



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C. M. N. SIGLO XXI**

**COMPARACION DEL CONTROL DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR EN
PACIENTES OPERADOS DE QUERATOPLASTIA PARCIAL
PENETRANTE EN TRATAMIENTO HIPOTENSOR CON TIMOLOL VS.
TIMOLOL Y BRIMONIDINA. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A 6 MESES**

TESIS QUE PRESENTA LA
DRA. INES MEI-YIT CHANG ROMAN
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
OFTALMOLOGÍA

**ASESOR
DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ**

**CO-ASESOR
DRA. KARLA VERDIGUEL SOTELO**



MÉXICO, D.F.

FEBRERO DE 2011



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C. M. N. SIGLO XXI**

**COMPARACION DEL CONTROL DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR EN
PACIENTES OPERADOS DE QUERATOPLASTIA PARCIAL
PENETRANTE EN TRATAMIENTO HIPOTENSOR CON TIMOLOL VS.
TIMOLOL Y BRIMONIDINA. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A 6 MESES
F-2010-3601-41**

TESIS QUE PRESENTA LA
DRA. INES MEI-YIT CHANG ROMAN
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
OFTALMOLOGÍA

**ASESOR
DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ**

**CO-ASESOR
DRA. KARLA VERDIGUEL SOTELO**



MÉXICO, D.F.

FEBRERO DE 2011



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

IMSS

Delegación: Sur DF **Unidad de adscripción:** UMAE Hospital de Especialidades CMNSXXI

Nombre del asesor: Adriana Hernández López **Matrícula:** 9859586.

Autor: Chang Román Inés Mei-yit

Matrícula: 99377317 **Especialidad:** Oftalmología **Fecha Graduación.** 28/02/2011.

Título de la tesis:

Comparación del control de la presión intraocular en pacientes operados de queratoplastia parcial penetrante en tratamiento hipotensor con Timolol vs. Timolol + Brimonidina. Estudio de Seguimiento a 6 meses.
F- 2010-3601-41.

Resumen:

INTRODUCCION

La presión intraocular (PIO) elevada posterior a una queratoplastia parcial penetrante (QPP) es la principal causa de falla de injerto que condiciona ceguera por daño irreversible al nervio óptico. El control postoperatorio puede ser con monoterapia o terapia combinada de hipotensores oculares. La toma adecuada actualmente es a base de la toma de PIO corregida de acuerdo al espesor corneal central.

OBJETIVOS

Describir y comparar las variaciones y control de la PIO sin y con corrección en el control postoperatorio de la QPP. Comparar la evolución con manejo de monoterapia y terapia combinada.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de casos consecutivos; en el servicio de Oftalmología del HE CMN SXXI. Se incluyeron 12 pacientes para recibir tratamiento hipotensor con terapia combinada (con Timolol + Brimonidina). Se analizó la PIO sin y con corrección en el preoperatorio, a las 24 horas, 1ra. semana, 1er. mes y a los 6 meses. Los resultados fueron comparados con el grupo histórico del 2008 en el cual solo fue utilizado Timolol como tratamiento hipotensor.

RESULTADOS

Los resultados mostraron una tendencia al aumento de la presión intraocular en las primeras 24 horas postquirúrgicas, con una tendencia a la disminución en las siguientes semanas, en ambos grupos.

CONCLUSIONES

No se observó una ventaja estadísticamente significativa del control de la presión intraocular con la terapia combinada (Timolol + Brimonidina), con respecto al tratamiento habitual con monoterapia (Timolol) . El uso del Timolol solo como monoterapia demostró una tendencia sostenida en el control de la PIO a lo largo de 6 meses posterior a la QPP.

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación:

Tipo de Diseño:

Tipo de Estudio:

DRA. DIANA G. MÉNEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
U. M. A. E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OFTALMOLOGÍA
U. M. A. E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA. KARLA VERDIGUEL SOTELO
CO-ASESOR DE TESIS
ADSCRITO AL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
U. M. A. E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

A DIOS: por su infinito amor, por su gracia, por la oportunidad que me da cada día para cambiar, por su perdón inmerecido y por todas sus abundantes bendiciones y milagros en mi vida.

A mi esposo:

Por su amor, su fidelidad y su apoyo incondicional en los tiempos difíciles. Tú haces que valga la pena el esfuerzo y el tiempo invertido. Gracias por ser mi protector y mi compañero de sueños. Gracias por ser el empuje en mi vida para lograr mis metas. Gracias por ser mi amigo. Te amo.

DEDICATORIAS

A mi mamá: Gracias por todo tu apoyo a lo largo de toda mi vida, gracias por tus palabras de aliento cada vez que las necesito, gracias por tu amor incondicional hacia mí y hacia los demás, eres un gran ejemplo en mi vida. Dios te bendiga y siga haciendo ese milagro que ha hecho en ti. Te amo mamá.

A mis abuelitos: Gracias por sus enseñanzas en todos estos años, gracias por su amor y preocupación por mí. Agradezco a Dios cada día que aún puedo disfrutarlos. Les quiero mucho.

A mi familia: Por su apoyo y por estar siempre pendientes de mí.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Adriana Hernández y a la Dra. Karla Verdiguél: por sus enseñanzas a lo largo de la residencia, por su apoyo y su ejemplo, y en especial por su ayuda para que esta tesis fuera posible.

Al Dr. Adolfo Chavez Negrete y a la Dra. Diana Menez: por su apoyo que me han brindado al abrirme la puerta para continuar mis estudios en el extranjero.

A mis maestros de la residencia: por todas sus enseñanzas, su paciencia durante mi aprendizaje y por compartir su experiencia conmigo.

1. Datos del Alumno

CHANG ROMAN INES MEI-YIT

TELEFONO: 57860006

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

508222003

2. Datos del Asesor

HERNANDEZ LOPEZ ADRIANA

VERDIGUEL SOTELO KARLA

3. Datos de la Tesis

COMPARACIÓN DEL CONTROL DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR EN PACIENTES OPERADOS DE QUERATOPLASTIA PARCIAL PENETRANTE EN TRATAMIENTO HIPOTENSOR CON TIMOLOL VS. TIMOLOL + BRIMONIDINA. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A 6 MESES.

31 PAGINAS

2011

INDICE	Página
RESUMEN	2
INTRODUCCION	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACION	6
HIPOTESIS	6
OBJETIVOS	6
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	7
CONSIDERACIONES ETICAS	11
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	12
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	13
RESULTADOS	14
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	24
ANEXOS	25
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	30

RESUMEN

COMPARACION DEL CONTROL DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR EN PACIENTES OPERADOS DE QUERATOPLASTIA PARCIAL PENETRANTE EN TRATAMIENTO HIPOTENSOR CON TIMOLOL VS. TIMOLOL Y BRIMONIDINA. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A 6 MESES.

F-2010-3601-41

CHANG ROMAN I.M, HERNANDEZ LOPEZ A., VERDIGUEL SOTELO K.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL XXI

HOSPITAL DE OFTALMOLOGIA. MEXICO D.F.

INTRODUCCION

La presión intraocular (PIO) elevada posterior a una queratoplastia parcial penetrante (QPP) es la principal causa de falla de injerto que condiciona ceguera por daño irreversible al nervio óptico. El control postoperatorio puede ser con monoterapia o terapia combinada de hipotensores oculares. La toma adecuada actualmente es a base de la toma de PIO corregida de acuerdo al espesor corneal central.

OBJETIVOS

Describir y comparar las variaciones y control de la PIO sin y con corrección en el control postoperatorio de la QPP. Comparar la evolución con manejo de monoterapia y terapia combinada.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de casos consecutivos; en el servicio de Oftalmología del HE CMN SXXI. Se incluyeron 12 pacientes para recibir tratamiento hipotensor con terapia combinada (con Timolol + Brimonidina). Se analizó la PIO sin y con corrección en el preoperatorio, a las 24 horas, 1ra. semana, 1er. mes y a los 6 meses. Los resultados fueron comparados con el grupo histórico del 2008 en el cual solo fue utilizado Timolol como tratamiento hipotensor.

RESULTADOS

Los resultados mostraron una tendencia al aumento de la presión intraocular en las primeras 24 horas postquirúrgicas, con una tendencia a la disminución en las siguientes semanas, en ambos grupos.

CONCLUSIONES

No se observó una ventaja estadísticamente significativa del control de la presión intraocular con la terapia combinada (Timolol + Brimonidina), con respecto al tratamiento habitual con monoterapia (Timolol). El uso del Timolol solo como monoterapia demostró una tendencia sostenida en el control de la PIO a lo largo de 6 meses posterior a la QPP.

I. INTRODUCCION

La queratoplastia parcial penetrante (QPP) también conocida como trasplante corneal; es el procedimiento en el que un tejido corneal del huésped con enfermedad en todo su grosor se corta y se sitúa en su lugar una córnea de donante sana. Los objetivos de la queratoplastia parcial penetrante son: establecer un eje visual corneal transparente, minimizar el error refractivo, proporcionar un soporte tectónico, aliviar el dolor y eliminar la infección.¹

Ya en 1771, Pellier de Quengssy (Toulouse, Francia) ideó la posibilidad de devolver la transparencia a la córnea opacificada a través de la sustitución del tejido alterado por láminas de cristal transparente (queratoprótesis).

Posteriormente en 1813, Himly planteó la posibilidad de sustituir la córnea dañada por otra córnea sana. Reisinguer, fue el primero en practicar esta intervención en 1824, con un heterotrasplante en animal, y fue a su vez el introductor del término "queratoplastia". En 1877, Sellerbeck realizó el primer homo-trasplante en humanos. No obstante, el empleo de ojos de cadáveres como donantes no se generalizó hasta 1930, con Filatow.²

La primera queratoplastia parcial penetrante reportada fue la realizada por Eduard Konrad Zirm en 1906, el cual se mantuvo transparente. En México no fue sino hasta 1945 cuando el Dr. Antonio Torres Estrada llevó a cabo la primera queratoplastia parcial penetrante, aunque con malos resultados³. En 1960 el Dr. Diego Cuevas reportó la primera QPP con éxito y cinco años más tarde publicó una serie de 360 trasplantes^{2,3}.

Actualmente es uno de los procedimientos más comúnmente realizados en Oftalmología, se ha visto que el éxito de la QPP a un año es del 87%, a 5 años es del 73% y a 10 años es de 62%.⁴

Entre las principales indicaciones para realizar esta cirugía encontramos las siguientes: 1) Tectónicas; para preservar la anatomía e integridad corneal, 2) Clínicas; para eliminar el tejido corneal inflamado en casos refractarios al tratamiento médico, 3) Ópticas; para mejorar la agudeza visual y 4) Cosméticas; para mejorar el aspecto del ojo. El perfeccionamiento en la técnica y en el instrumental, así como en el tratamiento postoperatorio y en los medios de conservación del tejido donante han mejorado la supervivencia de los injertos realizados.⁵

Las causas que afectan la córnea y alteran su transparencia son de origen múltiple. Las infecciones, traumatismos, procedimientos quirúrgicos como la extracción de catarata, glaucoma o cirugía de retina hacen fallar los mecanismos que controlan la transparencia corneal.^{6,7}

Entre las complicaciones posteriores a una QPP tenemos el rechazo del injerto, infección, regeneración defectuosa del epitelio, dehiscencia de sutura, sinequias del iris y el glaucoma. Particularmente el glaucoma o la presión intraocular (PIO) elevada continua siendo la principal causa de ceguera después de una QPP al causar daño irreversible al nervio óptico y falla del injerto, tal y como lo describieron Irvine y Kaufman en 1969.^{3,8} La elevación de la PIO en el periodo postoperatorio temprano se puede deber a inflamación postoperatoria, sustancias visco elásticas, uso de alpha-quimotripsina, filtración de la herida con ángulo cerrado, técnica quirúrgica (suturas apretadas, córnea receptora con el mismo tamaño que el botón corneal, córnea periférica con aumento en su espesor), glaucoma por bloqueo pupilar,

glaucoma preexistente, queratoplastia penetrante en ojos áfacos, secundario a colapso mecánico del ángulo⁹. En el postoperatorio tardío los principales factores de riesgo para la elevación de la PIO son: QPP en ojos áfacos, QPP combinada con extracción de catarata, glaucoma secundario al uso de esteroides, rechazo del injerto con glaucoma, glaucoma de células fantasma y el glaucoma maligno^{4,5}.

El glaucoma y la presión intraocular elevada son unas de las más importantes causas de ceguera irreversible después de una queratoplastia parcial penetrante. La prevalencia de glaucoma y de hipertensión intraocular varía dependiendo de la literatura la cual va desde 10 a 53%; esta variación es atribuida principalmente en parte a la diferencia de los diagnósticos preoperatorios. Se ha visto una prevalencia mayor de glaucoma e hipertensión en aquellos pacientes con afaquia o pseudofaquia, disgenesias mesodérmicas, trauma, queratitis por herpes simple, perforación corneal previa que en aquellos con queratocono, distrofia estromal o distrofia endotelial.¹⁰

El diagnóstico de glaucoma en QPP se realiza con la medición de la PIO en el postoperatorio temprano y tardío, cambios en el disco óptico y la progresión de cambios en el campo visual¹¹. La adecuada toma de PIO en pacientes con QPP suele ser difícil debido a la irregularidad de la superficie corneal. Las variaciones en el espesor corneal cambian la histéresis de la córnea al sufrir indentación o aplanación en algún punto dado.¹² Esto puede afectar la exactitud de la toma de PIO. Una córnea delgada puede requerir menos fuerza para aplanarla y por lo tanto se subestimarán la PIO, mientras que una córnea gruesa necesitará más fuerza dándonos una medición alta en la lectura de la PIO⁵. El grosor corneal central es una medida relevante clínicamente para evaluar la queratoplastia parcial penetrante, ya que existe una estrecha relación entre hidratación corneal y grosor corneal. La paquimetría ultrasónica da medidas reproducibles para el grosor corneal con solo 1% de margen de error, haciendo de este el mejor método de medición.

Las córneas de los pacientes operados de QPP sufren edema y por lo tanto aumento del espesor corneal por el daño que existe en la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa del endotelio corneal. La recuperación de la función endotelial ocurre hasta un mes después de la agresión corneal y se puede dividir en tres etapas: en la etapa I (0-3 días) la córnea alcanza su mayor grosor por el edema existente, en la etapa II la permeabilidad endotelial y la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa rápidamente incrementa su funcionalidad (una semana) y la etapa III en la que existe una normalización de la morfología y funcionalidad celular (un mes). Cabe mencionar que la recuperación corneal en todas sus capas puede ser tan prolongada como hasta seis meses a un año después de la intervención quirúrgica¹².

La Asociación Mexicana de Glaucoma utiliza la fórmula corregida de PIO basados en los estudios realizados en el año 2004 por Shih et al¹² y Brandt¹³ tomando en cuenta el espesor central de la córnea (ECC) medida por paquimetría ultrasónica.

El uso profiláctico de antibióticos y antiinflamatorios después de procedimientos invasivos del globo ocular constituye una medida terapéutica aceptada y ampliamente utilizada en la práctica oftalmológica, conforme a lo documentado en la literatura internacional. Así mismo el uso de medicamentos hipotensores oculares adecuados forma parte del tratamiento postquirúrgico de un paciente sometido a QPP. La necesidad de tener que aplicar más de un fármaco aumenta la

exposición del ojo a conservadores, lo cual puede ocasionar daño en la superficie ocular. La terapia hipotensora múltiple dificulta la continuidad del tratamiento, incrementa los costos y expone al paciente a efectos colaterales innecesarios ¹⁴. En este sentido la industria farmacéutica ha desarrollado combinaciones fijas cuyo objetivo es disminuir la toxicidad, simplificar los horarios de dosificación y aumentar el consentimiento y comodidad del paciente, derivado en un apego superior y consecuentemente en una mayor eficacia.

Las características que deben tener las terapias para el glaucoma son: presentar un efecto hipotensor mayor de 20-25%, buena tolerancia, taquifilaxia tardía o ausente y un número reducido de aplicaciones (máximo dos) ¹⁵. El tratamiento médico del glaucoma debe mantenerse tan sencillo como sea posible; sin embargo, la adición de un nuevo medicamento está indicada cuando se desea llegar a la PIO ideal, ya que el objetivo de la terapia médica en glaucoma es disminuir la presión intraocular a un nivel donde se detenga o disminuya la progresión del daño glaucomatoso. Aunque la monoterapia es ideal, muchos pacientes necesitan más de un medicamento para lograr dicho objetivo. ¹⁶

El Timolol ha demostrado ser altamente efectivo como terapia de iniciación; sin embargo el 50% de los pacientes requieren de la adición de un medicamento para lograr los niveles de PIO ideal ¹⁷. Por otro lado la Brimonidina es un hipotensor del grupo de los alfa 2 agonistas, que no presenta taquifilaxia y puede ser utilizado en pacientes con patología corneal, ya que no afecta la funcionalidad del endotelio corneal como es el caso de los inhibidores de la enzima anhidrasa carbónica.

La combinación fija de Timolol + Brimonidina fue introducida en el 2005, y ha probado tener un gran efecto al disminuir la PIO, siendo éste mayor que el de sus componentes por separado ^{18,19} así como que reduce considerablemente la hiperemia conjuntival, además de que se ha visto se presentan menos reacciones alérgicas; una posible explicación es que la presencia de timolol con su acción vasoconstrictora controla a los agentes adrenérgicos como lo es la brimonidina, los cuales reducen el volumen de células en la conjuntiva, ampliando así los espacios celulares y permitiendo que posibles alérgenos pasen a través y causen una reacción alérgica ^{19,20}.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el régimen terapéutico más eficaz para el control de la presión intraocular en el post- operatorio de una queratoplastia parcial penetrante?

III. JUSTIFICACION

En nuestro medio el mayor índice de fracasos de un transplante corneal está dado por la presencia de glaucoma o de hipertensión corneal, lo cual trae como consecuencia un rechazo al injerto corneal. Es necesario un control estricto de la presión intraocular con medicamentos eficaces para obtener un éxito en esta cirugía a largo plazo.

IV. HIPOTESIS

La combinación Timolol-Brimonidina resultará más eficaz que la monoterapia con Timolol, para el control de la presión intraocular a 6 meses del postoperatorio de una QPP.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Describir el comportamiento de la presión intraocular en pacientes operados de queratoplastia parcial penetrante, utilizando la fórmula corregida de presión intraocular a las 24 horas, 1 semana, 1 mes y 6 meses del postoperatorio usando las combinaciones fijas de Timolol + Brimonidina con respecto al grupo histórico del 2008 donde los pacientes usaron solo Timolol.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1.- Comparar la variación en la presión intraocular de los pacientes sometidos a Queratoplastia parcial penetrante a las 24 horas, 1 semana, 1 mes y 6 meses post-operatorio en los dos grupos de pacientes tratados con Timolol y Timolol + Brimonidina.

VI. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. Casos consecutivos.

UNIVERSO DE TRABAJO. Pacientes sometidos a Queratoplastia parcial penetrante en la UMAE HE CMNSXXI en el periodo de comprendido entre enero de 2009 a marzo de 2009 y que cumplieron con los criterios de inclusión señalados.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

	Definición conceptual	Definición operativa	Escala
Queratoplastia parcial penetrante	Intercambio de tejido corneal de espesor completo incluida la zona óptica del receptor por el del donante ¹⁵ .	Intercambio de tejido corneal de espesor completo incluida la zona óptica del receptor por el del donante con indicación óptica para mejorar la Agudeza Visual ¹⁵	Cualitativa nominal

VARIABLES DEPENDIENTES

	Definición conceptual	Definición operativa	Escala
Presión intraocular	Es la presión hidrostática dentro del globo ocular regulada por la resistencia del flujo del humor acuoso a través de la malla trabecular. La PIO se mide con dos tipos de tonómetros: de contacto (Schoitz, Goldmann, Perkins) y los de no contacto (tonómetro de aire) ¹⁶	Presión intraocular normal será aquella en la que al aplicar la fórmula corregida según el espesor corneal y utilizando el tonómetro de Goldmann sea menor de 21 mmHg, arriba de esta medición se considerará presión intraocular elevada ¹⁷	Cuantitativa continua

OTRAS VARIABLES:

	Definición conceptual	Definición operativa	Unidades de medida	Escala de medición
Sexo	El determinado por los cromosomas sexuales; la presencia de dos cromosomas X determina el sexo femenino y la de un cromosoma Y y otro X el sexo masculino ¹⁸	1. Masculino 2. Femenino	Masculino Femenino	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento ¹⁹ .	Edad del paciente que se encuentra registrada en el expediente al momento del trasplante	0-99 años	Cuantitativa discreta
Agudeza visual	Expresión clínica referida a la capacidad del ojo de distinguir dos puntos como separados a una distancia determinada. ²⁰	Expresión numérica del sentido de las formas, y corresponde al ángulo subtendido a la retina por el objeto más pequeño que pueda ser percibido. Medida por medio de la Cartilla de Snellen ²⁰ .	Percibe Luz (PL) Percibe movimientos de manos (PMM) Cuenta dedos (CD) Cartilla de Snellen que va en la escala de peor visión a mejor visión: 20/400, 20/200, 20/140, 20/100, 20/80, 20/60, 20/40, 20/20	Cuantitativa discreta
Paquimetría	La medición del espesor de la córnea	Espesor de la córnea que va desde la superficie anterior (epitelio) a	470-570 μ m (espesor corneal normal) córnea delgada	Cuantitativa continua

		la superficie posterior (endotelio) y se mide en Micras	menor de 470µm	
		Espesor corneal normal promedio para este estudio 545µm ¹⁷	edema o engrosamiento corneal mayor de 570 µm	
			espesor corneal promedio 545µm	

VII. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

a. TAMAÑO DE LA MUESTRA

En este estudio actual se seleccionaron 12 pacientes operados de Queratoplastia Parcial Penetrante (QPP), que cumplieron con los criterios de selección, que recibieron en el posoperatorio tratamiento a base de combinación fija Timolol + Brimonidina.

Del grupo del estudio histórico (2008) a comparar se tomaron en cuenta 31 pacientes operados de Queratoplastia Parcial Penetrante, que fueron tratados solo con Timolol.

b. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- 1.- Pacientes mayor es de 18 años
- 2.- Pacientes que se sometieron a queratoplastia parcial penetrante
- 3.- Pacientes con pseudofaquia y candidatos a procedimientos combinados.
- 4.- Pacientes dispuestos a participar de manera voluntaria durante el estudio y completar el tiempo de Seguimiento a 6 meses
- 5.- Pacientes sin antecedentes de cirugías en el último mes
- 6.- Pacientes que no han utilizado antibiótico o antiinflamatorio tópicos por lo menos una semana previa al inicio del estudio
- 7.- Pacientes sin perforación corneal
- 8.- Pacientes con ausencia de enfermedades psiquiátricas
- 9.- Pacientes con ausencia de padecimientos que impidan la correcta aplicación del medicamento

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1.- Pacientes que presentan hipertensión ocular en la toma de su presión intraocular basal corregida pre quirúrgica.
- 2.- Pacientes que presentan patología infecciosa activa y se encuentren utilizando medicamentos tópicos
- 3.- Pacientes con hipersensibilidad o intolerancia a cualquiera de los componentes de los medicamentos utilizados en el estudio
- 4.- Pacientes con alguna enfermedad o alteración clínica no identificada hasta el momento del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Pacientes que no acuden a seguimiento
- 2.- Pacientes con falta de apego al tratamiento
- 3.- Pacientes que se no aceptaron la realización de pruebas como toma de presión intraocular o paquimetría.

VIII. PROCEDIMIENTOS

1. Se estudió de forma prospectiva a pacientes quienes cumplieron con los criterios de selección conforme a la lista de espera para trasplante corneal del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) y acorde al Comité Interno de Trasplante de la Unidad Médica de Alta Especialidad del CMN SXXI.

2. Se les realizó historia clínica y exploración oftalmológica completa (agudeza visual, presión intraocular corregida, paquimetría). Firma de hoja quirúrgica y de consentimiento informado (Médico adscrito al servicio córnea y médico residente).

3. Bajo anestesia general se realizó la queratoplastia parcial penetrante por médico cirujano oftalmólogo adscrito al servicio de córnea.

4. La medicación tópica oftalmológica fue la siguiente:

Combinación fija de Timolol + Brimonidina una gota cada 12 horas + cloruro de sodio solución oftálmica una gota cada tres horas + acetazolamida tabletas 250mg una tableta cada 12 horas vía oral por 5 días + Antibiótico y esteroide dosis reducción.

5. Se midieron las siguientes variables un día antes de la cirugía:

Presión intraocular con el tonómetro Goldmann, la agudeza visual por medio de la cartilla de Snellen. Con efectos de anestesia tópica con tetracaína se midió el espesor corneal central utilizando el paquímetro ultrasónico marca Allegran Humphrey 850. Las mediciones de las variables anteriores se repitieron a las 24 horas, una semana, un mes y 6 meses del post-operatorio.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron cuadros y gráficas de barras, histogramas para las variables del estudio según corresponda. Las variables cualitativas se resumen con porcentajes, y las cuantitativas con media y desviación estándar.

X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se apega a la Ley General de Salud de la República Mexicana en materia de investigación, a la Declaración de Helsinki conservando la seguridad y buscando todo beneficio para los pacientes. No violándose ninguno de los principios éticos de la investigación en seres humanos, los datos obtenidos se manejarán de manera confidencial.

Se solicitó consentimiento bajo información para la realización del trasplante corneal. Se solicitó consentimiento verbal para la medición de las variables del estudio como la cuantificación de la agudeza visual, presión intraocular y paquimetría. Además dichos procedimientos se consideran con riesgo menor al mínimo.

XI. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

RECURSOS HUMANOS

Médicos de base adscritos al servicio de córnea, residente de la especialidad de oftalmología (tesista).

RECURSOS MATERIALES

- ✓ Libreta de registro, lápiz, papel, equipo de cómputo, programa Word y Excel
- ✓ Tonómetro de Goldmann
- ✓ Paquímetro ultrasónico marca Allegran Humphrey 850.
- ✓ Hoja de recolección de datos (Excel)
- ✓ Tetracaína solución oftálmica
- ✓ Fluoresceína oftálmica
- ✓ Tropicamida solución oftálmica
- ✓ Ciprofloxacino solución oftálmica
- ✓ Timolol 0.5% solución oftálmica
- ✓ Brimonidina solución oftálmica
- ✓ Cloruro de sodio solución oftálmica
- ✓ Hipromelosa 0.5% solución oftálmica
- ✓ Acetazolamida tabletas 250mg

RECURSOS FINANCIEROS

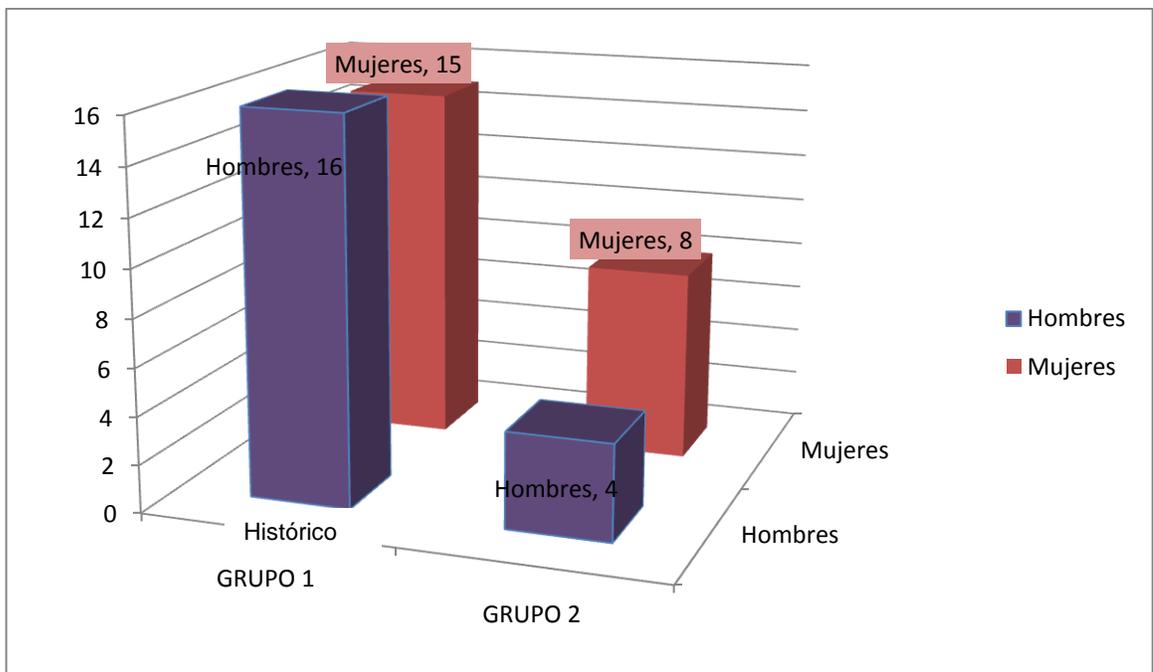
No se requirió de un financiamiento especial.

XIII. RESULTADOS

Demográficos.

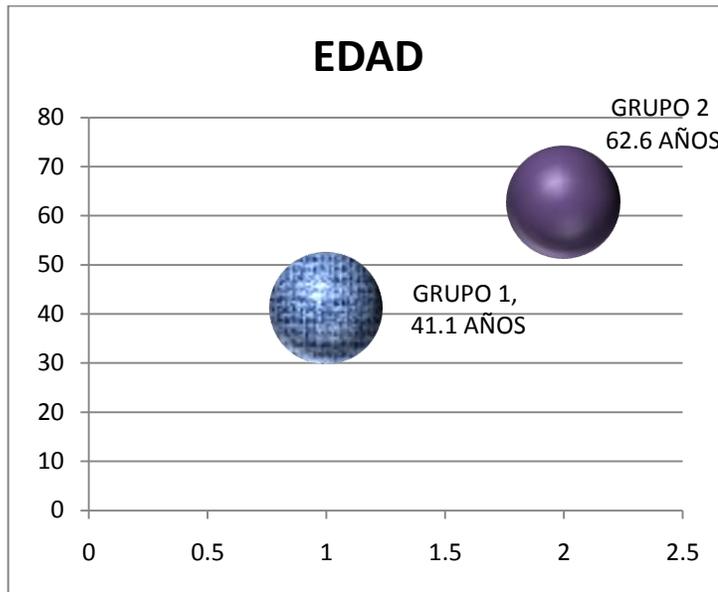
En este estudio se realizó una comparación con los resultados obtenidos en un estudio histórico realizado en esta misma institución en el 2008, en el cual se tomó una muestra de 31 pacientes operados de queratoplastia parcial penetrante, donde los pacientes solo usaron Timolol como medicamento hipotensor en el posquirúrgico; y quienes no tenían factores de riesgo para desarrollar hipertensión ocular o glaucoma.

Pacientes incluidos. (Gráfica 1) Grupo1 histórico: 31 pacientes, Grupo 2 (actual) : 12 pacientes. En el grupo 1 (histórico 2008) se incluyeron pacientes que en postoperatorio usaron Timolol solución oftálmica al 0.5% una gota cada 12 horas. En el grupo 2 se utilizó combinación fija Timolol + Brimonidina una gota cada 12 horas.



Gráfica 1. Distribución de género en los grupos de los sujetos estudiados.

Género y edad. En el grupo 1 se reclutaron 17 hombres (55%), y 14 mujeres (45%), con edad promedio de 41.4 ± 19.6 años. En el grupo 2 se incluyeron 5 hombres (42%), y 7 mujeres (58%) con edad promedio de 62.6 ± 11.6 años. (Gráficas 1 y 2).



Gráfica 2. Edad promedio de los sujetos.

El espesor corneal fue una de las variables medidas en este estudio, su importancia radica en que refleja el estado de hidratación corneal, lo cual puede influir de forma muy importante para la toma exacta de la presión intraocular, como se comentó anteriormente por cada 10 micras que aumente o disminuya el grosor de la cornea se introduce un aumento o disminución de aproximadamente 1.5 mmHg. A continuación se muestra la gráfica comparativa entre las paquimetrías promedio encontradas en ambos grupos. Grupo 1, Preoperatorio: $513.0 \pm 127.4 \mu\text{m}$, 24 hrs: $717.0 \pm 70.1 \mu\text{m}$, Semana 1: $615 \pm 46.5 \mu\text{m}$, primer mes: $555.6 \pm 29.9 \mu\text{m}$ y en el 6to. Mes fue de $547 \mu\text{m}$. En el grupo 2 los resultados fueron: Preoperatorio: $656.8 \pm 87.1 \mu\text{m}$, 24 hrs: $651.5 \pm 94.4 \mu\text{m}$, Semana 1: $647.1 \pm 123.3 \mu\text{m}$, primer mes: de $590.7 \pm 45.3 \mu\text{m}$. y en el 6to. Mes fue de $517 \mu\text{m}$.(Gráfica 3)

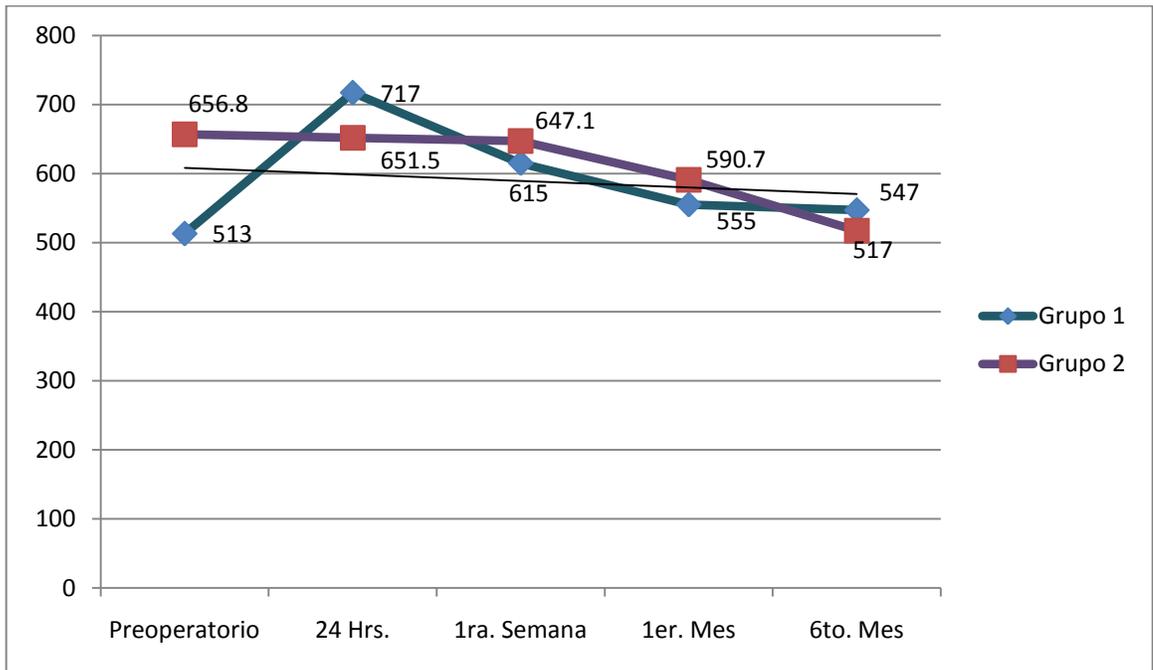
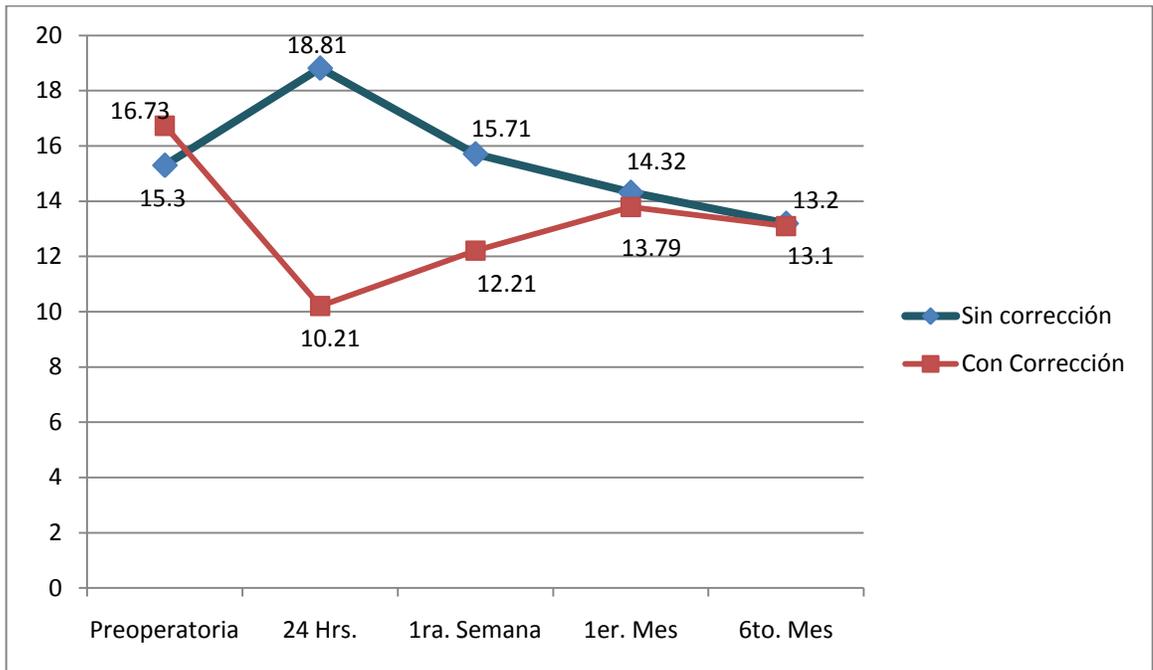


Grafico 3. Espesor Corneal Central del histórico y del presente estudio (en micras)

En el grupo 1, la PIO encontrada se comparó con la PIO corregida utilizando la formula aceptada por la Asociación Mexicana de Glaucoma, que toma en cuenta el grosor central de la cornea donde se realiza la medición. El factor que agrega el espesor corneal es de aproximadamente 1.5 mmHg por cada 10 micras que aumente o disminuya, esto genera una variación en la presión resultante después de aplicar la formula corregida como se aprecia en la gráfica 4 y 5.

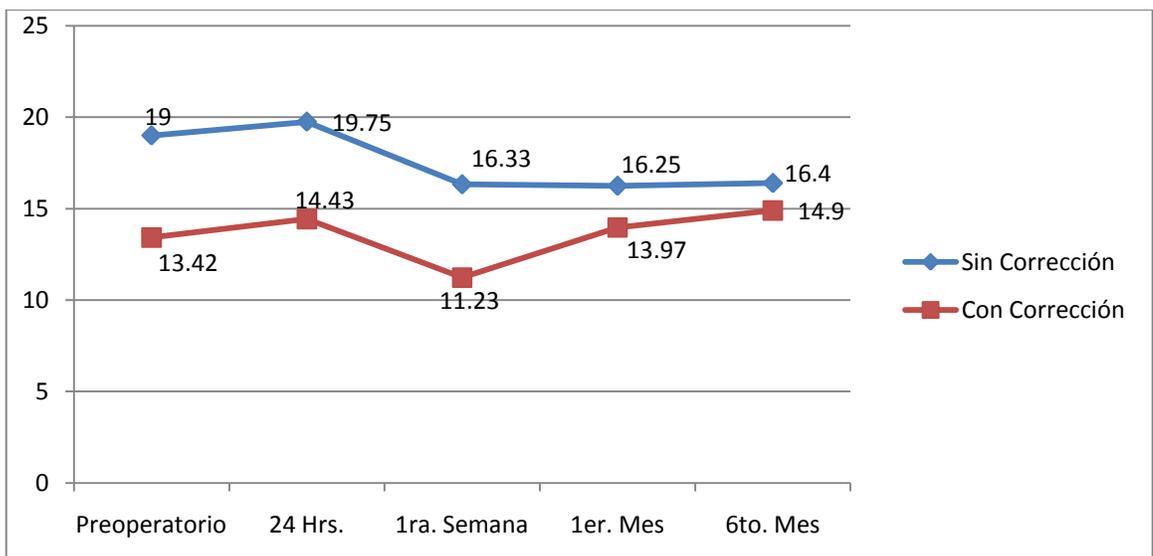
Preoperatorio: Grupo 1 PIO Sin Corrección (SC) 15.13 mmHg \pm 3.88, PIO Corregida (C) 16.73 \pm 4.52 mmHg. **24 hrs:** PIO SC 18.81 mmHg \pm 2.82, PIO C, 10.21 \pm 4.21. **Semana 1:** PIO SC 15.71 mmHg \pm 2.10, PIO C 12.21 mmHg \pm 2.05, **1er. Mes:** PIO SC 14.32 mmHg \pm 1.81, PIO C 13.79 mmHg \pm 2.0, **6to. Mes:** PIO SC: 13.2 mmHg, PIO C: 13.1 mmHg.



Gráfica 4. Grupo 1: Presión Intraocular sin corrección vs Presión Intraocular aplicando corrección (en mmHg).

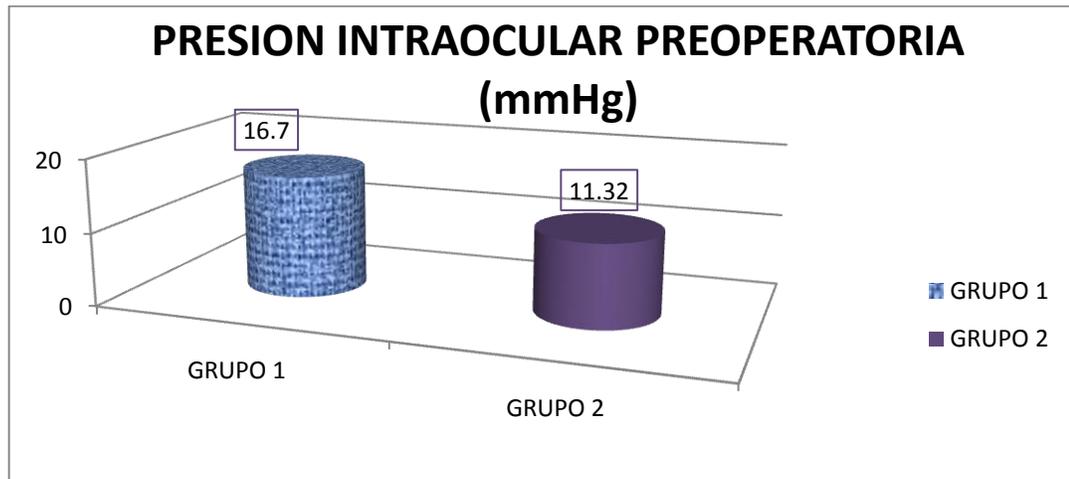
En el grupo 2, la PIO encontrada se comparó con la PIO corregida, en la misma manera que se hizo en el grupo 1.

Preoperatorio: PIO SC 19 mm Hg \pm 4.9, PIO C 13.42 \pm 5.68 mmHg. **24 hrs:** PIO SC 19.75 mmHg \pm 5.4, PIO C, 14.43 \pm 7.42. **Semana 1:** PIO SC 16.33 mmHg \pm 3.96, PIO C 11.23 mmHg \pm 4.88, **1er Mes:** PIO SC 16.25 mmHg \pm 3.98, PIO C 13.97 mmHg \pm 3.03. **6to. Mes:** PIO SC: 16.4 mmHg y PIO C: 14.9 mmHg



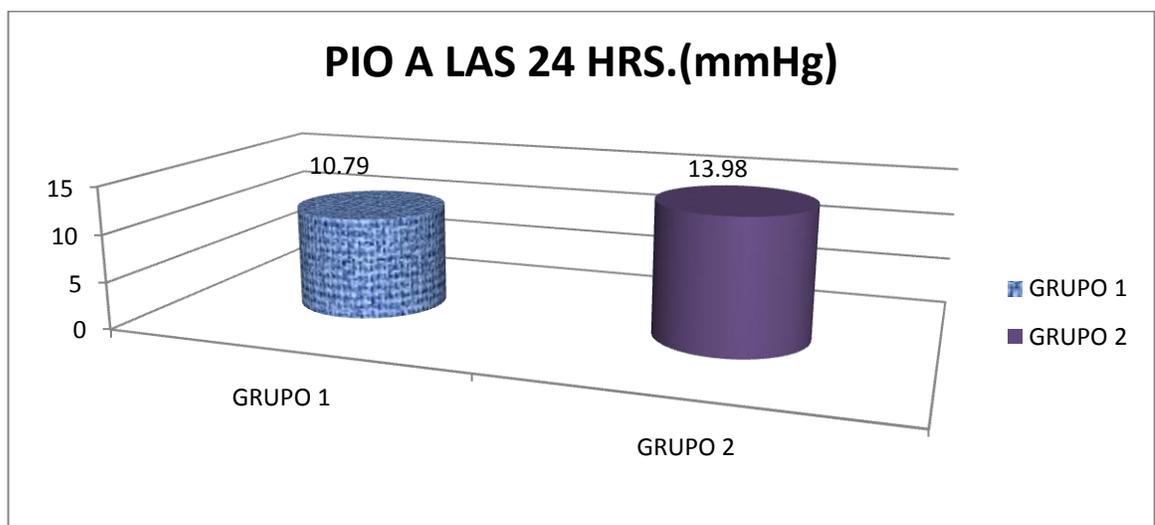
Gráfica 5. Grupo 2. Presión intraocular sin corrección vs Presión Intraocular aplicando corrección (en mmHg)

En las siguientes gráficas se muestra la relación presente entre las PIO tomadas en el grupo 1 y grupo 2 con corrección. La PIO fue analizada en el Preoperatorio, 24 hrs, semana 1, primer mes y sexto mes. El valor de la PIO en la visita del Preoperatorio fue de 16.7mmHg en el grupo 1 (con un rango de 8.1 a 24.35 mmHg), y de 11.32mmHg en el grupo 2 (con un rango de 6.35 a 20.75mmHg), una diferencia de 5.38mmHg.



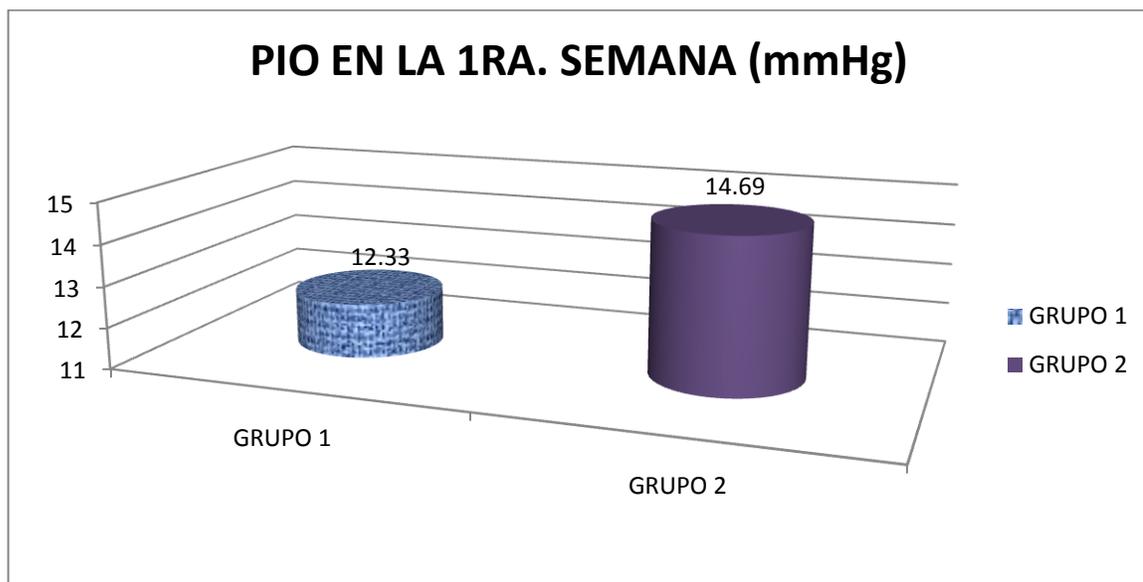
Gráfica 6. Comparación del promedio de presión intraocular (en mmHg) en los grupos 1 y 2 durante el preoperatorio

En la visita de 24 horas en el grupo 1 se encontró una PIO de 10.79 mmHg (rango entre 7.76 a 16.65mmHg), con una disminución en comparación con la PIO preoperatoria de 5.91 mmHg, En el grupo 2 la PIO fue de 13.98 mmHg, con un aumento de 2.66mmHg en comparación con la PIO de preoperatorio. (Gráfica 7)



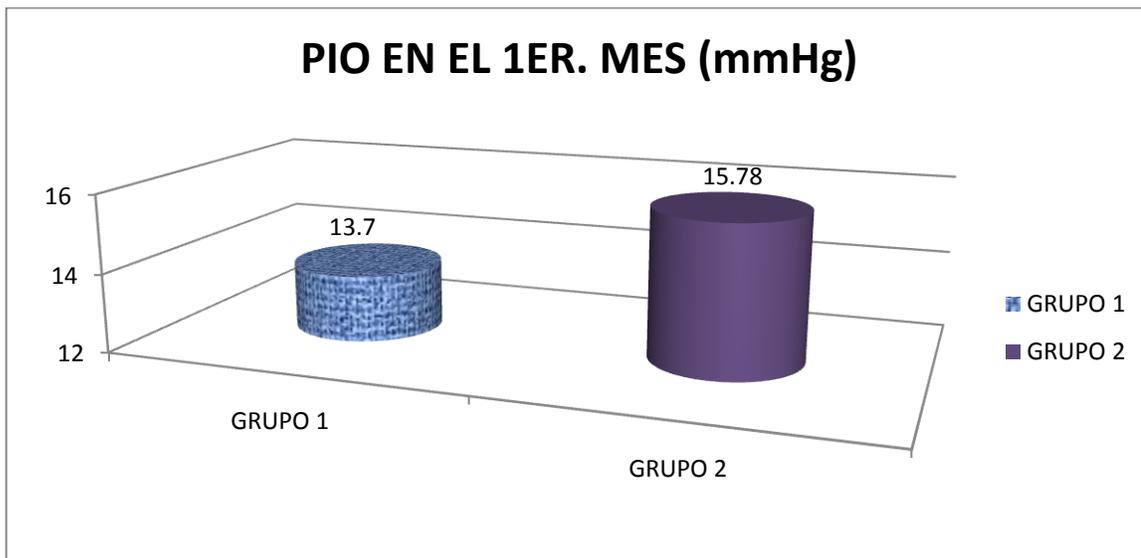
Gráfica 7. Comparación del promedio de presión intraocular en los grupos 1 y 2 a las 24 horas de la QPP.

En la visita de la primera semana, la PIO del grupo 1 fue de 12.33 mmHg (con un rango de 8.25 a 17.5 mmHg) observándose un aumento de 1.53mmHg con respecto a la medición a las 24 horas. En la visita de la primera semana, la PIO del grupo 2 fue de 14.69 mmHg (con un rango entre 6.25 a 31.65mmHg), observándose un aumento de 0.71 mmHg en relación a la visita de 24 hrs. (Gráfica 8)



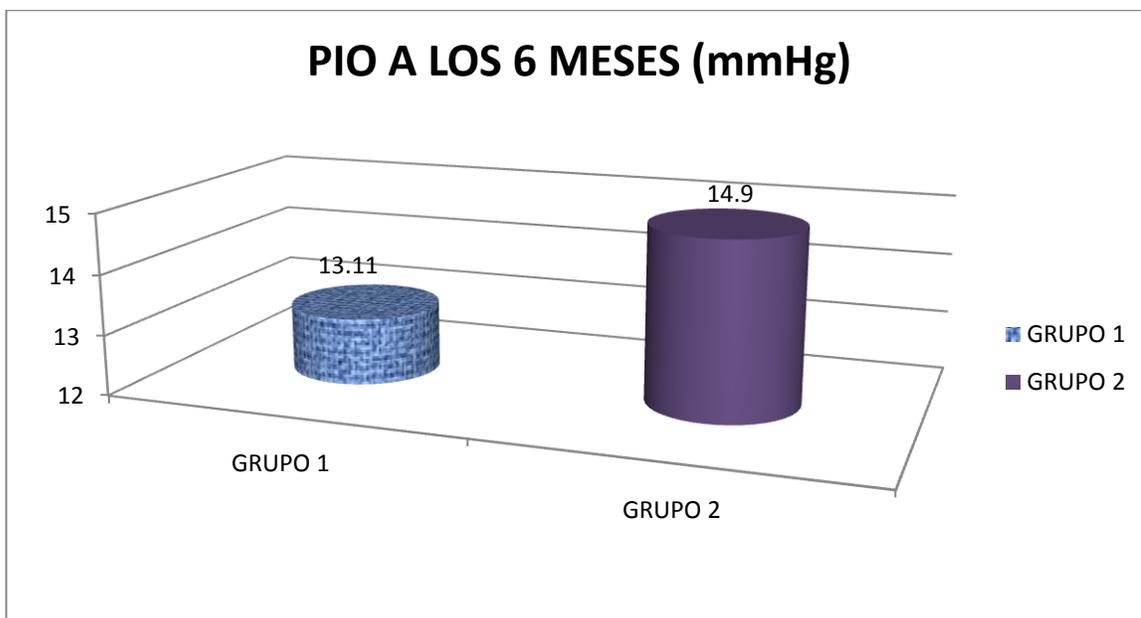
Gráfica 8. Comparación del promedio de presión intraocular en los grupos 1 y 2 en la primera semana.

En la visita del primer mes, la PIO del grupo 1 fue en promedio de 13.7 mmHg (con un rango entre 10.25 a 17.6 mmHg) encontrándose un aumento de 1.37mmHg en relación a la visita de la primera semana. En la visita del primer mes, la PIO del grupo 2 fue en promedio de 15.78 mmHg (con un rango entre 11.65 a 25.6 mmHg), encontrándose de igual forma un aumento de 1.8 mmHg en relación a la visita de la primera semana. (Gráfica 9)



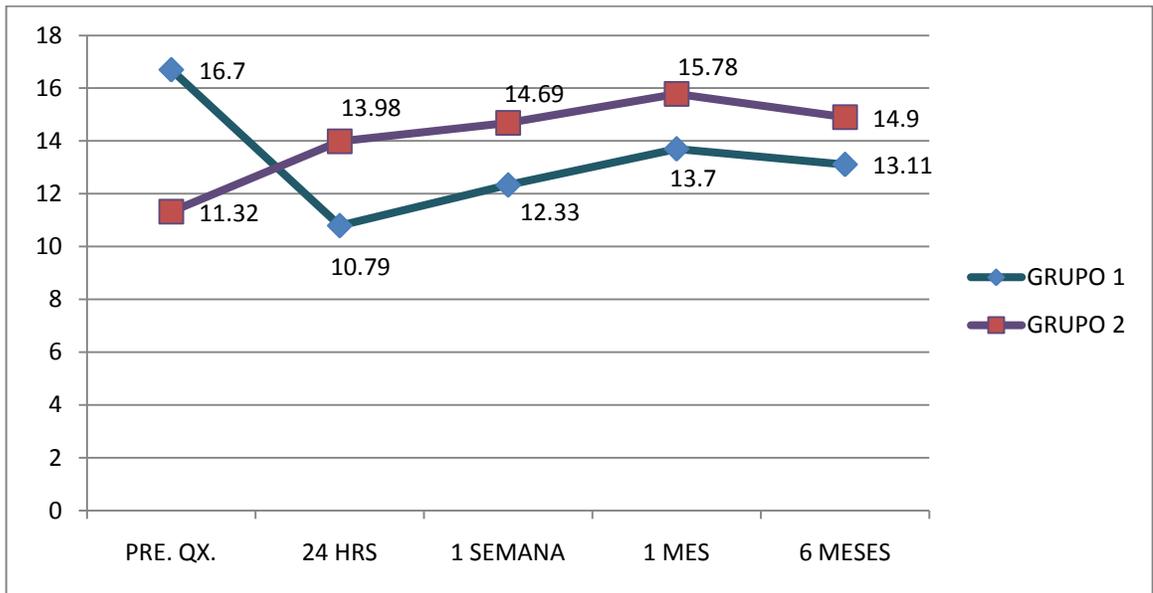
Gráfica 9. Comparación del promedio de presión intraocular en los grupos 1 y 2 en el primer mes.

En la última visita a los 6 meses la PIO del grupo 1 fue en promedio de 13.11 mmHg (con un rango entre 11.35 a 15.35 mmHg) encontrándose una disminución de 0.59 mmHg en relación a la visita del primer mes. En la última visita a los 6 meses, la PIO del grupo 2 fue en promedio de 14.9 mmHg (con un rango entre 12.1 a 18.4 mmHg), encontrándose de igual forma una disminución de 1.7 mmHg en relación a la visita del primer mes. (Gráfica 10)



Gráfica 10. Comparación del promedio de presión intraocular en los grupos 1 y 2 a los 6 meses.

En la siguiente gráfica se representa el comportamiento de las presiones intraoculares en los dos grupos a lo largo del estudio, en el preoperatorio y durante sus 4 visitas siguientes a la queratoplastia penetrante, ambos grupos mostraron una tendencia al aumento de la presión intraocular durante los primeros meses, sin embargo como se observa al final de la gráfica ambos grupos disminuyeron la presión intraocular al finalizar los 6 meses, manteniendo niveles dentro de parámetros normales. (Gráfica 11)



Gráfica 11. Comportamiento de la Presión intraocular en ambos grupos durante los primeros 6 meses.

XIV. DISCUSION

En el presente estudio se realizó una comparación entre los resultados obtenidos en este estudio y en un estudio histórico realizado en el 2008 ²¹ y quienes tuvieron como objetivo principal el demostrar la importancia que existe del grosor corneal para dar un seguimiento adecuado de la presión intraocular en pacientes operados de queratoplastia penetrante, así también demostraron la necesidad de utilizar la fórmula corregida de la PIO para obtener cifras más precisas de presiones intraoculares. En dicho estudio se reclutaron 31 pacientes los cuales fueron tratados en el postoperatorio con Timolol al 0.5% como único agente hipotensor. En el presente estudio se reclutaron 12 pacientes a quienes se les midieron las mismas variables y se les dio un seguimiento igual que el estudio anterior que era de 6 meses; sin embargo estos pacientes fueron tratados con una combinación fija de agentes hipotensores los cuales fueron Timolol al 0.5% y Brimonidina. Cabe mencionar que la muestra de pacientes del grupo 2 no pudo ser igualada al del grupo 1 debido a que la cantidad de queratoplastias parciales penetrantes realizadas en el Hospital de Especialidades, depende directamente de la donación de córneas provenientes de cadáveres; lo cual puede variar ampliamente en diferentes periodos de tiempo. En el grupo 1 se encontró un promedio de edad importantemente más bajo que el promedio de edad encontrado para el grupo 2 (41 años y 62 años respectivamente), lo cual es de importancia para destacar, puesto que a mayor edad se ha visto que el control de la presión intraocular es más difícil. En cuanto a las mediciones del grosor central en ambos grupos se observó una tendencia al aumento en micras del grosor corneal durante las primeras 24 horas, seguido de una disminución progresiva durante los 6 meses posteriores de seguimiento, lo cual también fue de esperarse ya que es en el postoperatorio inmediato (24hrs), cuando la córnea se encuentra más edematizada. Al final del estudio ambos grupos reportaron medidas similares de paquimetría central, siendo un poco menor en el grupo 2.(517 contra 547 micras).

Durante los 6 meses de seguimiento en el estudio histórico y en el presente estudio, se realizaron mediciones de la PIO sin corrección y con corrección con el único fin de establecer la variabilidad que puede tener una PIO sin tomar en cuenta el grosor corneal. En ambos grupos se observó una clara diferencia entre la medida de la PIO tomada solo con tonometría y aquella en la cual se utilizó la fórmula corregida, lo cual nos puede demostrar nuevamente la importancia de utilizar dicha fórmula para tener medidas más exactas de presión intraocular.

Al realizar la comparación de la presión intraocular corregida en ambos grupos, durante el preoperatorio se pudo constatar que el promedio de PIO corregida en los pacientes del grupo 2 (11.32mmHg) era significativamente más baja que el promedio de PIO corregida obtenida en el grupo 1 (16.7mmHg), sin embargo estos datos se invierten a las 24 horas del postoperatorio donde el promedio de PIO corregida en el grupo 1 bajó a 10.79mmHg y el del grupo 2 se elevó a 13.98mmHg. Hasta este momento ninguno de los dos grupos había tenido tratamiento con medicamentos hipotensores.

Durante las siguientes visitas de ambos grupos, se observó una tendencia clara al aumento de la presión intraocular, llegando a cifras un poco más elevadas de presión intraocular en los pacientes del grupo 2, los cuales estaban bajo tratamiento hipotensor combinado (Timolol + Brimonidina). En la visita final a los 6 meses se detectó una disminución de la presión intraocular en ambos grupos, aún así el grupo 2 continuó mostrando presiones un poco más elevadas que el grupo 1 en tratamiento con monoterapia (Timolol 0.5%).

La tendencia de ambos grupos es hacia la recuperación del grosor corneal y por tanto de la PIO corregida ; la cual se equipara con PIO sin corrección.

La tendencia del grupo 2 hacia el control de la PIO es hacia la baja de igual forma que el grupo 1 sin embargo en el grupo 2 tenemos PIO más elevadas debido en primer instancia a la edad, ya que sabemos que la PIO aumenta conforme a la edad de manera normal en toda la población.

A pesar de los factores de riesgo observados en los pacientes del presente estudio la recuperación del grosor del injerto se estabilizó en 4 semanas, lo que demuestra que la combinación fija no altera la recuperación de la funcionalidad de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa del endotelio corneal recién trasplantado.

La relación que existe entre grosor corneal central y la PIO tomada y corregida en pacientes sometidos a QPP se ha documentado en estudios previos de este Hospital, sobre todo a las 24 horas del postoperatorio y con monoterapia a base de Timolol. La combinación fija Timolol + Brimonidina no demostró un mejor control de la PIO, ni un control más sostenido. Sin embargo debemos ampliar la muestra de pacientes en ambos grupos y dar un mayor tiempo de control postquirúrgico, para descartar la presencia o no de taquifilaxia. Este estudio sirve como antecedente para la realización de un ensayo clínico controlado con un adecuado cálculo de muestra, en el cual se pueda comparar a largo plazo ambas terapias hipotensoras (Timolol vs. Timolol + Brimonidina). Actualmente con los resultados obtenidos en este estudio no se podría llegar a una conclusión de cual terapia es la mejor, ya que ambas parecen comportarse de manera muy similar, sin embargo el tamaño de la muestra de ambos grupos aún no es estadísticamente significativa.

XV. CONCLUSIONES

En el presente estudio se pudo reafirmar la importancia que tiene la relación entre grosor corneal con una toma de presión intraocular más exacta; lo cual es sin duda alguna de suma importancia en pacientes operados de QPP.

También se pudo concluir que la combinación fija de Timolol + Brimonidina resultó eficaz para el control de la PIO en pacientes operados de QPP a seis meses de seguimiento; sin embargo no mostró una ventaja significativa sobre el uso de Timolol como monoterapia.

Es necesario ampliar la muestra de ambos grupos y dar mayor seguimiento a los pacientes para documentar comparativamente la utilidad de la combinación fija Timol-Brimonidina contra Timolol solo; en pacientes sometidos a QPP con factores de riesgo a desarrollar hipertensión ocular y/o glaucoma posquirúrgico.

XVI. ANEXOS.

FORMULA CORREGIDA PARA TOMA DE PRESIÓN INTRAOCULAR.

$$\text{PIO CORREGIDA} = \text{PIO TOMADA} - \left[\frac{\quad}{50} \right] \times 2.5$$

PIO CORREGIDA: El resultado de la aplicación de la fórmula

PIO MEDIDA: La presión intraocular registrada con el tonómetro de Goldmann

ECC: Espesor corneal central correspondiente a la medida registrada por el paquímetro ultrasónico en los 3mm centrales de la córnea.

545: Promedio en micras de los 3mm centrales de la córnea

50: constante

2.5: constante

Número del paciente: □ □ □	Iniciales del paciente: □ □ □	Iniciales del investigador: □ □ □	Fecha de la visita: □ □ □ □ □ □ d d m m a a	FRC 2 Consentimiento de informado
-------------------------------	----------------------------------	--------------------------------------	---	--------------------------------------

1.- Consentimiento de informado

Yo: _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado y estoy de acuerdo en participar en el Estudio: *Variabilidad de la presión intraocular en pacientes operados de queratoplastía parcial penetrante usando fórmula corregida de presión intraocular*

Me han informado que debo de asistir a 6 visitas de control necesarias para concluir el estudio. Recibiré tratamiento durante el tiempo indicado previo acuerdo con el médico tratante.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo, estando enterado(a) de los riesgos y beneficios propios del medicamento y los procedimientos terapéuticos que se me van a realizar.

Los riesgos descritos en la bibliografía corresponden a hipersensibilidad a los componentes de Brimonidina, Timolol, Gatifloxacina y Prednisolona. Las pruebas incluidas en el estudio: exploración oftalmológica y exploración de superficie ocular no reportan riesgo que ponga en peligro la vida del paciente o la función de la estructura anatómica estudiada. Estos riesgos se minimizan con los cuidados higiénicos indicados por el investigador. Los beneficios son que no se requerirán pagos por el medicamento entregado ni por los estudios realizados.

He hablado con el investigador que me ha incluido en este protocolo y comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio en las siguientes situaciones: Cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Nombre y Firma del voluntario

Fecha

Nombre y Firma Testigo 1 Fecha

Nombre y Firma Testigo 2 Fecha

Le he explicado este estudio al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que él comprende la información descrita en este documento y accede a participar en forma voluntaria

Nombre del investigador

Firma del investigador

Número del paciente: □ □ □	Iniciales del paciente: □ □ □	Iniciales del investigador: □ □ □	Fecha de la visita: □ □ □ □ □ □ d d m m a a	FRC 1 Formato de elegibilidad
I.- Criterios de inclusión				
1. ¿El paciente se someterá a Queratoplastía Parcial Penetrante?	SI	NO		
2. ¿Es mayor de 18 años?	SI	NO		
3. ¿Está dispuesto a participar de manera voluntaria durante el estudio y completar el tiempo de estudio de 2 meses?	SI	NO		
4. ¿Sin hipertensión ocular en su toma de PIO basal corregida prequirúrgica?	SI	NO		
5. ¿Sin antecedentes de cirugías oculares previas en el último mes?	SI	NO		
6. ¿Sin uso de antibiótico o antiinflamatorio local por lo menos una semana previa al inicio del presente estudio?	SI	NO		
7. ¿Sin patología infecciosa activa, sin uso de medicamentos previos?	SI	NO		
8. ¿Sin perforación corneal?	SI	NO		
9. ¿Con ausencia de enfermedades psiquiátricas?	SI	NO		
10. ¿Con ausencia de padecimientos que impidan la correcta aplicación del medicamento?	SI	NO		
II. Criterios de exclusión				
1. ¿Se tiene sospecha de hipersensibilidad o intolerancia a cualquiera de los componentes de las fórmulas?	SI	NO		
2. ¿Se tiene sospecha de infecciones virales, micóticas o bacterianas?	SI	NO		
3. ¿Presenta cualquier alteración clínica o enfermedad no identificada hasta el inicio del estudio?	SI	NO		
4. ¿Presenta uso adicional de medicamentos no prescritos por el presente estudio?	SI	NO		

1.- Consentimiento de informado

Número del paciente: [][][]	Iniciales del paciente: [][][]	Iniciales del investigador: [][][]	Fecha de la visita: D d m m a a	FRC 3 Historia clínica y oftalmológica Hoja (1/2)
El paciente ha firmado el consentimiento de informado? Si [] No []				Fecha de la firma consentimiento: d d m m a a

2.- Datos personales y demográficos

Fecha de nacimiento: d d m m a a	Género: Masculino [] Femenino []
----------------------------------	---------------------------------------

3.- Antecedentes sistémicos

Alergias Si [] No []	Tx:	Fecha de inicio, Tx: d d m m a a	Fecha de término, Tx: d d m m a a
Asma Si [] No []	Tx:	d d m m a a	d d m m a a
Trastornos Neurológicos Si [] No []	Tx:	d d m m a a	d d m m a a
Cirugías Si [] No []	Más reciente:	d d m m a a	
Diabetes Si [] No []	Tx:	d d m m a a	d d m m a a
Hipertensión Si [] No []	Tx:	d d m m a a	d d m m a a
Otros Si [] No []	Tx:	d d m m a a	d d m m a a

Nota importante: si el paciente es alérgico a algún componente de las fórmulas (Brimonidina, Timolol, Gatifloxacina y Prednisolona), no podrá participar en el estudio.

4.- Antecedentes oftalmológicos

a) Hiperemia Si [] No []	Observaciones:
b) Descarga conjuntival Si [] No []	Observaciones:
c) Eritema Si [] No []	Observaciones:
d) Edema Si [] No []	Observaciones:
e) Uveítis Si [] No []	Observaciones:
f) Traumatismo ocular Si [] No []	Observaciones:

1.- Agudeza visual sin corrección

Número del paciente: [][][]	Iniciales del paciente: [][][]	Iniciales del investigador: [][][]	Fecha de la visita: [][][][][][] d d m m a a	FRC 4 Exploración oftalmológica
OD 20/ [][][]	OS 20/ [][][]	AO 20/ [][][]		

2.- Toma de PIO normal y corregida

Normal				Corregida	
PIO medida		Espesor corneal		PIO corregida= PIO medida-((ECC-545)/50))*2.5 mmHg	
OD	OS	OD	OS	OD	OS
[][]	[][]	[][]	[][]	[][]	[][]

Número del paciente: [][][]	Iniciales del paciente: [][][]	Iniciales del investigador: [][][]	Fecha de la visita: [][][][][][] d d m m a a	FRC9 Término del estudio
-----------------------------------	--------------------------------------	--	--	-----------------------------

I. Término del estudio

Seleccione alguna de las cuatro opciones siguientes:

1.- El paciente terminó el estudio satisfactoriamente?	
2.- El paciente retiró el consentimiento de informado por eventos adversos?	
3.- El paciente retiró el consentimiento de informado por alguna otra razón?	
4.- El paciente ya no regresó a las visitas?	

En caso de contestar afirmativamente a las preguntas 2, 3 ó 4, explicar porqué?

Fecha de última visita [][][][][][]
d d m m a a

Firma del paciente _____	Firma del investigador responsable _____
-----------------------------	---

XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Legeais JM, Labetoulle M, Renard G, Gaillot D, Pouliquen Y. Indications for penetrating keratoplasty, A retrospective study of 2,962 cases over 11 years. *J Fr Ophthalmol*. 2002;16(10):516-22.
- 2.- Guzmán Jiménez LK, Beauregard Escobar AM, Ballesteros de la Torre F. Frecuencia de las patologías relacionadas con rechazo a trasplante de córnea en pacientes con queratoplastia penetrante. *Rev Mex Oftalmol*; Noviembre-Diciembre 2006; 80(6):325-329.
- 3.- Pena R, Redel S, PAYAHUELA D. Trasplante de Córnea: Perfil Epidemiológico y Resultados en 9 años de experiencia. *CIMEL*, 2005, vol.10, no.2, p.14-21.
- 4.- Preciado-Hernández F. Historia de los trasplantes, el trasplante de córnea. *Rev el Donante*. 2006.
- 5.- Rodrigues AM, Sato EH. Knowledge and attitude of the general population regarding corneal transplantation. *Arq. Bras. Oftalmol*. v.65 n.6 São Paulo nov./dic. 2002.
- 6.- Legeais JM, Parc C, d'Hermies F, Pouliquen Y, Renard G. Nineteen years of penetrating keratoplasty in the Hotel-Dieu Hospital in Paris. *Cornea* 2001;20 (6):603-606.
- 7.- Kanski JJ. *Oftalmología clínica*. España: Elsevier; 2004 p148.
- 8.- Fonolla Gil M, Baamonde Araiza MB, Villacampa Castro T, González Castaño T, González Castaño C, Sánchez Aparicio JA. Resultados y complicaciones de las queratoplastias penetrantes. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;74:513-8.
- 9.- Trasplante corneal pediátrico. Dr. Filiberto García Félix, Dra. Delmy Irene Calderón Burruel, Dr. José Alberto Tlacuilo Parra. *Rev Mex Oftalmol*; Enero-Febrero 2008; 82(1):24-27.
- 10.- López-Plandolit S, Etxebarria J, Acera A, Castiella G, Durán JA. Protected Penetrating Keratoplasty: Surgical technique and endotelial response. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008; 83: 231-236.
- 11.- Thomas R, Korah S, Muliylil J. The role of central corneal thickness in the diagnosis of glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48:107-11.
- 12.- Ramesh SA. Glaucoma and penetrating keratoplasty. *Emedicine from WebMD* 2006. disponible en: <http://www.emedicine.com/oph/topic760.htm>
- 13.- Thomas R, Korah S, Muliylil J. The role of central corneal thickness in the diagnosis of glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48:107-111.
- 14.- Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000; 44:367-408.
- 15.- The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 429-440.
- 16.- Centofanti M, Manni G, Gregori D, et al. Comparative acute effects of brimonidine 0.2% combined with beta-blockers in glaucoma. *Graefe's Arch clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 302-305.

- 17.- Sherwood MB, Craven ER, Chou C, et al. Twice-daily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1230-1238.
- 18.-. García Sánchez J, Rouland JF, Spiegel D, Pajic B, Cunliffe I, Traverso C, Landry J. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with the unfixed combination of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure. A six month, evaluator masked, multicentre study in Europe. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 877-883 (A).
- 19.- Amarís, P., Aristizábal, J.J., Belalcázar, S., Delgado, M. F., Gómez Goyeneche, F., Lozano, E., Mendoza, A., Parra, J.C., Quintero, A., Rodríguez, J. Evaluación clínica de la eficacia y tolerabilidad de la combinación fija timolol 0,5% y brimonidina 0,2% en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto. *Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología* 2008; 41(1):490-496.
- 20.- Sedeño Cruz I, Alemañy González J, Camacho Rúaigip F, García González F. Estudio de la Eficacia Clínica de la Brimonidina vs Timolol en el Tratamiento del Glaucoma Primario de ángulo abierto. *Rev Cubana Oftalmol* 2002;15(1):35-39.
- 21.-Carrasco Quiroz Arturo, Hernandez A. y Verdiguél K. Uso y aplicaciones de la fórmula corregida de la presión intraocular en pacientes operados de queratoplastia parcial penetrante. HE. CMN Siglo XXI. Trabajo de Tesis. División de Oftalmología. Año 2008.