neovascularización
10. Enfermedad vascular oclusiva del fondo ocular
11. Condición concurrente médica seria que, en opinión del investigador pudiera interferir con la participación del sujeto en el estudio (ej. Cáncer, deterioro del hígado o del riñón, etc.)

12. Desprendimiento del vítreo posterior, parcial o completo, determinado clínicamente o por ultrasonografía
13. Miopía de seis o más dioptrías de esfera y/o una distancia axial que exceda de 26 mm
14. Patología de la retina periférica significativa como un desgarro, degeneración en encaje con uno o más agujeros, determinada por examen de la retina periférica utilizando depresión escleral y por oftalmoscopia indirecta

5.0 MATERIALES Y METODOS

5.1 Medicaciones del Estudio

Hialuronidasa:

Cada vial de hialuronidasa para inyección oftálmica intravitrea, contiene lo siguiente: 6000 unidades internacionales de hialuronidasa, 5.0 mg de lactosa, 1.92 mg de fosfato de potasio dibásico, y 1.22 mg de fosfato de potasio monobásico. Esta medicación es suministrada en forma liofilizada y debe ser almacenada en condiciones de refrigeración (2 - 8°C), y después reconstituida en una inyección de cloruro de sodio al 0.9% (solución salina), previo a su uso.

Gas Hexafluoruro de Azufre:

El Hexafluoruro de Azufre (SF₆), es un gas licuado bajo presión y es administrado por una inyección dentro de la cavidad del vítreo. Es un gas incoloro, inodoro, no tóxico, no inflamable. Es un auxiliar quirúrgico aprobado por la FDA para su uso en la reparación del desprendimiento de retina sin complicaciones mediante retinopexia neumática. Es inyectado vía pars plana a 3.5 mm, del limbo en la cavidad vítrea.

Aire:

Se utilizara aire y se inyectara vía pars plana a 3.5 mm del limbo dentro de la cavidad vítrea.

Preparación de la Anestesia para la inyección:

Como parte de la preparación para el procedimiento de la inyección, se elegirá un anestésico local para aplicar en el ojo de estudio. La solución Oftálmica de Hidrocloruro de Proparacaina u otro anestésico tópico ocular es aceptable.

5.2 Regímenes de Tratamiento del Estudio

5.2.1 Instrucciones para su Uso y Administración

Preparación de la hialuronidasa:

Previo a la inyección se deberá confirmar que haya 0.05 cc (50 microlitros) de solución en la jeringa de 1.0 cc. Conteniendo 75 UI de hialuronidasa.

Procedimiento para la inyección de la hialuronidasa:

El sujeto es colocado en una posición supina o sentado. El procedimiento es explicado al sujeto en términos simples después de lo cual 2-3 gotas de anestésico local son aplicadas al ojo de estudio. Se realiza una asepsia de la conjuntiva y fondos de saco con solución de yodopovidona al 5%. Después, con el sujeto viendo hacia abajo, una torunda de algodón estéril es humedecida en una solución Oftálmica de Hidrocloruro de Proparacaína (u otro anestésico a elección del médico). La torunda con el anestésico es colocada a 4-5 mm de la cornea sobre la esclera en la posición superior y mantenida por aproximadamente 60 segundos.

Después los 0.05 cc (50 microlitros) de la hialuronidasa con 75 UI son inyectados mediante una jeringa de insulina con aguja calibre 29 en el centro de la cámara del vítreo. El sitio de la inyección es a través de pars plana que es avascular (aproximadamente 3.5 mm por detrás del limbo). La localización recomendada es en el cuadrante superior temporal o en el cuadrante inferior temporal. Después de la inyección, el médico deberá observar al sujeto por algunos minutos para asegurarse de que no han ocurrido complicaciones inesperadas.

Preparación del SF6:

Colocar el cilindro del hexafluoruro de azufre parado y conectarlo a una jeringa estéril. Previo a la inyección, se deberá confirmar que hay 0.3 cc (300 microlitros) de SF6 en la jeringa de 1.0 cc.

Procedimiento para la inyección del gas SF6:

Se prepara al paciente como se describió anteriormente y después los 0.3 cc de gas son inyectados en el centro de la cámara del vítreo.

Previo a la inyección, se deberá confirmar que hay 0.3cc (300 microlitros) de SF6 en la jeringa de 1.0 cc. Después, los 0.3 cc (300 microlitros) de SF6 son inyectados dirigiendo la aguja hacia el centro de la cámara vítrea. Para bajar la presión intraocular, se puede realizar un masaje digital previo a la inyección. Después de la inyección, se observará al sujeto por dos horas, después a las 24 horas aproximadamente para asegurar que la presión intraocular y el flujo sanguíneo están normalizados y que no hayan ocurrido complicaciones inesperadas, específicamente la necesidad de una paracentesis de la cámara anterior para disminuir la presión intraocular.

Preparación del aire:

Se calentara con flama directa la aguja de la jeringa de 1.0 cc y se tomaran 0.3 cc de aire.

Procedimiento para la inyección de aire:

Se prepara al paciente como se describió anteriormente y después los 0.3 cc de aire son inyectados en el centro de la cámara del vítreo. Para bajar la presión intraocular, se puede realizar un masaje digital previo a la inyección. Después de la inyección, se observará al sujeto por dos horas, después a las 24 horas aproximadamente para asegurar que la presión intraocular y el flujo sanguíneo están normalizados y que no hayan ocurrido complicaciones inesperadas, específicamente la necesidad de una paracentesis de la cámara anterior para disminuir la presión intraocular.

5.2.2 Medicaciones Concomitantes

Las medicaciones sistémicas que sean consideradas necesarias para el bienestar del sujeto y que no interfieran con el estudio podrán ser utilizadas. Adicionalmente, antiinflamatorios tópicos, antibióticos, agentes para la presión intraocular, y/o ciclopégicos para tratar o evaluar la condición ocular pueden ser usados a discreción del investigador

5.3 Procedimientos de Estudio

5.3.1 Entrada de los Sujetos

Los sujetos potenciales, definidos por los criterios de inclusión y de exclusión, serán considerados para su entrada en este estudio. El estudio será discutido con los sujetos y aquellos que deseen participar se les solicitará que firmen la Forma de Consentimiento Informado

5.3.2. Procedimientos de Examen

La demografía, la historia médica y de medicamentos de todos los sujetos será registrada, y los siguientes exámenes oftálmicos serán conducidas y registrados: Historia Oftálmica, Sintomatología Ocular, Agudeza Visual Mejor Corregida, Examen Externo del Ojo, Biomicroscopía con Lámpara de Hendidura, Presión Intraocular, Examen del Fondo de Ojo, Ultrasonido modo B, Fluorangiografía y Fotografía del Fondo.

5.3.3 Período del Estudio y Mediciones Clínicas

La selección e inclusión de pacientes inicio en septiembre del 2002.

Descripción de las Visitas

Visita 1: Visita Inicial

Procedimientos a desarrollar y registrar:

1. Historia Médica y Oftálmica
2. Sintomatología Ocular
3. Presión Intraocular
4. Agudeza Visual Mejor Corregida (AVMC)

5. Examen Externo del Ojo
6. Biomicroscopía con Lámpara de Hendidura
7. Examen del Fondo Ocular
8. Ultrasonido con Scan-B
9. Fluorangiografía
10. Fotografía de Fondo
11. Hemoglobina glicosilada

Visita 2: Visita de Aleatorización (dentro de los 14 días después de la visita inicial)

Procedimientos a ser desarrollados y registrados:

- a. Puntos del 2 al 7 como en la Visita Inicial

Los sujetos que cumplan con los criterios de inclusión, serán asignados al azar mediante una tabla de números aleatorios previamente diseñada, en uno de los tres grupos de estudio: hialuronidasa (18 sujetos), gas SF6 (18 sujetos) y aire (18 sujetos). En esta visita, los sujetos aleatorizados recibirán una inyección intravítrea de 0.05 cc de 75 UI de hialuronidasa; 0.3 cc de gas SF6 al 100% y 0.3 cc de aire. El procedimiento de inyección es descrito en la sección 5.2.1.

Nota 1: Las visitas inicial y de aleatorización pueden ocurrir el mismo día. Si son realizadas el mismo día, entonces los procedimientos del 2 al 7 sólo necesitan ser realizados una sola vez. Si las visitas no son realizadas el mismo día, entonces los procedimientos del 2 al 7 deben ser realizados nuevamente en la visita de aleatorización, previo a la aleatorización y a la inyección, para confirmar que el sujeto aún califica para el estudio, como es descrito en los criterios de inclusión y exclusión.

Visita 3: Día 1 Visita Post-Aleatorización

Procedimientos a ser realizados y registrados:

- a. Números 2 al 7 como en la Visita Inicial

Visita 4: Semana 1 (Día 7 ± 3 días)

Procedimientos a ser realizados y registrados:

- a. Puntos del 2 al 7 como en la Visita Inicial

Visita 5: Semana 4 (Día 30 ± 3 días)

Procedimientos a ser realizados y registrados:

- a. Puntos del 2 al 7 como en la Visita Inicial
- b. Ultrasonido con Scan-B.

Visita 6: Semana 8 (Día 60 ± 5 días)

Procedimientos a ser realizados y registrados:

- a. Puntos del 2 al 7 como en la Visita Inicial
- b. Ultrasonido con el Scan-B

Visita 7: Semana 12 (Día 90 ± 5 días)

Procedimientos a ser realizados y registrados:

- a. Puntos del 2 al 7 como en la Visita Inicial
- b. Ultrasonido con el Scan-B-Scan

Cegado

La preparación de los medicamentos a ser inyectados serán preparados por un medico ajeno al seguimiento de los pacientes (residente de 3er. Año de oftalmología auxiliado por una enfermera que verificara la preparación) y la inyección por otro médico (residente de subespecialidad en retina). El seguimiento será hecho por un tercer medico (investigador principal), a excepción de las visitas numero: 2, 3 y 4, con la finalidad de evitar sesgos en la investigación por la presencia de burbujas en la cavidad vítrea ya sea de gas o de aire, que se reabsorben en las primeras dos semanas postinyección. Los sujetos serán asignados al azar (mediante tablas de números aleatorios realizada mediante el programa Excel 97 de Microsoft) a uno de los tres grupos de estudio.

Nota: Debido a que el grupo de pacientes a estudiar padece diabetes mellitus y al periodo de seguimiento (2 años) se calcula una perdida del 20% del total de pacientes, por lo que de inicio se tratara de cubrir esta perdida y se enrolaran 4 pacientes mas en cada grupo de estudio, pensando con esto poder cumplir el tamaño de muestra de 54 sujetos al termino del estudio.

5.3.4 Criterios al Final del Estudio

1. Estudio Completado

Cualquier sujeto que complete los 3 meses de seguimiento será considerado como que ha completado el estudio.

2. Descontinuación de los Sujetos

Un sujeto puede salir voluntariamente del estudio en cualquier momento que el o ella elijan. También el investigador puede decidir descontinuar a un sujeto por razones no relacionadas con la medicación del estudio. Estos sujetos serán reemplazados.

3. Eliminación de los Sujetos

El investigador eliminará a un sujeto del estudio si, por cualquier razón, el/ella siente que continuar con la participación no va con el interés del sujeto (por razones de seguridad). El investigador documentará la razón para la eliminación. Los sujetos eliminados no serán reemplazados.

Cualquier sujeto que presente efectos secundarios intolerables deberá ser eliminado del estudio y deberá recibir el tratamiento apropiado a discreción del investigador

Cualquier sujeto que por cualquier razón presente algún fenómeno que afecte la historia natural de la enfermedad o requiera tratamiento para la enfermedad de base, de su progresión y/o complicaciones, después de la aleatorización será eliminado del estudio y no será reemplazado.

Todos estos sujetos eliminados no serán reemplazados y la información obtenida hasta el momento de su eliminación será utilizada en el análisis estadístico (intención de tratamiento).

4. Eficacia Primaria del Estudio (Ia. Fase)

Se clasifica como éxito del tratamiento la presencia de desprendimiento del vítreo posterior (DVP), determinada por la observación en la lámpara de hendidura y/o por el ultrasonido modo B a los 3 meses o antes.

5. Seguridad Primaria al Final del Estudio (I Fase)

Incidencia de complicaciones y experiencias adversas durante los 3 primeros meses después de la aleatorización

6.0 EXPERIENCIAS ADVERSAS Y EXPERIENCIAS ADVERSAS SERIAS

Si una experiencia adversa ocurre, la primera preocupación deberá ser la seguridad del sujeto. Esta sección define experiencias adversas y experiencias adversas serias, y el procedimiento a ser usado en el evento de una experiencia adversa o de una experiencia adversa seria. Durante el curso del estudio propuesto, todos los esfuerzos deberán hacerse para permanecer alerta a posibles experiencias adversas o a hallazgos inesperados.

Las Experiencias Adversas son cualquier complicación inesperada presentada durante el curso del estudio (empezando con el cumplimiento de la visita inicial), se crea o no relacionadas con la droga del estudio, y sean o no relacionadas con el ojo de estudio.

La intervención médica apropiada será proporcionada a discreción del investigador.

Las Experiencias Adversas Serias, por definición regulatoria, deben cumplir con uno de los siguientes criterios:

- **Muerte**
- **Cualquier condición o evento médico* que amenace la vida**
- **Inhabilidad persistente o significativa (incluyendo amenaza contra la visión)**
- **Hospitalización del paciente o prolongación de una hospitalización existente****
- **Anormalidades congénitas/defectos congénitos**

- **Evento Médico importante que aunque no resulte en la muerte, sea amenazante para la vida, o que requiera hospitalización puede ser considerado como una experiencia adversa seria cuando, basados en un juicio médico apropiado, pueda arriesgar al sujeto y pueda requerir intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados enlistados en esta definición**

** Evento Médico o condición que amenace la vida significa que el sujeto estaba, desde el punto de vista del Investigador, en un riesgo inmediato de morir por la reacción ocurrida, esto no incluye una reacción más seria y que pudo haber causado la muerte.*

*** Hospitalización es definida como que el sujeto haya sido hospitalizado durante la noche, o que la estancia del sujeto en el hospital se haya prolongado por al menos una noche más. Una hospitalización planeada para la administración de la medicación del estudio no será considerada como hospitalización.*

7.0 ANALISIS DE RESULTADOS

7.1 Hipótesis y Estadística del Estudio

7.2.1. Hipótesis de inducción del desprendimiento del vítreo posterior (Ia. Fase).

La hipótesis nula para la evaluación de eficacia primaria es que la proporción de los sujetos que alcancen el éxito del tratamiento (inducción del desprendimiento del vítreo posterior) en o antes de la Visita 7 (visita a los 3 meses) sea igual para el grupo control y los otros tres grupos.

La hipótesis alternativa es que la proporción de los sujetos que alcancen el éxito del tratamiento en los grupos de hialuronidasa, gas y aire sea mayor que la proporción de los sujetos que en el grupo control (ojo contralateral). Se utilizara una prueba de hipótesis bilateral.

7.3 Procedimiento de Aleatorización

El estudio reclutará igual proporción de sujetos para cada uno de los siguientes tres grupos de estudio (mediante tablas de números aleatorios obtenida por el programa Excel 97 de Microsoft): (1) 75 UI de hialuronidasa, (2) gas SF6 y (3) aire.

Nota: Debido a que el grupo de pacientes a estudiar padece diabetes mellitus y al periodo de seguimiento (2 años- Fases I y II), se calcula una perdida del 20% del total de pacientes, por lo que de inicio se tratara de cubrir esta perdida y entraran 4 sujetos mas a cada grupo de estudio, pensando con esto poder cumplir el tamaño de muestra de 54 sujetos al termino del estudio.

7.4.1 Eficacia Primaria del Estudio (Ia. Fase).

Los sujetos serán clasificados como éxitos del tratamiento (inducción del desprendimiento del vítreo posterior) si una de las siguientes condiciones existe en o antes de alcanzar la visita 7 (3 meses):

- 1) Evidencia documentada de desprendimiento completo del vítreo posterior determinada por el ultrasonido con el modo-B, o
- 2) Evidencia documentada de desprendimiento completo del vítreo posterior por la microscopía con la lámpara de hendidura

Los sujetos que completen la Visita 7 sin haber alcanzado el tratamiento exitosamente (como se define arriba) serán clasificados como fallos en el tratamiento para producción de desprendimiento del vítreo posterior y continuaran el seguimiento a dos años.

7.5 Tamaño de la Muestra

7.5.1 Determinación del Tamaño de la Muestra

Este es un estudio piloto para determinar la proporción de sujetos que serán inducidos exitosamente a un desprendimiento del vítreo posterior por una inyección intravítrea de 75 UI de hialuronidasa, gas SF6 o aire. Actualmente, no existen datos clínicos que documenten una inducción de DVP por el tratamiento con drogas.

7.5.2. Cálculo del Tamaño de la Muestra para el Análisis de Eficacia Primaria.

Las siguientes suposiciones fundamentan la estimación del tamaño de la muestra para la eficacia primaria (inducción del vítreo posterior) medida en la Visita 7(a los 3 meses):

- 1) Basado en una comparación de dos proporciones.
- 2) Una prueba bilateral de significancia estadística.
- 3) El nivel- α o la probabilidad de error del Tipo I para la evaluación de eficacia primaria al final de estudio es de 0.049 (permitiendo un error de 0.001 para el Tipo I para la evaluación interna descrita en el protocolo en la Sección 7.7).
- 4) El nivel - β o la probabilidad de error del Tipo II asociado con la prueba es de 0.50; alternativamente, el poder de la prueba es de 80%.
- 5) El éxito en el grupo de estudio de cloruro de sodio al 0.9% es de 0.05.

Un cálculo del tamaño de la muestra basado en las suposiciones descritas anteriormente da un requerimiento del tamaño de la muestra de 12 sujetos por grupo de estudio. Por lo tanto, el estudio requiere de un total de 36 sujetos para ser enrolados. Sin embargo a decisión del comité tutorial y las presentaciones en los diversos seminarios de investigación, se decidió aumentar en al menos un 50% el tamaño de la muestra, debido a que se trata de 3 grupos comparativos y al tiempo de seguimiento prolongado de dos años.

7.5.2 Eficacia Secundaria al Final del Estudio

Ya que este estudio es fundamentalmente piloto el tamaño de la muestra de 12 sujetos por grupo de estudio puede presentar diferencias entre los grupos de estudio con un poder de >80% y 5% de error del Tipo I utilizando una prueba de hipótesis bilateral.

Poblaciones del Estudio

7.6.1. Seguridad de la Población

La seguridad de la población incluye a todos los sujetos aleatorizados que recibieron cualquier medicación del estudio.

7.6.2 Eficacia Evaluable de la Población

Todos los sujetos que alcancen la eficacia primaria en la Visita 7 (3 Meses) (Ia. Fase)

7.6.3 Población que se intenta tratar

Todos los sujetos que han sido aleatorizados serán incluidos. Los sujetos que hayan alcanzado el punto final por los criterios de eficacia evaluables tendrán el mismo resultado para el análisis de intento de tratamiento. Los sujetos que no alcancen el punto final definido por los criterios de eficacia evaluables los resultados serán asignados como fracaso en el tratamiento, pero continuaran con el seguimiento a dos años y si se eliminan se tomaran en cuenta para el análisis de resultados.

7.7 Análisis Estadístico

7.7.1 Características Iniciales

Las variables en las mediciones demográficas e iniciales serán comparadas entre los grupos de estudio para evaluar el efecto de la aleatorización. Aquéllas variables de las mediciones demográficas o iniciales que no sean comparables entre los grupos de estudio al inicio serán incluidas como covariedades (donde sea factible) en el análisis para corregir el desequilibrio.

7.7.2. Acatamiento del Estudio

El porcentaje de sujetos que no hayan completado el estudio, por haber sido descontinuados prematuramente será exhibido.

7.7.3 Eficacia

La evaluación de eficacia primaria comparará la proporción de sujetos que hayan logrado el éxito del tratamiento (inducción del desprendimiento del vítreo posterior) entre los grupos de hialuronidasa, gas y aire y el grupo control.

7.7.3. 1. Punto Final Primario

Un análisis de pruebas de supervivencia de Kaplan-Meier con prueba de significancia de logaritmo-rango de Mantel-Cox para el desprendimiento vítreo posterior en los primeros 3 meses será utilizado para comparar la proporción de sujetos que logren el éxito del tratamiento entre los grupos de hialuronidasa, gas y aire.

7.7.3. 2 Punto Final Secundario

Un análisis de regresión logístico como el descrito para el análisis de eficacia primaria será utilizado para comparar las proporciones entre los grupos para los puntos finales dicotomizados.

En el caso de los sujetos que alcanzaron el éxito en el tiempo del tratamiento al punto final, serán utilizadas las tablas de vida de Kaplan-Meier para mostrar el tiempo del éxito y una prueba de rango de logaritmo será utilizado para comparar los grupos de estudio.

Para las diferencias en las mediciones de los resultados continuos, un análisis de varianza (ANVAR) será utilizado con un modelo lineal como el que es definido por la regresión logística.

Los cambios en la agudeza visual serán comparados entre los grupos de estudio mediante un análisis de varianza (ANVAR).

En todos los casos se consideró significativa una $p < 0.05$.

7.8.1. Análisis de Seguridad

La seguridad será evaluada por la incidencia de complicaciones y experiencias adversas durante los 3 primeros meses después de la aleatorización (I Fase).

7.8.2 Experiencias Adversas

La incidencia de experiencias adversas entre los grupos de estudio será comparada utilizando la prueba exacta de Fisher, mientras que el peor grado de severidad será comparado a través de los grupos de estudio utilizando la prueba de suma de rangos exactos de Wilcoxon.

7.8.3. Prueba de Significancia

Para el análisis de eficacia primaria, un error de 0.001 del tipo I será utilizado para la evaluación interna permitiendo para un error de 0.049, utilizando pruebas bilaterales, en el análisis final.

Las pruebas estadísticas, excepto para el análisis de eficacia primaria, serán desarrolladas al nivel de significancia de 0.05 utilizando pruebas bilaterales.

7.9. Variables

7.9.1 Variables Dependientes

Desprendimiento de vítreo posterior (DVP) (Ia. Fase)

a) Eficacia: Porcentaje de inducción de DVP en o antes del 3er. Mes de seguimiento, valorado tanto clínicamente como por ultrasonido modo B.

Variable ordinal dicotómica.

b) Seguridad (incidencia de complicaciones al 3er. Mes de seguimiento)

7.9.2 Variables Independientes

Edad (variable numérica continua)

Sexo (variable nominal categórica: masculino / femenino)

Hemoglobina Glicosilada al inicio Hbglic1a (variable numérica continua)

Agudeza visual (variable numérica continua)

Tipo de medicación: Hialuronidasa, gas, aire. (Variable nominal categórica)

8.0 CONSIDERACIONES ETICAS Y REGULATORIAS

El propósito del estudio es sujetarse a todas las reglas del comité de ética e investigación del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Este protocolo fue autorizado por dicho comité en el mes de julio del 2000.

9.0 FINANCIAMIENTO

Todos los estudios y materiales necesarios para la realización del presente estudio correrán a cargo de la Dirección de Investigación del Hospital General Dr. Manuel Gea González

El medicamento hialuronidasa será donado por Istavision

10.0 PLAN DE TRABAJO

Marzo del 2000 a Marzo del 2002:	Revisión del protocolo Selección de los pacientes Revisión mensual por el tutor
Abril del 2002:	Inicio del seguimiento a 2 años Revisión trimestral por el tutor (Ia Fase)
Abril del 2003:	Primer corte anual de información (IIa. Fase)
Abril del 2004:	Segundo corte anual de información (IIa. Fase)
Abril del 2004:	Análisis de resultados (Ia. y IIa. Fases) Preparación de manuscrito para tesis y publicación

11.0 RESULTADOS PRIMERA FASE

11.1. Análisis estadístico.

La primera fase se enfocó en los tres primeros meses del estudio. Los datos se analizaron de la siguiente manera:

Para verificar la aleatorización de los grupos se analizaron las siguientes variables: edad, sexo y hemoglobina glicosilada. En las variables de edad y hemoglobina glicosilada, se utilizó un análisis de varianza (ANVAR) factorial; y en la variable sexo se utilizó la prueba chi cuadrada de independencia, en base a los grupos por tipo de inyección

El valor predictivo del uso de la lámpara de hendidura vs. el ultrasonido, para diagnosticar el DVP, se realizó mediante el coeficiente no paramétrico de correlación phi, además de calcular la sensibilidad y especificidad. Lo anterior tomando en cuenta el ultrasonido modo B para detección de DVP como "estándar de oro".

Se realizaron pruebas de supervivencia de Kaplan-Meier con prueba de significancia de logaritmo-rango de Mantel-Cox para analizar el éxito de la inducción del desprendimiento de vítreo posterior (DVP) en los primeros 3 meses (cortes mensuales), por cada grupo de inyección.

La agudeza visual (AV) se midió con ANVAR de medidas repetidas, para los 3 primeros meses. Con la finalidad de observar si alguno de los grupos presentaba cambios por posibles efectos secundarios de las sustancias inyectadas.

En todos los casos se consideró significativa una $p < 0.05$.

11.2. Descripción de la Muestra.

La muestra consistió de 66 pacientes, 40 mujeres y 26 hombres, con una media de edad de 56.67 años (desviación estándar, DE = 8.54). El porcentaje de hemoglobina glicosilada para todos los pacientes fue de 10.35 (DE = 2.07). De los 66 pacientes que se incorporaron al estudio originalmente, el 100% completó el seguimiento a 3 meses.

A cada paciente se le midieron las variables al principio del estudio y la muestra se dividió aleatoriamente en tres condiciones experimentales de inducción de desprendimiento vítreo posterior (DVP): Un grupo con inyección de aire (grupo "Aire", N=22), uno con inyección de hexafluoruro de azufre (grupo "Gas", N=26) y un grupo con inyección de hialuronidasa (grupo "Hialuronidasa", N=18). Estos grupos se siguieron durante tres meses, con el fin de determinar su efecto diferencial sobre el DVP.

A todos los pacientes se les aplicó el tratamiento de inducción de DVP en el ojo derecho, y el izquierdo se dejó como control.

11.3. Resultados de variables iniciales.

Las variables de edad, sexo y hemoglobina glicosilada iniciales que pudieran afectar los resultados de DVP, no tuvieron diferencias significativas entre las condiciones de tratamiento. Por lo que es razonable suponer que cualquier diferencia encontrada entre los tratamientos se debe al tipo de inyección en sí y no a estas variables preexistentes. Lo cual indica que al aleatorización de los grupos, se realizó de forma adecuada.

Los resultados se muestran en las Figuras 1, 2 y 3, respectivamente, así como las graficas correspondientes en las Tablas 1, 2 y 3.

En la Tabla 4 se puede observar el comparativo por grupo de edad, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y agudeza visual inicial del ojo tratado, donde se observa que no existen diferencias estadísticas entre los grupos.

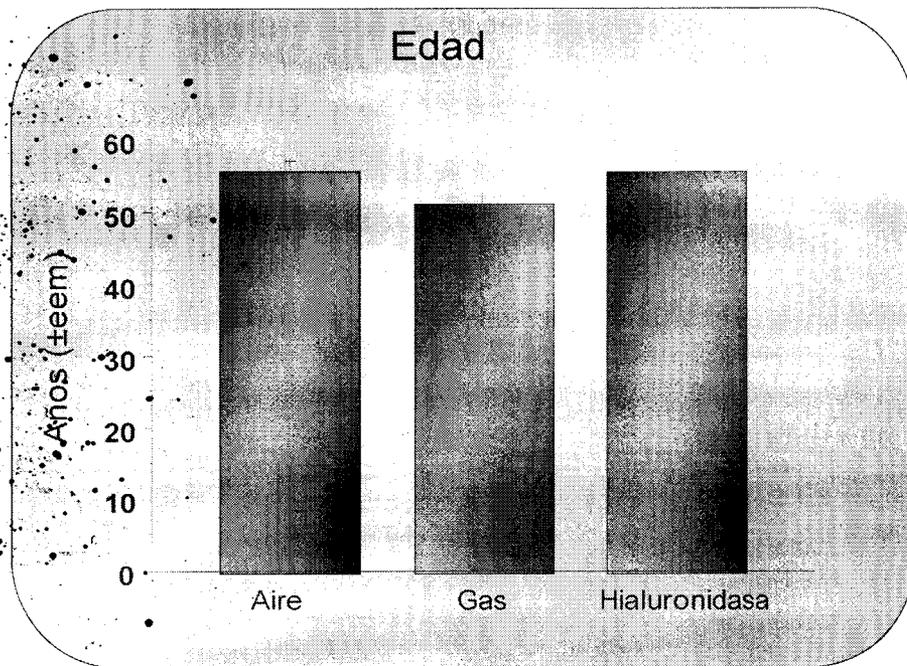


Figura 1. Edad de los pacientes al inicio del protocolo, divididos por grupo. No hubo diferencias significativas (ANVAR, $p = 0.1073$).

Tabla 1. Medidas de tendencia central, dispersión, intervalos de confianza y significancias para la edad, por grupos.

Grupo:	Media	Desv. Est.	Error Est.	N	Mínimo	Máximo	95% Bajo	95% Alto
Aire	55.273	8.247	1.758	22	42.000	70.000	51.62	58.93
Gas	50.923	5.926	1.162	26	37.000	59.000	48.53	53.32
Hialuronidasa	55.667	11.146	2.627	18	40.000	79.000	50.12	61.21
Comparaciones de significancia:								
	Diferencia media	Diferencia crítica	P	ANVAR				
Aire, Gas	4.35	4.85	0.0778					
Aire, Hialuronidasa	-0.39	5.32	0.8828	P=0.1073				
Gas, Hialuronidasa	-4.74	5.13	0.0694					

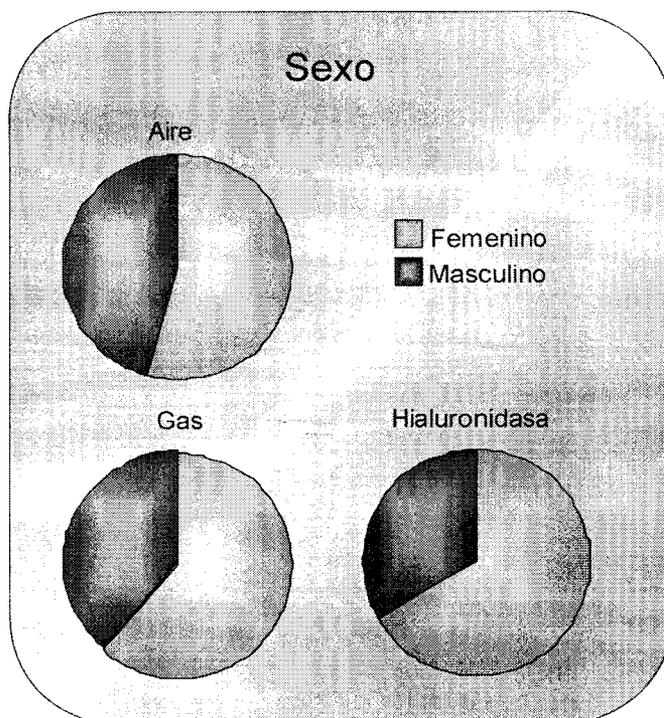


Figura 2. Proporción de hombres y mujeres entre los grupos. No hubo diferencias significativas entre ellos (Valor Chi cuadrada: 0.62, $p = 0.7317$).

Tabla 2. Valores de frecuencias y porcentajes para el sexo de los pacientes.

	Grupo	Sexo		Total
		Femenino	Masculino	
Frecuencia	Aire	12	10	22
	Gas	16	10	26
	Hialuronidasa	12	6	18
	Total	40	26	66
Porcentaje	Aire	54.55%	45.46%	100%
	Gas	61.54%	38.46%	100%
	Hialuronidasa	66.67%	33.33%	100%
	Total	60.61%	39.39%	100%

Valor Chi cuadrada: 0.62 p=0.7317

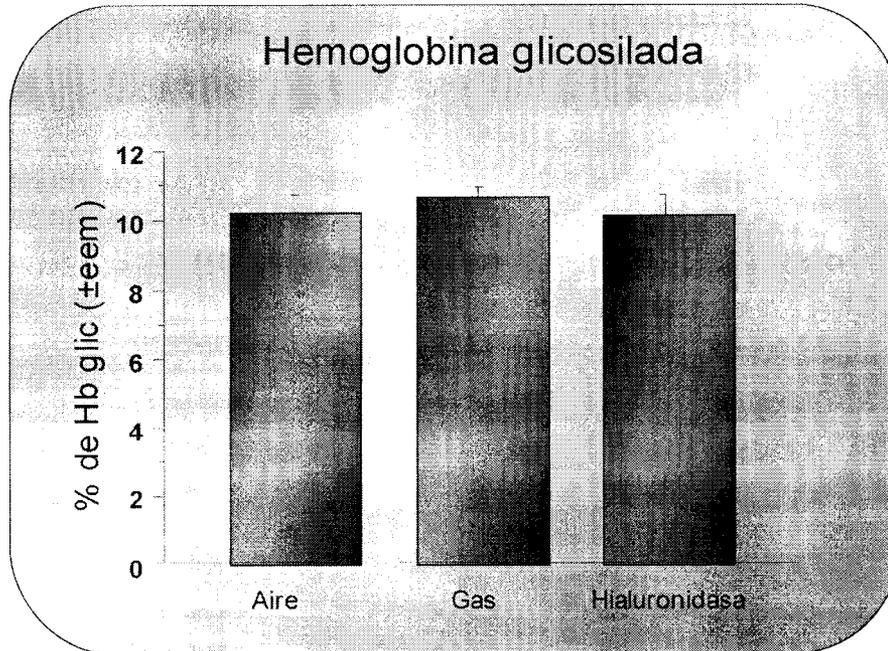


Figura 3. Hemoglobina glicosilada de los pacientes al inicio del protocolo, divididos por grupo. No hubo diferencias significativas (ANVAR, $p = 0.6581$).

Tabla 3. Medidas de tendencia central, dispersión, intervalos de confianza y significancia para el porcentaje de hemoglobina glicosilada, por grupos.

	Media	Desv. Est.	Error Est.	N	Mínimo	Máximo	95% Bajo	95% Alto
Aire	10.20	2.32	0.50	22	6.80	15.40	9.18	11.23
Gas	10.64	1.66	0.33	26	7.60	13.70	9.97	11.31
Hialuronidasa	10.11	2.32	0.55	18	8.20	15.50	8.96	11.26
Comparaciones de significancia:								
	Diferencia media	Diferencia crítica	P	ANVAR				
Aire, Gas	-0.43	1.21	0.4748	p=0.6581				
Aire, Hialuronidasa	0.09	1.32	0.8882					
Gas, Hialuronidasa	0.53	1.28	0.4122					

Tabla 4. Valores iniciales para cada grupo del ojo tratado (ojo derecho) sobre: edad, hemoglobina glicosilada (HbGA1c) y agudeza visual (AV).

Variable	Grupo	Media	Desv. Est.	Error Est.	Significancia
Edad	Aire	55.273	8.247	1.758	p=0.1073
	Gas	50.923	5.926	1.162	
	Hialuronidasa	55.667	11.146	2.627	
HbGA1c	Aire	10.20	2.32	0.50	p=0.6581
	Gas	10.64	1.66	0.33	
	Hialuronidasa	10.11	2.32	0.55	
AV	Aire	0.68	0.25	0.05	p=0.1456
	Gas	0.69	0.22	0.04	
	Hialuronidasa	0.57	0.19	0.04	

11.4. Resultados de la prueba diagnóstica de lámpara de hendidura vs. ultrasonido.

El diagnóstico con lámpara de hendidura comparado con ultrasonido para DVP, arrojó un coeficiente de correlación phi de 0.59, significativo a nivel $p < 0.0001$. El número de Positivos/Negativos para ambas pruebas (utilizando el ultrasonido como "estándar de oro") se muestran en la Tabla 5, como se puede apreciar, el 10.98% (falsos negativos y falsos positivos) de los diagnósticos hechos con lámpara de hendidura fueron diferentes a los hechos con ultrasonido. De estos el 3.03% fueron falsos negativos (lo que arroja una sensibilidad de 0.765), y el 7.95% fueron falsos positivos (con una especificidad de 0.909).

Tabla 5. Frecuencias y porcentajes de los resultados del diagnóstico con lámpara de hendidura contra el uso del ultrasonido.

Lámpara vs. US	N	%	Sensibilidad	Especificidad	Correlación
Falsos Negativos	16	3.03	0.765 (76%)	0.909 (90%)	Phi=0.59 P=0.0001
Falsos Positivos	42	7.95			
Verdaderos Negativos	418	79.17			
Verdaderos Positivos	52	9.85			
Total	528	100.00			

11.5. Resultados de DVP por cada grupo de inyección.

El análisis de Kaplan-Meier (supervivencia) de los pacientes con respecto al DVP mostró que el tratamiento con hialuronidasa produjo mayor DVP que el uso del Aire o del Gas ($p < 0.05$) a los 3 meses. A los 3 meses el grupo de hialuronidasa logro producir DVP en un 88%, comparado el grupo de aire (28%) y el grupo de gas (31%). El análisis post hoc a los 3 meses (prueba exacta de Fisher) demostró que la hialuronidasa produjo significativamente más DVP que el Gas ($p < 0.05$) o que el Aire ($p < 0.01$).

El ojo no tratado también tuvo DVP espontáneos, pero sin diferencias significativas ($p = 0.6384$). En el grupo de la hialuronidasa, 0 %; en el grupo aire, 9% y en el grupo gas, 23%. Los resultados se muestran en la Figura 4, y las tablas de vida se muestran como Tablas 6 y 7.

Estos resultados muestran que solo la hialuronidasa es capaz de inducir DVP significativamente mayor de lo que se espera por desprendimiento espontáneo, a los 3 meses del tratamiento. Tabla 8.

**Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para la aparición de DVP en cada grupo de estudio y por ojo.
Efecto de la Hialuronidasa para inducir DVP ($p < 0.05$).**

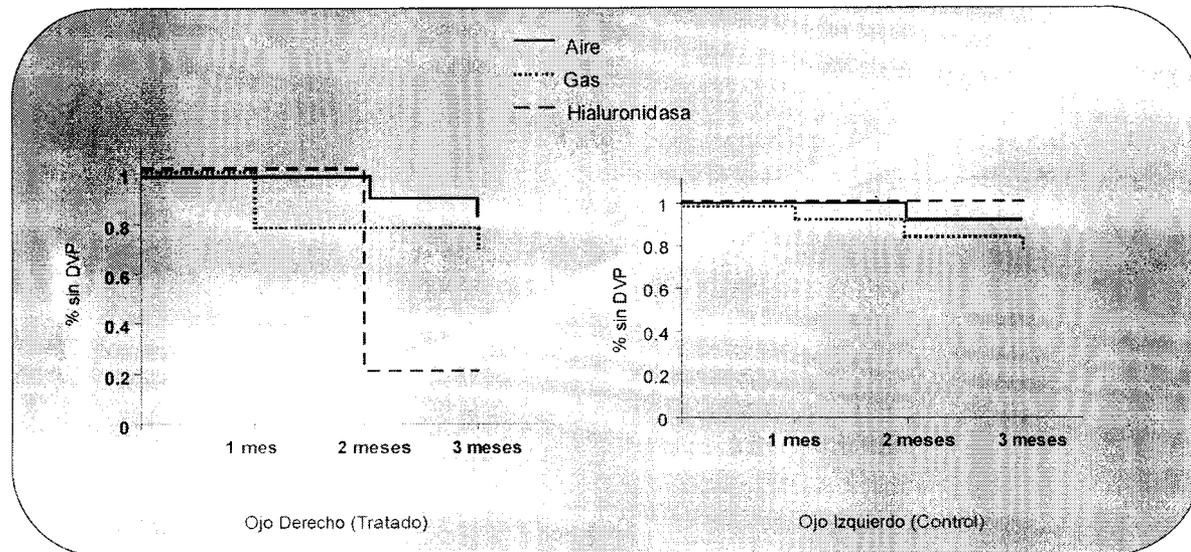


Tabla 6. Tabla para DVP por cada grupo para el ojo derecho (tratado).

Intervalo	Empieza	# DVP	Censurados	Termina	Supervivencia
<i>Aire</i>					
Inicio	22	0	0	22	1.00
1 mes	22	0	0	22	1.00
2 meses	22	2	0	20	0.91
3 meses	20	2	0	18	0.82
<i>Gas</i>					
Inicio	26	0	0	26	1.00
1 mes	26	6	0	20	0.77
2 meses	20	0	0	20	0.77
3 meses	20	2	0	18	0.69
<i>Hialuronidasa</i>					
Inicio	18	0	0	18	1.00
1 mes	18	0	0	18	1.00
2 meses	18	14	0	4	0.22
3 meses	4	0	0	4	0.22
Significancia					
		GL	Chi ²	P	
	Logaritmo-Rango (Mantel-Cox)	2	6.591	*0.0371	
	Exacta de Fisher a los 3 meses:				
	Gas vs. Hialuronidasa	1	6.02	*p=0.021	
	Aire vs. Hialuronidasa	1	0.34	*p=0.007	
	Aire vs. Gas	1	8.21	p=0.7725	

Tabla 7. Tabla para DVP por cada grupo para el ojo izquierdo (control).

Intervalo	Empieza	# DVP	Censurados	Termina	Supervivencia
<i>Aire</i>					
Inicio	22	0	0	22	1.00
1 mes	22	0	0	22	1.00
2 meses	22	2	0	20	0.91
3 meses	20	0	0	20	0.91
<i>Gas</i>					
Inicio	26	0	0	26	1.00
1 mes	26	2	0	24	0.92
2 meses	24	2	0	22	0.85
3 meses	22	2	0	20	0.77
<i>Hialuronidasa</i>					
Inicio	18	0	0	18	1.00
1 mes	18	0	0	18	1.00
2 meses	18	0	0	18	1.00
3 meses	18	0	0	18	1.00
Significancia					
		GL	Chi ²	P	
	Logaritmo-Rango (Mantel-Cox)	2	0.898	0.6384	

Tabla 8. Comparativo del numero de ojos con DVP y % de ojos con DVP por grupo y por mes.

Intervalo/Grupo	# DVP Ojo Der	% DVP Ojo Der Tratado	# DVP Ojo Izq	% DVP Ojo Izq Control
Aire (n = 22)				
Inicio	0	0	0	0
1 mes	0	0	0	0
2 meses	2	9	2	9
3 meses	2	18	0	9
Gas (n = 26)				
Inicio	0	0	0	0
1 mes	6	0	2	8
2 meses	0	23	2	15
3 meses	2	31	2	23
Hialuronidasa (n = 18)				
Inicio	0	0	0	0
1 mes	0	0	0	0
2 meses	14	88	0	0
3 meses	0	88	0	0

11.6. Resultados de agudeza visual por cada grupo de inyección.

Como se puede apreciar en la Figura 5 y la Tabla 9, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas sobre la agudeza visual entre los diferentes tipos de inyección, siendo el grupo tratado similar al grupo control, durante los 3 meses. No hubo diferencias significativas entre los grupos experimentales en cada ojo ($p=0.4744$ ojo derecho, $p=0.5469$ ojo izquierdo) y tampoco hubo diferencias significativas entre los ojos tratados (ojos derechos) en los que sí se produjo un DVP y en aquellos en los que no se produjo un DVP (t de Student's = 0.5, $p=0.6203$).

Figura 5. Agudeza visual por grupo de inyección y por cada ojo. No hubo diferencias significativas.

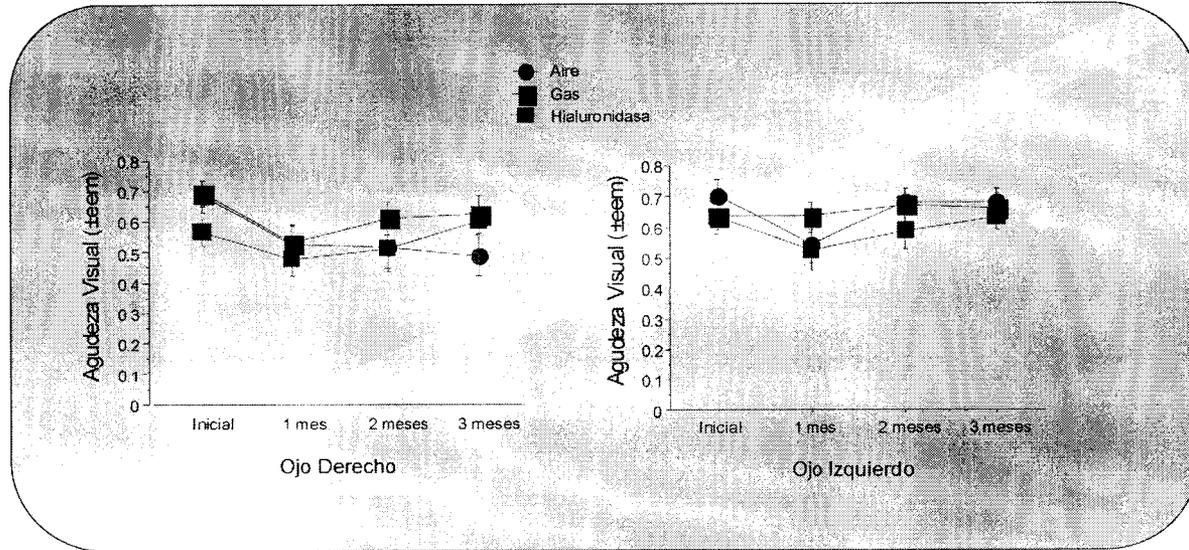


Tabla 9. Medidas de tendencia central, dispersión, intervalos de confianza y significancias para la agudeza visual, por grupos.

Ojo	Tiempo	Inyección	Medi a	Desv. Est.	Error Est.	N	Mínim o	Máximo	95% Bajo	95 % Alt o	
OD	Inicial	Aire	0.68	0.25	0.05	22	0.30	1.00	0.57	0.79	
		Gas	0.69	0.22	0.04	26	0.40	1.00	0.60	0.78	
		Hialuronidasa	0.57	0.19	0.04	18	0.30	0.80	0.47	0.66	
	1 mes	Aire	0.52	0.31	0.07	22	0.01	1.00	0.39	0.66	
		Gas	0.53	0.32	0.06	26	0.20	1.00	0.40	0.66	
		Hialuronidasa	0.48	0.25	0.06	18	0.01	0.80	0.35	0.60	
	2 meses	Aire	0.52	0.37	0.08	22	0.01	1.00	0.35	0.68	
		Gas	0.61	0.28	0.06	26	0.05	1.00	0.50	0.73	
		Hialuronidasa	0.51	0.29	0.07	18	0.01	1.00	0.37	0.65	
	3 meses	Aire	0.49	0.29	0.06	22	0.01	1.00	0.36	0.61	
		Gas	0.62	0.31	0.06	26	0.01	1.00	0.50	0.75	
		Hialuronidasa	0.60	0.19	0.05	18	0.30	1.00	0.50	0.70	
	OI	Inicial	Aire	0.70	0.27	0.06	22	0.30	1.00	0.58	0.82
			Gas	0.64	0.23	0.04	26	0.20	1.00	0.55	0.73
			Hialuronidasa	0.63	0.23	0.05	18	0.20	1.00	0.52	0.75
1 mes		Aire	0.55	0.27	0.06	22	0.10	1.00	0.43	0.66	
		Gas	0.64	0.24	0.05	26	0.30	1.00	0.54	0.73	
		Hialuronidasa	0.52	0.26	0.06	18	0.01	0.80	0.39	0.65	
2 meses		Aire	0.68	0.23	0.05	22	0.30	1.00	0.58	0.78	
		Gas	0.68	0.18	0.04	26	0.40	1.00	0.60	0.75	
		Hialuronidasa	0.59	0.24	0.06	18	0.20	1.00	0.47	0.71	
3 meses		Aire	0.68	0.23	0.05	22	0.30	1.00	0.58	0.78	
		Gas	0.66	0.26	0.05	26	0.20	1.00	0.56	0.77	
		Hialuronidasa	0.63	0.16	0.04	18	0.50	1.00	0.55	0.71	
Significancias											
				<i>Diferencia medias</i>	<i>Diferencia crítica</i>	<i>Valor p</i>	<i>ANVAR</i>				
OD		Aire, Gas		-1.57E-3	0.11	0.9775	P=0.4744				
	Aire, Hialuronidasa		0.06	0.12	0.3479						
	Gas, Hialuronidasa		0.06	0.12	0.3178						
OI	Aire, Gas		-0.06	0.13	0.3372	P=0.5469					
	Aire, Hialuronidasa		0.01	0.14	0.8567						
	Gas, Hialuronidasa		0.08	0.14	0.2748						

11.7. Complicaciones y eventos adversos

Ninguno de los 66 pacientes presento dentro de los 3 meses de seguimiento eventos o complicaciones serias.

12.0 DISCUSION

El presente estudio muestra que la inyección intravítrea de hialuronidasa es capaz de inducir la formación de un desprendimiento del vítreo posterior (DVP) en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa moderada a severa de forma significativa, 88% en comparación con inyecciones de gas (hexafluoruro de azufre - SF6) o aire, 31% y 28%, respectivamente. Lo anterior en ausencia de complicaciones o eventos adversos serios y sin cambios en la agudeza visual a 3 meses.

Aun cuando el rol del vítreo dentro de la historia natural y progresión de la retinopatía diabética no es del todo bien comprendido. Se sabe que la inducción de un DVP de forma natural o artificial (principalmente mediante una cirugía de vitrectomía) inhibe en cierto modo la progresión de la retinopatía diabética (10, 54-56). Sin embargo hasta la fecha no existe ningún fármaco autorizado para este fin. Se han realizado en los últimos años algunos intentos para inducir mecánica o farmacológicamente un DVP. La inyección de gases perfluorocarbonados como el SF6 (utilizado en el presente estudio) o el prefluoropropano (C3F8), al expandirse dentro del vítreo pueden generar un DVP de forma mecánica al alterar el vítreo y producir la separación de la corteza del mismo de la retina, aunque este mecanismo implica algunos riesgos como la formación de desgarros retinianos y/o desprendimientos de retina por la tracción vítreo-retiniana aguda que pueden generar (53, 57-59). La administración de diferentes enzimas de forma intravítrea con sustrato de acción no específico como la plasmina y la dispaasa, o con sustrato de acción específico como la condroitinasa o hialuronidasa, pueden facilitar la separación de la corteza vítrea de la retina, creando un DVP (60-66).

La disolución de la matriz ácido hialurónico-colágena es al parecer uno de los principales mecanismos en el proceso de formación de un DVP secundario a los cambios seniles del vítreo (67). La inducción enzimática de un DVP con hialuronidasa intravítrea, se utilizó en el presente proyecto como una terapéutica similar a los procesos de envejecimiento del vítreo. Aun cuando no se conoce el mecanismo exacto por medio del cual la hialuronidasa produce un DVP, Harooni et. al. (65) han propuesto que la formación de DVP por la hialuronidasa se debe a licuefacción del vítreo que conlleva al colapso de la matriz central de colágena y ácido hialurónico en el vítreo, produciendo después una separación mecánica lenta de la corteza vítrea de la membrana limitante interna de la retina, debido a esta falta de matriz central por la licuefacción. Este proceso más lento y quizás más controlado de inducción enzimática del DVP al parecer debería producir menos complicaciones en la retina periférica como desgarros y desprendimientos de retina, como lo mencionamos anteriormente, sin embargo en el presente estudio no encontramos diferencia entre los grupos en cuanto a dichas posibles complicaciones.

Kupperman en el 2000 (Reunión anual de la Academia Americana de Oftalmología resumen número 14, Dallas, Texas, 23 de octubre del 2000), presentó un estudio piloto y refiere inducción de DVP en pacientes con retinopatía diabética severa con hialuronidasa (75 UI) en el 60% de los casos (9/15), 53% (8/15) utilizando gas SF6 al 100% (0.3 mL) y

50% al utilizar una terapia combinada de hialuronidasa y gas SF6, contra solo el 6% (1/16) del grupo control con inyección intravítrea de solución salina al 0.9% (0.05 ml), a los 4 meses postinyección. Encontrando diferencia estadística entre los tres grupos de estudio y el grupo control (solución salina) ($p = 0.0049$). Pero sin encontrar diferencias estadísticas al comparar los 3 grupos de estudio (hialuronidasa, gas SF6 y combinación de hialuronidasa/gas SF6). En nuestro estudio solo encontramos diferencias estadísticas para inducción de DVP en el grupo de hialuronidasa, mas no así en el de gas SF6 o en el de aire.

La evaluación de la presencia o no de un DVP, puede realizarse mediante el uso de biomicroscopía con lámpara de hendidura con lentes aéreos o mediante ultrasonido modo B (68-74). El uso de ultrasonido modo B es una técnica aceptada y validada, siendo considerada actualmente como el estándar de oro. En el presente estudio asumimos como estándar de oro el ultrasonido modo B y observamos que el uso de lámpara de hendidura con lente aéreo para diagnóstico de DVP tiene una sensibilidad de 76% y una especificidad de 90%. Estos datos pueden tomarse en cuenta para poder hacer diagnóstico de DVP en diferentes situaciones clínicas y sobre todo donde no se cuente con el equipamiento de un ultrasonido modo B y un experto quien realice el estudio.

También observamos que el DVP ocasionado por la hialuronidasa se realizó hacia el segundo mes postaplicación y en un mayor porcentaje, en comparación con el menor porcentaje del aire y gas y que estas dos últimas sustancias lo producen entre el segundo y tercer mes postaplicación. Lo cual podría darle una cierta ventaja en la utilización clínica a la hialuronidasa.

Un dato importante es el nivel de hemoglobina glicosilada inicial que manejaron los pacientes en el presente estudio, el cual es muy alto y nos habla de un mal control metabólico general y principalmente de los niveles de glicemia. Esto es un punto importante a tomar en cuenta ya que los cambios en la progresión de la retinopatía diabética pueden ser más rápidos y agresivos ante niveles altos de glicemia y además esto debe tomarse en cuenta al intentar comparar nuestros resultados con otros estudios en un futuro.

Aun cuando en el presente estudio no se reportaron complicaciones, es importante recordar que cualquier inyección intraocular puede ocasionar complicaciones aunque poco frecuentes, muy graves como: hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y endoftalmitis infecciosa, mismas que pueden manejarse quirúrgicamente, pero las dos últimas pueden poner en riesgo tanto la visión como el propio globo ocular. Por lo que estas sustancias deben emplearse con mucha cautela.

Debemos recordar que hasta el momento no existe una terapéutica aprobada y validada para inducir un DVP, por lo que este estudio aporta información aunque limitada, por el tamaño reducido de la muestra, para poder continuar o iniciar diversas líneas de investigación, que puedan en un futuro incidir en una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial como lo es la retinopatía diabética en nuestro país. Otras líneas de investigación potenciales son enfermedades vítreo-retinianas en las que la interfase vítreo-retina está involucrada como pueden ser: desprendimiento de retina, complicaciones por traumatismos oculares, retinopatía del prematuro, entre otras.

13.0 CONCLUSIONES

En conclusión el presente trabajo demuestra que es posible inducir un DVP completo en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa moderada a severa con el uso de hialuronidasa intravítrea y que este procedimiento es bien tolerado a 3 meses. Aun cuando deben realizarse investigaciones en lo futuro con un mayor número de pacientes y con mayor seguimiento. Además de evaluar si la presencia del DVP es capaz de producir cambios en la progresión de la retinopatía diabética.

14.0 REFERENCIAS

1. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Beneth PH: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US. Population aged 20-74 years. *Diabetes* 1987;36:523-534
2. National society to prevent blindness. Vision problems in the U.S.: facts and figures. Feb 1980.
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE: Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984;91:1-9.
4. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526
5. Klein R, Klein BEK, Moss SE: The epidemiology of ocular problems in diabetes mellitus. In: Feman SS, ed. *Ocular Problems in Diabetes Mellitus*. Boston: Blackwell Scientific Publications: 1991:1-51.
6. Kahn HA, Hiller R: Blindness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1974;78:58-67.
7. Palmberg PF: Diabetic Retinopathy. *Diabetes* 1977;26:703-709.
8. Quiróz Mercado, H. y Cols. *Retina. Diagnóstico y tratamiento*. Mc Graw - Hill Interamericana. México, 1996:119- 133.
9. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. DRS Report No. 14. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:239-253.
10. Akiba J, Arzabe C, Trempe C. Posterior Vitreous Detachment and Neovascularization in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1990;97:889-891.
11. Kakehasi A, Kado M, Akiba J, Hirokawa H. Variations of Posterior Vitreous Detachment. *Br. J. Ophthalmol*. 1997;223:130-138.
12. Akiba J, Kado M, Kakenhashi A, Trempe C. Role of the Vitreous in Posterior Segment Neovascularization in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Surgery* 1991;22:498-502.
13. Avunduk AM, Cetinkaya K, Kapiciglu Z, Kaya C. The Effect of Posterior Vitreous Detachment on the Prognosis of Branch Retinal Vein Occlusion. *Acta Ophthalmology Scand*. 1997;75:441-442.
14. Hikichi T, Konno S, Trempe C. Role of the Vitreous in Central Retinal Vein Occlusion. *Retina*. 1995;15:29-33.
15. Faulborn J, Bowald S. Microproliferations in Proliferative Diabetic Retinopathy and Their Relationship to the Vitreous: Corresponding Light and electron Microscopic Studies. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmology*. 1985;223:130-138.
16. Wong H, Sehmi K, McLeod D. Abortive Neovascular Outgrowths Discovered During Vitrectomy for Diabetic Vitreous Haemorrhage. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmology*. 1989;227:237-240.
17. Hogan, M.J., Alvarado, J.A., Weddell, J.E.: *Histology of the human eye: an atlas and textbook*. WB Saunders Co. Philadelphia, 1971.
18. Foos, R.Y.: Vitreoretinal juncture: topographical variations. *Invest Ophthalmol*. 1972;11:801-808.

19. Foos. R.Y.: Posterior vitreous Detachment. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1972;76:480-497.
20. Heller. M.D., Straatsma. B.R., Foos. R.Y.: Posterior vitreous detachment in phakic and aphakic eyes. *Mod Probl Ophthalmol.* 1972;10:23.
21. Osterlin. S.: Vitreous changes after cataract extraction. In Freeman. H.M., Hirose. T., Schepens. C.L. (ed.): *Vitreous surgery and advances in fundus diagnosis and treatment.* Appleton-Century-Crofts. pag. 15-21. New york. 1977.
22. Benson. W.E.: *Retinal detachment: diagnosis and management.* ed 2. Harper & Row Publishers, Inc. pag. 4. U.S.A.. 1988.
23. Topping TM: Management of complications of pars plana vitrectomy. in Koch DD, Parke DW II, Paton D (eds): *Current Management in Ophthalmology.* New York. Churchill Livingstone. 1983. p 217.
24. The Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-years results of a randomized trial. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. Arch Ophthalmol* 1985;103:1644-1652.
25. Sebag J. Pharmacologic vitreolysis. *Retina* 1998;18:1-3
26. Sebag J. *The Vitreous Structure, Function and Pathobiology.* Springer-Verlag. New York Inc. : 1989
27. Spraul CW, Grossniklaus HE. Vitreous Hemorrhage (Mayor Review). *Surv Ophthalmol* 1997;42: 3-39
28. *The Merck Index.* Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey. Twelfth Edition. 1996: p814.
29. Von sallman L. Experimental Study on the vitreous. II. Experiments on disappearance of red blood cell from the vitreous. *Arch Ophthalmol.* 1953;43:638-652.
30. Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeeutics.* McGraw Hill. Ninth Edition. 1996: p 1638.
31. Wydase (hyaluronidase) Product Insert. Wyeeth Laboratories, Inc . 1994
32. Earnshaw JS, et al. The fate of intravenously administred highly purified bovine testicular hyaluronidase (hyalosidase) in the rat. *Biochem Pharmacol* 1985;34:2199-2203.
33. Wolf RA, et al The serum kinetics of bovine testicular hyaluronidase in dogs, rats and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;222:331-337.
34. Ohm J. Uber die Behandlung der Netzhautablosung durch operative Entleering der subretinalen Flussigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskorper. *Grafes Arch klin ophthalmol* 1911;79:442.
35. Rosengren B. Results of treatment of detachemnt of the retina with diathermy and injection of air into vitreous. *Acta ophthalmol* 1938;16:573.
36. Norton EWD, Fuller DG. Intraocular gases in the management of selected retinal detachments. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973: 77:85-98.
37. Machemer R. Intravitreous injection of sulfur hexafluoride gas (SF6). In Freeman HM, Hirose T, Schepens CL. *Vitreous surgery and advances in fundus diagnosis and treatment.* Appleton-Century-Crofts. New York. 1977.
38. Lincoff H, Mardirossian J, Lincoff A, Liggett P, Iwamoto T, Jakobiec F. Intravitreal longevity of three perfluorocarbon gases. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1610.

39. Instrumentation, materials and treatment alternatives. In Michels RG, Wilkinson CP, Rice TA. Retinal detachment. C.V. Mosby Co., St. Louis. 1990: 379.
40. Abrams GW, Edelhauser HF, Aaberg TM, Hamilton LH. Dynamics of intravitreal sulfur hexafluoride gas. *Invest ophthalmol* 1974;13:863.
41. Killey FP, Edelhauser HF, Aaberg TM. Intraocular sulfur hexafluoride and octofluorocyclobutane. Effects on intraocular pressure and vitreous volume. *Arch ophthalmol* 1978. 96:511.
42. Fineberg E, Machemer R, Sullivan P. SF6 for retinal detachment surgery. A preliminary report. *Mod Probl Ophthalmol* 1974;12:173.
43. Wong RF, Thompson JF. Prediction of the kinetics of disappearance of sulfur hexafluoride and perfluoropropane. *Ophthalmology* 1988;95:609.
44. Van Horn DL, Edelhauser HF, Aaberg TM. In vivo effect of air and sulfur hexafluoride gas on rabbit corneal endothelium. *Invest ophthalmol* 1972;11:1028.
45. Constable IJ, Swann DA. Vitreous substitution with gases. *Arch Ophthalmol* 1975;93:416.
46. Fineberg E, Machemer R, Sullivan P, Norton EWD, Hamasaki D, Anderson D. Sulfur hexafluoride in owl monkey vitreous cavity. *Am J Ophthalmol* 1975;79:67.
47. Miller B. et. al. Intravitreal expanding gas bubble. A morphologic study in the rabbit eye. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1708-11
48. Faulborn J. et. al. The vitreous after C3F8 gas instillation: long-term histologic findings after spontaneous reabsorption of the gas in rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:99-102.
49. Thresher Rj. et. al. Gas mediated vitreous compression: an experimental alternative to mechanized vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1984;221:192-8.
50. Panessa-Warren B. et. al. Alterations in rabbit vitreal fine structure following C3F8 injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228:541-51
51. Hilton GF, Tornambe PE. Pneumatic retinopexy. An analysis of intraoperative and postoperative complications. The Retina Detachment Study Group. *Retina*. 1991;11:285-94.
52. Chan CK, Wessels IF, Friedrichsen EJ. Treatment of idiopathic macular holes by induced posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*. 1995;102:757-67.
53. Hikichi T. et. al. Posterior vitreous detachment induced by injection of plasmin and sulfur hexafluoride in the rabbit vitreous. *Retina*. 1999;19:55-8.
54. Nakazawa M, Kimizuka Y, Watabe T, et al. Visual outcome after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 1993;71:219-23.
55. Federman JL, Boyer D, Lanning R, Briet P. An objective analysis of proliferative diabetic retinopathy before and after pars plana vitrectomy. *Ophthalmology* 1979;86:278-82.
56. Trese MT, Williams GA, Hartzer MK. A new approach to stage 3 macular holes. *Ophthalmology* 2000;107:1607-11.
57. Tornambe PE, Hilton GF. Pneumatic retinopexy. A multicenter randomized controlled clinical trial comparing pneumatic retinopexy with scleral buckling. The Retinal Detachment Study Group. *Ophthalmology* 1989;96:772-83.
58. Dreyer RF. Sequential retinal tears attributed to intraocular gas. *Am J Ophthalmol* 1986;102:276-8.

59. Poliner LS, Grand MG, Schoch LH, et al. New retinal detachment after pneumatic retinopexy. *Ophthalmology* 1987;94:315-8.
60. Unal M, Peyman GA. The efficacy of plasminogen-urokinase combination in inducing posterior vitreous detachment. *Retina* 2000;20:69-75.
61. Hesse L, Kroll P. [Enzymatically induced posterior vitreous detachment in proliferative diabetic vitreoretinopathy]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999;214:84-9.
62. Verstraeten TC, Chapman C, Hartzler M, et al. Pharmacologic induction of posterior vitreous detachment in the rabbit. *Arch Ophthalmol* 1993;111:849-54.
63. Tezel TH, Del Priore LV, Kaplan HJ. Posterior vitreous detachment with dispase [see comments]. *Retina* 1998;18:7-15.
64. Hageman G, Russell S. Chondroitinase-mediated disinsertion of the primate vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1260-28.
65. Harooni M, McMillan T, Refojo M. Efficacy and safety of enzymatic posterior vitreous detachment by intravitreal injection of hyaluronidase [see comments]. *Retina* 1998;18:16-22.
66. Hikichi T, Yanagiya N, Kado M, et al. Posterior vitreous detachment induced by injection of plasmin and sulfur hexafluoride in the rabbit vitreous. *Retina* 1999;19:55-58.
67. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:323-44.
68. Tagawa H, McMeel JW, Furukawa H, et al. Role of the vitreous in diabetic retinopathy. I. Vitreous changes in diabetic retinopathy and in physiologic aging. *Ophthalmology* 1986;93:596-601.
69. Tagawa H, McMeel JW, Trempe CL. Role of the vitreous in diabetic retinopathy. II. Active and inactive vitreous changes. *Ophthalmology* 1986;93:1188-92.
70. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:89-93.
71. Byrne SF, Green RL. *Ultrasound of the Eye and Orbit*. St. Louis: Mosby-Year Book 1992: 19-47 p.
72. Green RL, Byrne SF. *Diagnostic Ophthalmic Ultrasound*, 2nd Ed., Ryan S, editor. St. Louis: Mosby-Year Book 1994: 221-37 p.
73. Dugel PU, Smiddy WE, Byrne SF, et al. Macular hole syndromes. Echographic findings with clinical correlation. *Ophthalmology* 1994;101:815-21.
74. Fisher YL, Slakter JS, Friedman RA, Yannuzzi LA. Kinetic ultrasound evaluation of the posterior vitreoretinal interface. *Ophthalmology* 1991;98:1135-8.

APENDICE A

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Cada sujeto será informado de que las drogas que han sido utilizadas en este estudio son para propósitos de investigación exclusivamente. Una forma de Consentimiento Informado será proporcionada para ser leída y discutida con cada sujeto previo a la iniciación del estudio. Cuando haya sido firmada y fechada por el sujeto, el original se incluirá en los registros del Consentimiento Informado del Investigador y una copia será entregada al paciente.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Inducción de desprendimiento del vítreo posterior en sujetos con retinopatía diabética no proliferativa

Sitio del Estudio Hospital General Dr. Manuel Gea González
División de oftalmología.

Esta forma de consentimiento puede contener palabras que usted no entienda. Por favor solicite al médico que le explique cualquier palabra o información que no entienda claramente. Usted debe leer, entender, firmar y fechar esta forma de consentimiento, a fin de que pueda entrar al estudio. Si usted no puede leer esta forma, puede solicitar a otra persona que no esté relacionada con el estudio que lo haga por usted, como un amigo o un miembro de su familia. En este caso, el testigo deberá firmar y fechar la forma junto con usted, antes de que inicie su participación en este estudio clínico.

Propósito del Estudio: Usted tiene retinopatía diabética. Esto significa que, debido a que su cuerpo no puede utilizar una fuente de azúcar propiamente, los altos niveles de azúcar se han acumulado en su sangre dañando los vasos sanguíneos de su retina. La retina es la capa nerviosa dentro del ojo que transforma la luz en señales nerviosas y las envía al cerebro, por lo que usted puede ver.

Su retinopatía diabética se encuentra en un estado temprano llamado "no proliferativa". En esta forma temprana de la enfermedad, usted tal vez no se da cuenta de cualquier cambio en su visión; sin embargo, la retinopatía diabética no proliferativa puede avanzar y convertirse en retinopatía proliferativa, en la cual, vasos sanguíneos anormales crecen en la superficie de la retina y pueden causar serios problemas de visión.

Los nuevos vasos sanguíneos pueden romperse y sangrar dentro del vítreo. El vítreo es la sustancia transparente gelatinosa que llena su ojo. Cuando éste pierde su transparencia por el sangrado, no es posible que la luz pase a través del ojo hacia la retina. Los nuevos vasos sanguíneos también pueden causar que se desarrollen tejidos de cicatrización, los cuales pueden jalar la retina hacia adelante. Esta condición es conocida como desprendimiento de retina y puede provocar ceguera, si no se trata.

Existen estudios médicos que indican que el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la retina puede ser prevenido si el vítreo es separado de la retina. Esta separación es llamada desprendimiento del vítreo posterior.

Se le ha solicitado su participación en este estudio, para determinar si la hialuronidasa para inyección oftálmica intravítrea cuando es inyectada en el ojo, es segura y efectiva para ayudar a crear un desprendimiento del vítreo posterior, el cual puede alterar el progreso de la retinopatía diabética que es la primera causa de ceguera en el mundo.

La inyección de hialuronidasa en el ojo, con el fin de crear un desprendimiento del vítreo posterior, representa un procedimiento experimental. La hialuronidasa, es una medicación aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de Los Estados Unidos de Norteamérica y por la Secretaría de Salud de México para otros propósitos. La Secretaría de Salud ha aprobado recientemente la hialuronidasa, para ser inyectada en el ojo, para el tratamiento de hemorragias intravítreas (sangrado dentro del vítreo).

Número de sujetos: se espera que aproximadamente 54 sujetos participen en este estudio clínico.

Duración de la participación: Usted estará en este estudio por dos años.

Procedimientos del estudio: A fin de recibir el tratamiento del estudio, usted debe calificar basados en sus datos demográficos y médicos, como edad, historia médica, historia específica del ojo, y otros criterios, los cuales serán evaluados por el doctor.

Durante la primera visita de estudio se tomará su historia médica para estar seguros de que no existen otros problemas médicos, y no está utilizando cualquier medicamento que pueda hacer que su participación en este estudio no sea segura. También se le realizará un examen de su ojo. Esto incluye una evaluación de su visión, un examen de las partes externas e internas de su ojo, presión de su ojo, un ultrasonido de su ojo, y fotografías especializadas de su retina utilizando una técnica llamada fluorangiografía. Cuando se le realice la fluorangiografía, un líquido amarillo es inyectado en su brazo, el cual pasará hacia los vasos sanguíneos de su retina. Esto facilita la visión de sus vasos sanguíneos en las fotografías. En esta visita, se decidirá si usted es candidato para este estudio. Si es así, entonces se le programará para asignarlo en uno de cuatro grupos de estudio.

Si usted continúa siendo considerado elegible para el estudio, será asignado al azar a uno de tres grupos de estudio. Un grupo recibirá una preparación de hialuronidasa otro grupo recibirá únicamente una burbuja de gas SF₆ y el otro grupo recibirá una burbuja de aire. Tanto el gas SF₆ como el aire se sabe que también pueden producir un desprendimiento posterior del vítreo y con esto alterar la progresión de la retinopatía diabética.

La inyección libera una cantidad muy pequeña de líquido en su ojo -50 microlitros (que es aproximadamente el volumen de 1 o 2 gotas de agua), y probablemente no le cause un malestar significativo.

Después de la inyección, independientemente de a qué grupo de tratamiento haya sido asignado, recibirá el mismo tipo de exámenes y procedimientos de seguimiento.

Usted debe regresar al departamento de oftalmología para exámenes y mediciones adicionales.

Riesgos o malestares: Si usted experimenta cualquier efecto secundario durante el estudio, deberá avisar al Dr. Marco Antonio de la Fuente Torres o a sus asistentes (Hospital Dr. Manuel Gea González, División de Oftalmología, TEL: 5665-35-11 Ext. 166 o al radio 5629-9800 clave 144742).

Los efectos secundarios potenciales de la medicación usada en este estudio pueden incluir:

- Ardor/comezón
- Dolor de cabeza/dolor de frente
- Sensación de cuerpo extraño
- Fotofobia (intolerancia a la luz)
- Lagrimeo excesivo
- Inflamación del ojo
- Dolor de ojo
- Cambios en la presión del ojo
- Posibles reacciones alérgicas

Otros riesgos asociados con el procedimiento de la inyección pueden incluir formación de catarata, desprendimiento de la retina, o infección dentro de su ojo.

Los riesgos o efectos secundarios asociados en la inyección del gas SF6 o aire pueden incluir formación de catarata, desprendimiento de la retina, o una infección dentro de su ojo, hemorragia vítrea e incremento de la presión intraocular.

Ya que es imposible mencionar cada complicación que pudiera ocurrir como resultado de cualquier inyección en el ojo, la lista anterior de complicaciones puede estar incompleta y puede haber riesgos asociados con este tratamiento que son actualmente desconocidos.

La condición de su ojo puede mejorar o no, o puede empeorar durante su participación en este estudio.

Restricciones para los sujetos con SF6- MUY IMPORTANTE

La posición de los pacientes después de la inyección del gas SF6 es de gran importancia. Usted debe estar en posición boca abajo, durante los siguientes cinco días después de la inyección (no se acueste horizontalmente sobre su espalda) ya que esto puede causar complicaciones corneales y cataratas.

Tratamiento alternativo: No existe una terapia efectiva hasta el momento que evite el avance de la retinopatía diabética ni tampoco alguna que provoque un desprendimiento del vítreo posterior.

Beneficios: Su participación en este estudio puede o no beneficiarlo directamente, pero ayudara a proporcionar información acerca de la seguridad y efectividad de la hialuronidasa, del gas SF6 y del aire estéril en su uso en la inducción del desprendimiento del vítreo posterior y la alteración en el avance de la retinopatía diabética.

Participación Voluntaria/abandono: Su participación en este estudio es enteramente voluntaria. Usted puede rehusar a participar o puede abandonar este estudio en cualquier momento y se le continuara brindando la atención médica en la división de oftalmología en la misma forma.

Consentimiento: He leído esta forma de consentimiento o la han leído por mí. Se me ha solicitado hacer preguntas acerca de cualquier duda relacionada a este estudio o a esta forma de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas. Consiento voluntariamente participar en este estudio.

Firma del paciente

Fecha

Nombre del sujeto (escrito con letra de molde)

Declaración del Testigo:

Verifico que la información en esta forma de consentimiento ha sido leída por el sujeto o le ha sido leída al sujeto, si ha sido necesario:

Firma del Testigo

Fecha

Firma del Investigador o de su Designado

Fecha

APENDICE B

PROCEDIMIENTOS DE EXAMEN, PRUEBAS, EQUIPO Y TECNICAS

1. Historia Médica y Oftálmica

La información demográfica y los datos de la historia médica serán recogidos y registrados en la Forma de Reporte de Caso (FRC) para cada sujeto enrolado. La historia oftálmica es también recogida y registrada para el ojo de estudio.

Los datos estimados o exactos iniciales de la indicación/enfermedad estudiada deberán ser anotados en la FRC.

2. Sintomatología Ocular

Dolor, ardor/comezón, lagrimeo, prurito, sensación de cuerpo extraño, fotofobia y fotopsia, vagas.*

*Cada uno de los síntomas descritos arriba se anotarán de acuerdo a la siguiente escala:

Ninguno (0)

Leve (+1)

Moderado (+2)

Severo (+3)

3. Presión Intraocular (en mm Hg):

A ser tomada con un tonómetro de aplanación o tonopen, si no hay evidencia de infección corneal o conjuntival.

4. Agudeza Visual Mejor Corregida (AVMC)

La Agudeza Visual Mejor Corregida (asumiendo que se hará con los anteojos o lentes de contacto actuales del paciente o utilizando la refracción actual) deberá ser registrada utilizando la cartilla de Snellen de agudeza visual 4 metros o 10 pies de distancia

5. Examen Externo del Ojo

El médico examinará el párpado. Las observaciones serán documentadas en la Forma de Reporte de Caso apropiada:

PARPADO

Eritema

Ninguno (0)=	Normal. sin enrojecimiento
Leve (+1)=	Un ligero grado de color rojizo
Moderado (+2)=	Enrojecimiento difuso abarcando todo el margen del párpado
Severo (+3)=	Color rojo profundo difuso de los márgenes superior e inferior del párpado

Edema

Ninguno (0)=	Normal. sin hinchazón del tejido del párpado
Leve (+1)=	Hinchazón ligeramente difusa por arriba de lo normal
Moderado (+2)=	Hinchazón general
Severo (+3)=	Hinchazón extensa del(los) párpado(s), con o sin eversión del párpado superior y/o inferior.

6. Biomicroscopía con Lámpara de Hendidura

El médico examinará la conjuntiva, córnea, cámara anterior, cristalino y vítreo anterior del ojo con la ayuda de la lámpara de hendidura. Puede ser instilada una tinción de fluoresceína en el cul-de-sac ocular para facilitar esta examinación. Se sentará al sujeto mientras está siendo examinado y el ojo de estudio será graduado como sigue:

CONJUNTIVA

Eritema

Ninguno (0)=	Normal. Puede aparecer con un color de blanquecino a rosa-rojizo sin inyección perilimbal. Los vasos de la conjuntiva palpebral o bulbar son fácilmente observables
Leve (+1)=	Un rubor, de color rojizo predominantemente confinado a la conjuntiva palpebral o bulbar
Moderado (+2)=	Un color rojo más prominente de la conjuntiva bulbar o palpebral conjuntiva
Severo (+3)=	Enrojecimiento definitivo de la conjuntiva bulbar o palpebral

Edema

Ninguno (0)=	Normal. sin hinchazón de la conjuntiva
Leve (+1)=	Ligera hinchazón difusa o regional de la conjuntiva
Moderado (+2)=	Hinchazón general de la conjuntiva
Severo (+3)=	Hinchazón extensa de la conjuntiva

Descarga

Ninguna (0)=	Normal. no se nota descarga
Leve (+1)=	Descarga ligera
Moderada (+2) =	Descarga obvia
Severa (+3) =	Descarga obvia además de encostrado y estera de los márgenes del párpado

CORNEA

Edema

Ninguno (0)=	Transparente y clara
Leve (+1) =	Apariencia de vidrio opaco que puede incluir finas gotitas individuales
Moderado (+2)=	Apariencia de vidrio opaco del epitelio con un gran número de vacuolas
Severo (+3) =	Bullae epitelial y/o edema estromal. localizado o difuso. con o sin estrías estromales

Teñido/Erosión

Ninguno (0)=	Sin defecto epitelial
Leve (+1) =	Un ligero teñido de fluoresceína confinado a un pequeño punto
Moderado (+2)=	Teñido de fluoresceína regionalmente denso (1 mm o más en diámetro) con estructura subyacente moderadamente visible
Severo (+3) =	Teñido de fluoresceína marcado o pérdida epitelial

Cambios endoteliales (inflamatorios)

Ninguno (0) =	Normal
Leve (+1) =	Precipitados queráticos ligeros
Moderado (+2)=	Precipitados queráticos moderados
Severo (+3)=	Precipitados queráticos densos

CAMARA ANTERIOR

Células

Ninguna (0)=	No se observan células
Leve (+1) =	1 - 15 células
Moderadas (+2) =	16 – 25 células
Severas (+3) =	26 – 50 células
Hipopion (+4)=	> 50 células. formación de hipopion (indicar el tamaño del hipopion)

Destello

Ninguno (0)=	Sin efecto Tyndall
Leve (+1) =	El destello Tyndall en cámara anterior tienen una intensidad leve. el iris y el cristalino están claros
Moderado (+2) =	El destello Tyndall en cámara anterior es de fuerte intensidad. el iris y el cristalino están opacos
Severo (+3) =	El destello Tyndall es muy intenso. El acuoso tiene una apariencia blanca lechosa

ESTADO DEL CRISTALINO

Esclerosis Nuclear

Ninguna (0)=	No está presente
Leve (+ 1)=	Amarillamiento sutil del núcleo
Moderada (+2)=	Amarillamiento moderado del núcleo
Severa (+3)=	Brunescencia densa del núcleo
No aplicable (NA)=	Condición que no puede ser graduada (ej., pseudofaquia)

Catarata Cortical

Ninguna (0)=	No esta presente
Leve (+1)=	Radios corticales periféricos mínimos con un claro eje visual
Moderada (+2)=	Radios corticales periféricos significativos con un claro eje visual
Severa (+3)=	Radios corticales periféricos obscureciendo parcialmente el eje visual

Si la catarata está presente, favor de anotar su localización por cuadrante.

Opacidad Subcapsular Posterior: Anotar localización (central o periférica) y tamaño (en mm)

ESTADO DEL IRIS

Cada una de las siguiente categorías serán evaluadas:

Dilatación Normal	Presente/Ausente (si está ausente, documenta los milímetros de dilatación)
Rubeosis	Presente/Ausente (si es si, indicar la(s) hora(s) en donde está presente)
Sinequia posterior	Presente/Ausente (si es si, indicar la(s) hora(s) en donde está presente)

7. Examen del Fondo Ocular:

Esta incluirá una examinación de aquéllas partes de la retina y del vítreo que son visibles con un lente de contacto de ángulo amplio, biomicroscopía con lámpara de hendidura u otra técnica considerada apropiada por el investigador para determinar la presencia de un desprendimiento del vítreo posterior.

La retina periférica deberá ser examinada utilizando el oftalmoscopio indirecto con depresión escleral o un espejo de tres de examinación, que permitan la visualización de la retina periférica extendiéndose a 360° en la ora serrata.

1. Ultrasonografía con modo B:

La ultrasonografía con el modo B será realizada en la pantalla para descartar desgarro de la retina o tumor intraocular, y para evaluar la presencia o ausencia de Desprendimiento del Vítreo Posterior (DVP) en el ojo de estudio utilizando las técnicas descritas en Green RL, Byrne SF: Diagnóstico Oftálmico por ultrasonido, en Ryan SJ (ed): Retina St. Louis, CV Mosby Co, 1989.

9. Fluorangiografía (FA)

Esta técnica utiliza una inyección intravenosa de tinción de fluoresceína, causando la fluorescencia de los vasos de la retina cuando son iluminados con una luz azul de cobalto. En este estado los vasos pueden ser fotografiados con una película especial en blanco y negro de alta velocidad. La realización de la fluorangiografía es necesaria en la evaluación inicial de la retinopatía diabética y permite la caracterización exacta. En este estudio, una FA es requerida en las visitas inicial y de salida. Esto facilitará la inclusión de los sujetos con retinopatía diabética no proliferativa moderada a severa perfectamente definida.

10. Fotografías del Fondo

Fotografías originales de estudio del fondo de ojo de los sujetos serán tomadas de acuerdo a los procedimientos estándar de la institución y conservadas en el archivo del estudio. Las fotografías a color del fondo serán revisadas y evaluadas para cada ojo de estudio a fin de evaluar la condición clínica del fondo en la visita inicial y en la visita de la semana 12 y las siguientes hasta completar los 2 años.

APENDICE C

ESCALA ETDRS PARA SEVERIDAD DE LA RETINOPATIA DIABETICA

Tipo itálico = elegible para la entrada al estudio

En negrilla (Tipo Bold) = niveles utilizados en la escala de cambios (Por ejemplo, Nivel 47 a Nivel 61 es 2 grados peor)

Nivel	Severidad	Definición
10	DR ausente	Ausencia de microaneurismas y otras características
12 ^a	Sin anomalías DR	
14 ^a	DR cuestionable	14A: ED definido; ausencia de microaneurisma 14B: ES definido; microaneurismas ausentes 14C: AIRM definido; microaneurismas ausentes
15 ^a	DR cuestionable	Hemorragia(s) definida; microaneurismas ausentes
20	Solo Microaneurismas	Microaneurismas definidos; otras características ausentes
35^b	RDNP Leve	35A: Enlaces venosos \geq D/1 35B: ES, AIRM, o GV = C 35C: hemorragias retinales presentes 35D: ED \geq D/1 35E: ED \geq M/1G 35F: ES \geq D/1
43	RDNP Moderada	43A: H/Ma = M/4-5 or S/1 43B: AIRM = D/1-3
47	RDNP Moderadamente severa	<i>47A: Ambas características L43</i> <i>47B: AIRM + D 4-5</i> <i>47C: H/Ma = S 2-3</i> <i>47D: GV = D/1</i>
53	RDNP Severa	<i>53A: \geq 2 de las 3 características L47</i> <i>53B: H/Ma \geq S 4-5</i> <i>53C: AIRM \geq M/1</i> <i>53D: GV \geq D 2-3</i>
<i>53E</i>	<i>RDNP Muy severa</i>	<i>53E: \geq 2 de 53B, 53C, y 53D</i>
61	RDP Leve	61A: sólo FPD y/o FPE (PDR en retroceso) 61B1: NVOP $<$ $\frac{1}{4}$ del área del disco en \geq 1 del campo (DRP Dudoso) 61B2: NVOP \geq $\frac{1}{4}$ pero $<$ $\frac{1}{2}$ del área del disco en \geq 1 campo
65	RDP Moderado	65A: NVOP \geq M/1 (\geq $\frac{1}{2}$ del área del disco en \geq 1 campo) 65B: NVD = D y HV o HPR = A o C 65C: HV or HPR = D y NVOP $<$ M/1 y NVD presente
71, 75	Alto riesgo de RDP	71A: HV or HPR \geq M/1 (M = cerca de 1 área del disco) 71B: NVOP \geq M/1 and HV o HPR \geq D/1 71C: NVD = D y HV o HPR \geq D/1 71D: NVD \geq M 75: NVD \geq M y HV o HPR \geq D/1

Nivel	Severidad	Definición
81	RDP Avanzada: Fondo parcialmente obscurecido, centro de la mácula unido	NVD = no se puede graduar, o NVD < y NVOP = no puede ser graduable en ≥ 1 campo y ausente en los otros; y desprendimiento de retina en el centro de la mácula <D
85	RDP Avanzada: Fondo posterior obscurecido, o el centro de la mácula desprendido	85A: HV = MS en el Campo 1 o 2
		85B: Desprendimiento de Retina en el centro de la mácula = D
90	No puede ser graduable, aún suficiente para el nivel 81 u 85	

^a Los niveles 12, 14, y 15 no son considerados pasos separados en la escala, pero son reunidos con el nivel 10 o 20 (o excluidos)

^b DRNP niveles del 35 hacia arriba requieren de la presencia de microaneurismas

Abreviaciones:

RD = retinopatía diabética; RDNP = RD no proliferativa; RDP = RD proliferativa; HD = exudados duros; ES = exudados blandos; AIRM = anomalías intraretinales microvasculares; GV = goteo venoso; H/Ma = hemorragias/microaneurismas; NVOP = nuevos vasos en otra parte; NVD = nuevos vasos en o adyacentes al disco óptico; HV = hemorragia vítrea; HPR = hemorragia pre-retinal.

Las categorías de severidad (severidad máxima/extendida), donde el máximo de severidad puede estar ausente (A), cuestionable (C), definitivamente presente (D), moderada (M), severa (S), o muy severa (MS) y extensión es el número de campos fotográficos a ese nivel de severidad. Por ejemplo, M/2-3 significa que hay dos o tres campos de los 3 a 7 con severidad moderada y ninguno con una severidad mayor.

APENDICE D

PROCEDIMIENTOS PARA EL MANEJO Y REPORTE DE EXPERIENCIAS ADVERSAS SERIAS

Las Experiencias Adversas Serias, por definición regulatoria, deben cumplir con uno de los siguientes criterios:

- Muerte
- Condición de amenaza a la vida o evento médico
- Inhabilidad persistente o significativa (incluyendo amenaza a la visión)
- Hospitalización del paciente o prolongación de una hospitalización existente
- Anomalías congénitas/defectos de nacimiento
- Un evento médico importante que pueda no resultar en la muerte, ser una amenaza para la vida, o requiera hospitalización puede ser considerado como una experiencia adversa seria, basados en el juicio médico apropiado, puede arriesgar al sujeto y puede requerir intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados enlistados en esta definición

Las Experiencias Adversas Serias deben ser reportadas inmediatamente al investigador principal

APENDICE E

DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

Recomendaciones de la Guía para Médicos en Investigación Biomédica que involucre
Sujetos Humanos

*Corregido por la 48ava. Asamblea General, Somerset West, República de Sud Africa,
Octubre 1996*

I. PRINCIPIOS BASICOS

1. La investigación biomédica que involucre sujetos humanos debe ajustarse a los principios científicos aceptados y deberá estar basada en una adecuada experimentación realizada en el laboratorio y con conocimiento minucioso de la literatura científica.
2. El diseño y el desarrollo de cada procedimiento experimental que involucre sujetos humanos deberá estar claramente formulado en un protocolo experimental el cual deberá ser transmitido para su consideración, comentario y guía a un comité independiente del investigador, especialmente designado y el patrocinador confirmará que este comité independiente se encuentra en conformidad con las leyes y regulaciones del país en donde la investigación experimental es realizada.
3. La investigación biomédica que involucre sujetos humanos deberá ser conducida únicamente por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de una persona médica clínicamente competente. La responsabilidad de los sujetos deberá descansar siempre en una persona médicamente calificada y nunca sobre el sujeto que se encuentra en investigación, aún si el sujeto ha dado su consentimiento.
4. La investigación biomédica que involucre sujetos humanos no puede ser llevada a cabo en forma legítima a menos de que la importancia del objetivo se encuentre en proporción al riesgo inherente al sujeto.
5. Cada proyecto de investigación biomédica que involucre sujetos humanos deberá estar precedida de una evaluación cuidadosa de los riesgos predecibles en comparación con los beneficios esperados para el sujeto o para otros. La preocupación por los intereses del sujetos deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
6. El derecho de los sujetos en investigación de salvaguardar su integridad deberá ser respetado siempre. Cada precaución deberá ser tomada para respetar la privacidad del sujeto y para minimizar el impacto del estudio en la integridad física y mental del sujeto o en su personalidad.
7. Los médicos deberán abstenerse de participar en proyectos de investigación que involucren humanos a menos de que estén satisfechos con el hecho de que los riesgos

involucrados se cree son predecibles. Los médicos deberán detener cualquier investigación si se encuentra que los riesgos son mayores a los beneficios potenciales.

8. En la publicación de los resultados de su investigación, el médico está obligado a preservar la exactitud de los mismos. Los reportes de experimentaciones que no se encuentren en concordancia con los principios señalados en esta Declaración no deberán ser aceptados para su publicación.
9. En cualquier investigación sobre humanos, cada sujeto potencial deberá estar informado adecuadamente de los propósitos, métodos, beneficios anticipados y riesgos potenciales del estudio y el malestar que puede estar implicado. El o ella deberán ser informados que tienen la libertad de abstenerse de participar o de retirar su consentimiento a participar en el estudio en cualquier momento. En ese caso el médico deberá obtener el consentimiento informado del sujeto en forma voluntaria, preferiblemente por escrito.
10. Cuando el consentimiento informado es obtenido para el proyecto de investigación, el médico deberá ser particularmente cauteloso si el sujeto tiene una relación dependiente con él o puede consentir bajo influencia. En ese caso, el consentimiento informado deberá ser obtenido por una persona que no se encuentre involucrada con la investigación y que sea completamente independiente de esta relación oficial.
11. En caso de incompetencia legal, el consentimiento informado deberá ser obtenido del guardián legal en concordancia con la legislación nacional. Cuando una incapacidad física o mental haga imposible obtener el consentimiento informado, o cuando el sujeto es un menor, el permiso de un pariente responsable reemplazará al del sujeto en concordancia con la legislación nacional. Aún en el caso de que el menor pueda dar su consentimiento, el consentimiento del menor deberá ser obtenido en adición al consentimiento del guardián legal del menor.
12. El protocolo de investigación deberá contener siempre una declaración de las consideraciones éticas envueltas y deberá indicar que cumple con los principios enunciados en la presente Declaración.

II. INVESTIGACION MEDICA COMBINADA CON CUIDADO PROFESIONAL (INVESTIGACION CLINICA)

1. En el tratamiento de la persona enferma, el médico deberá ser libre de utilizar un nuevo diagnóstico y una medida terapéutica, si a su juicio, éste ofrece una esperanza de salvar la vida, reestableciendo la salud o aliviando el sufrimiento.
2. Los beneficios potenciales, riesgos y malestar de un método nuevo deberán ser pesados sobre las ventajas de los diagnósticos y métodos terapéuticos actuales.

3. En cualquier estudio médico cada paciente – incluyendo aquéllos de un grupo control, si lo hay – deberá tener asegurado el diagnóstico y método terapéutico mejor probado. Esto no excluye el uso de placebo inerte en estudios donde no existan diagnósticos o métodos terapéuticos probados.
4. La negativa del sujeto a participar en un estudio nunca debe interferir con la relación médico-paciente.
5. Si el médico considera que no es esencial obtener el consentimiento informado, las razones específicas para este propósito deberán estar asentados en el protocolo experimental para su transmisión al comité independiente (I. 2).
6. El médico puede combinar la investigación médica con el cuidado profesional, siendo el objetivo la adquisición de nuevos conocimientos médicos, sólo si la investigación médica es justificada por su diagnóstico potencial o su valor terapéutico para el sujeto.

III. INVESTIGACION BIOMEDICA NO TERAPEUTICA QUE INVOLUCRE SUJETOS HUMANOS (INVESTIGACION BIOMETICA NO CLINICA)

1. En la aplicación puramente científica de una investigación médica realizada en humanos, es obligación del médico mantenerse como el protector de la vida y la salud de esa persona sobre la que se está llevando a cabo la investigación biomédica.
2. Los sujetos deberán ser voluntarios, ya sean personas sanas, o sujetos para quienes el diseño experimental no está relacionado con la enfermedad.
3. El investigador o el equipo de investigación deberá discontinuar la investigación si en su juicio ésta puede, ser perjudicial para el individuo.
4. En investigaciones sobre humanos, el interés de la ciencia y de la sociedad nunca deberá tener prioridad sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar del sujeto.

APENDICE F

Tabla de aleatorización de pacientes

	Grupo Hialuronidasa 1	Grupo Aire 3	Grupo Gas 2
1	29	13	12
2	18	8	20
3	10	4	26
4	15	5	31
5	27	11	21
6	24	23	9
7	28	22	7
8	17	30	36
9	25	33	3
10	35	34	2
11	16	14	1
12	19	32	6

	Grupo Hialuronidasa 1	Grupo Gas 2	Grupo Aire 3
1		2	
2		2	
3		2	
4			3
5			3
6		2	
7		2	
8			3
9		2	
10	1		
11			3
12		2	
13			3
14			3
15	1		
16	1		
17	1		
18	1		
19	1		
20		2	
21		2	
22			3
23			3
24	1		
25	1		
26		2	
27	1		
28	1		
29	1		
30			3
31		2	
32			3
33			3
34			3
35	1		
36		2	