



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
C.M.N. SIGLO XXI**

ESTUDIO PROSPECTIVO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA CON VERTEPORFIRINA (VYSUDINE) EN LA NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL EN PACIENTES CANDIDATOS A QUERATOPLASTÍA PENETRANTE DE ALTO RIESGO EN U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
OFTALMOLOGÍA

QUE PRESENTA

DRA. REBECA DEVEREUX GARCÍA

ASESORES:

DRA. KARLA VERDIGUEL SOTELO
DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ

MÉXICO, D.F.
2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ESTUDIO PROSPECTIVO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA CON VERTEPORFIRINA (VYSUDINE) EN LA NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL EN PACIENTES CANDIDATOS A QUERATOPLASTÍA PENETRANTE DE ALTO RIESGO EN U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

AUTOR: DRA. REBECA DEVEREUX GARCÍA

ASESORES: DRA. KARLA VERDIGUEL SOTELO

DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ

No. DE REGISTRO: **R-2009-3601-121**

DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ
JEFA DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
KARLA VERDIGUEL SOTELO
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“Tous les etres sains avaient plus ou moins souhaité la mort de ceux qu’ils aimaient.”

“L'étranger”, 1942

Albert Camus

ÍNDICE

RESUMEN-----	1
HOJA DE DATOS-----	3
ANTECEDENTES-----	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	6
HIPÓTESIS-----	7
JUSTIFICACIÓN-----	7
OBJETIVO-----	7
MATERIAL Y MÉTODOS-----	8
A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN-----	8
B) CRITERIOR DE NO INCLUSIÓN-----	9
C) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN-----	9
D) PROCEDIMIENTO-----	9
E) ANÁLISIS ESTADÍSTICO-----	10
F) CONSIDERACIONES ÉTICAS-----	10
G) RECURSOS-----	11
RESULTADOS-----	11
DISCUSIÓN-----	12
CONCLUSIONES-----	13
REFERENCIAS-----	14
ANEXOS-----	16
TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS-----	26

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la involución vascular de la longitud de los neovasos corneales seguido de la aplicación de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfirina.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo longitudinal, serie de casos a 50 ojos de 49 pacientes candidatos a Queratoplastía parcial penetrante (QPP) también llamado trasplante corneal (TC) de alto riesgo con neovascularización corneal (NC) de dos o más cuadrantes y fueron tratados con TFD intravenosa. El seguimiento fue realizado con controles fotográficos de segmento anterior evaluando efectos adversos y la evolución de la NC.

Resultados: La involución de la NC se inicio a cuantificar a la semana de la aplicación de la TFD. La longitud de la NC antes y después de la TFD fue 4.39 ± 2.24 vs 3.71 ± 2.48 ($p < 0.0001$) respectivamente. Esta involución se mantuvo, en promedio, dos meses. Un ojo (2%) presentó modificación de la queratometría (astigmatismo queratométrico). Del total 45 (90%) de los pacientes que presentaron reducción en la NC presentaron revascularización a los seis meses de aplicación.

Conclusiones: La TFD con verteporfirina resulta efectiva y segura con disminución en longitud de la NC, sin efectos adversos locales y sistémicos de importancia. Sin embargo se sugiere programar la cirugía a los dos meses de aplicación aproximadamente, ya que puede presentarse una revascularización.

PALABRAS CLAVE: Trasplante de cornea, terapia fotodinámica, verteporfirina, neovascularización corneal, fototrombosis.

SUMMARY

Purpose: to investigate the effects of photodynamic therapy (PDT) with Verteporfin applied in patients with corneal neovascularization in a case series.

Materials and methods: 50 eyes of 49 patients that were candidates to penetrating keratoplasty with corneal neovascularization of two or more quadrants were treated with intravenous PDT. The follow-up was made through photographic control of anterior segment and registering inflammation data, vascularization length and visual acuity in a year period.

Results: we achieved the application to 50 eyes of patients who filled the inclusion criteria. The vascular thrombosis was successful and was obtained almost immediately after the treatment. In one (2%) of the cases the corneal keratometry was modified changing the visual capacity. 90% of the patients who showed clinical improvement, presented corneal revascularization during the six month follow-up.

Conclusion: the PDT with Verteporfin is effective and safe to be indicated in patients with corneal neovascularization, however the surgical treatment must be opportune though the results are not permanent and revascularization is possible.

KEY WORDS: Corneal transplantation, photodynamic therapy, verteporfin, corneal neovascularization, phototrombosis.

DATOS DEL ALUMNO	
Devereux	
García	
Rebeca	
56 72 75 17	
Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Campus Ciudad Universitaria.	
Medicina	
No. Cuenta 40105104-5	
DATOS DEL ASESOR (ES)	
Verdiguél	
Sotelo	
Karla	
Hernández	
López	
Adriana	
DATOS DE LA TESIS	
<p>Estudio prospectivo para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia fotodinámica con verteporfirina (Vysudine) en la neovascularización corneal en pacientes candidatos a queratoplastía penetrante de alto riesgo en U.M.A.E. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional SigloXXI.</p> <p>Seguimiento a un año.</p> <p>No.de páginas: 34</p> <p>2011</p>	

ANTECEDENTES

La queratoplastia penetrante (QPP) se ha convertido en el trasplante de tejido sólido más comúnmente realizado en México y el mundo con una tasa de éxito tan alta como el 90% para trasplantes primarios sin factores de riesgo en córneas sin vascularización ^{(1) (2) (3)}.

La neovascularización corneal (NC) es una alteración que compromete la visión y se asocia a enfermedades inflamatorias o infecciosas de la superficie ocular ⁽⁴⁾. Se ha demostrado en la investigación de la angiogénesis en el cáncer, que en la córnea existe un equilibrio entre los factores angiogénicos (como el factor de crecimiento fibroblástico y el factor del crecimiento del endotelio vascular) y las moléculas angioestáticas (como la angiostatina, la endostatina o el factor derivado del epitelio pigmentario) ⁽⁵⁾. Muchas enfermedades inflamatorias, infecciosas o degenerativas y los traumatismos se asocian a NC, inclinando la balanza hacia la angiogénesis ⁽⁶⁾. La patogenia de la NC puede ser influenciada por metaloproteinasas de la matriz u otras enzimas proteolíticas. Hay varios tratamientos nuevos que han sido eficaces para el tratamiento de la NC en modelos animales para inhibirla y restablecer el equilibrio entre angiogénesis y angioestasis. Entre estos tratamientos se encuentran los esteroides angiostáticos, los antiinflamatorios no esteroideos, la fotocoagulación con laser y la terapia fotodinámica (TFD) ^{(5) (6)}.

El estudio colaborativo de trasplante corneal (TC) define como queratoplastia de alto riesgo ante la vascularización profunda en 2 o más cuadrantes y en estos casos la tasa de éxito puede disminuir hasta el 30% siendo esta más baja que la encontrada en otros trasplantes como el renal, hepático o cardíaco ⁽⁷⁾. Por lo que el uso de tratamientos como la TFD juega un papel importante para mejorar el pronóstico en un TC.

La verteporfirina es un derivado porfirínico, utilizado como agente fotosensibilizante en la TDF, su utilización ha sido autorizada por la FDA (abril 2000) para el tratamiento selectivo de la neovascularización coroidea asociada con la degeneración macular ⁽⁶⁾. El mecanismo de acción consiste en ocasionar un daño local al endotelio neovascular y produciendo la oclusión de los vasos. La verteporfirina es transportada por el torrente sanguíneo por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) ^{(8) (9) (10)}. El complejo LDL-verteporfirina es

captado por las células endotélicas de los vasos sanguíneos anormales, que disponen de un gran número de receptores a las LDL ⁽¹¹⁾. Una vez que la verteporfirina se ha concentrado en las áreas dañadas se excita con la luz de un laser rojo a una longitud de onda de 689nm; hasta este momento la verteporfirina no tiene ningún efecto sobre los tejidos ⁽¹⁰⁾. Una vez activada por la luz de laser, la molécula de verteporfirina inicia la generación de una serie de radicales libres que, mediante reacciones en cadena, lesionan al endotelio. Los radicales libres O² son generados por la transferencia de electrones desde la verteporfirina hasta el oxígeno ^{(10) (13) (14)}.

El pico de absorción de la verteporfirina está en 689nm, de uso endovenoso; es eliminado de la sangre luego de 24 horas de la aplicación y excretado por el sistema hepato-biliar ⁽¹⁵⁾. Se puede detectar en las membranas neovasculares 10 minutos luego de la inyección, y comienza a ser eliminado 15 minutos después, hasta desaparecer de la lesión una hora más tarde ⁽⁵⁾. Se han reportado mínimas reacciones adversas, principalmente relacionadas con la fotosensibilidad, cuando el paciente se expone a la luz solar ⁽¹⁵⁾.

El uso de la verteporfirina como tratamiento de NC ha sido estudiado de manera experimental en conejos, resultando eficaz y segura para las estructuras del segmento anterior adyacentes al sitio de tratamiento; adicionalmente se encuentra experiencia reportada en serie de casos aislados en pacientes con NC en donde se ha observado oclusión de los neovasos, mejoría del edema corneal con un buen perfil de seguridad ^{(8) (9) (10) (16)}.

Dentro de los efectos adversos observados posterior a la aplicación de verteporfirina son cefalea y reacciones locales en el sitio de administración (rash y dolor) en un 18-20% de los pacientes, visión borrosa, disminución de la agudeza visual de 4 ó más líneas en la Cartilla de Snellen en 1-4% de los pacientes. En 1-10% de los pacientes se pueden presentar conjuntivitis, diplopía, lagrimación, prurito ocular, hemorragias subconjuntivales, subretinianas o vítreas y xeroftalmia inmediatas ⁽¹⁷⁾.

Una sobredosis de verteporfirina o luz en el ojo tratado puede ocasionar lesiones en los vasos retinianos normales con importante pérdida de la visión que puede ser permanente. Pueden ocurrir lesiones de

fotosensibilización que adopta la forma de quemaduras solares después de una exposición al sol. Se deben de realizar recomendaciones precisas a los pacientes de no exponerse al sol o a una luz brillante en los 5 días siguientes al tratamiento, sin permanecer en la oscuridad total deben exponerse a una luz solar tenue paulatinamente para completar la inactivación del producto. Los filtros UV de las cremas solares no son eficaces para proteger frente a las reacciones de sensibilización, ya que la fotoactivación es producida por una luz dentro del espectro visible ⁽¹⁷⁾.

En el 1-10% de los pacientes pueden presentar: astenia, fibrilación auricular, constipación, eccema, aumento de las enzimas hepáticas, fiebre, hipertensión, leucocitosis, leucopenia, nauseas, faringitis, enfermedad vascular periférica, alteraciones del sueño y vértigo ⁽¹⁷⁾.

En el 2009 se inició el proyecto con esta línea de investigación mostrando resultados estadísticamente significativos en cuanto a la reducción de la NC posterior al uso de TFD con verteporfirina, sin embargo el seguimiento fue a seis meses. Por lo anterior se continuó con el proyecto con la finalidad de ampliar la muestra de estudio así como el seguimiento a un año.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La NC es uno de los factores de mal pronóstico más importantes para los pacientes que se someterán a un TC. Por lo anterior, se ha buscado la manera de reducir la neovascularización para así, mejorar el pronóstico del TC de alto riesgo. Con este afán se ha estado aplicando TFD con verteporfirina en pacientes con neovascularización y etiología de ésta muy diferentes con diversos resultados en cada uno de ellos.

Este estudio se inició en junio de 2008 y se ha ido aumentando la muestra y dado seguimiento a los pacientes con el fin de evaluar la evolución posterior a la aplicación de TFD con verteporfirina y determinar el tiempo ideal para la realización del procedimiento quirúrgico.

HIPÓTESIS

¿La TFD con verteporfirina (Vysudine) es eficaz para disminuir la longitud de los neovasos corneales que se encuentran por delante de 0.5mm del limbo y segura para no producir lesiones retinianas con pérdida de visión importante y efectos locales y sistémicos inmediatos, en pacientes candidatos a queratoplastia parcial penetrante de alto riesgo con NC; independientemente de las condiciones de ésta, su localización o su etiología?

JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo es seguimiento de la tesis del Dr. Pedro Iván González Camarena presentada en el 2009 y se realizó con el fin de dar seguimiento a los pacientes que entraron en este protocolo en ese año y ampliar la muestra debido a que el número de pacientes era de sólo 17 y el seguimiento fue a seis meses.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

Cuantificar la eficacia y valorar la seguridad de la aplicación de la TFD en pacientes candidatos a QPP de alto riesgo con neovasos corneales anormales, así como definir los criterios de selección de pacientes para la aplicación de TFD con verteporfirina con mejores posibilidades de reducción de la NC y con ello disminuir el factor de riesgo para rechazo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Medir la involución de la longitud de los neovasos corneales anormales posterior a la aplicación de TFD.

Identificar la presencia de efectos locales y sistémicos inmediatos.

Ampliar la muestra de los estudios previos realizados en este hospital.

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

1.- Diseño del estudio: estudio prospectivo, serie de casos y longitudinal.

2.- Universo de trabajo: pacientes del servicio de oftalmología, candidatos a TC de alto riesgo con NC en uno o más cuadrantes en quienes por protocolo de estudio autorizado por el Comité Interno de Trasplantes de esta U.M.A.E. deberán ser sometidos a TFD con el objetivo de mejorar el pronóstico postrasplante desde junio del 2008 hasta mayo del 2009.

3.- Descripción de las variables: las principales variables a estudiar serán según metodología.

a) Variable Independiente: terapia fotodinámica

b) Variable Dependiente: involución de la longitud del neovaso corneal tratado, en milímetros.

c) Otras Variables: sexo, edad, agudeza visual, número de cuadrantes afectados por los neovasos, profundidad de los neovasos en la córnea, peso, talla, cefalea, rash, extravasación, visión borrosa, ardor, lagrimeo, hemorragia estromal corneal, dolor ocular leve.

4.- Selección de la muestra:

a) Tamaño de la muestra: pacientes con vascularización superficial y estromal de uno o más cuadrantes de cualquier etiología candidatos a TC de alto riesgo en la U.M.A.E. H.E. C.M.N. Siglo XXI de junio del 2008 a mayo del 2009.

b) Criterios de selección:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes del departamento de córnea de U.M.A.E. H.E. C.N.M. Siglo XXI.
- Cualquier género y edad.
- NC de uno o más cuadrantes que penetren más de 0.5mm del limbo en estroma superficial sin importar etiología de neovascularización.
- Pacientes que estén de acuerdo con la firma del consentimiento informado.

- Pacientes que puedan acudir a revisiones a la semana, al mes y a los tres meses posteriores a la aplicación de TFD.
- Pacientes que no requieran TC de urgencia.
- Pacientes que tengan el antecedente de uso de algún medicamento de investigación dentro de los 30 días previos al día cero.
- Pacientes que no presenten procesos inflamatorios activos en la córnea.
- Pacientes que presenten una enfermedad ocular o sistémica controlada.
- Pacientes con capacidad visual de 20/200 o menor.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Hipersensibilidad conocida o sospechada a la verteporfirina.
- Hipersensibilidad conocida o sospechada a la fluoresceína.
- Antecedente de alergias o atopias.
- Mujeres embarazadas o en lactancia.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no acudan a revisiones subsecuentes.
- Presencia de efectos adversos locales y sistémicos inmediatos (primer candado de eliminación del estudio).

PROCEDIMIENTO

Se realiza un examen oftalmológico completo a todos los pacientes con fotografía de segmento anterior, medición de los neovasos corneales anormales a tratar con el haz de iluminación de la lámpara de hendidura graduado en milímetros, registrándose medida de su longitud, profundidad de los neovasos en formato de recolección (Anexo 1) a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Tras la obtención del consentimiento informado por escrito y haberse explicado previamente los efectos adversos locales, sistémicos y oculares, se comprueba peso y talla y que el paciente esta en condiciones de cumplir con las instrucciones de la protección lumínica necesarias tras el tratamiento, las cuales se les dan por escrito, se procede a la administración del fármaco. Se canaliza la vena cubital anterior con el paciente sentado. Se infunde la verteporfirina (Vysudine) reconstituida unos minutos antes con aguja estéril para

inyección en solución de 30cc de suero glucosado al 5% a la dosis correspondiente a cada caso según el cálculo de su superficie corporal mediante un normograma basado en su peso y talla, en una proporción de 6mg/m² de superficie corporal. Tanto la reconstitución del fármaco como su infusión se realizan en una habitación con luz tenue, artificial, y contigua a la habitación donde se hará la activación; mediante una bomba de infusión (Combinat 2000). Al final de la infusión se lava la vía con 5cc de suero glucosado al 5% y se retira el catéter intravenoso, protegiendo de la luz el lugar de la inyección. En todo momento se adoptan precauciones rutinarias para asegurar la esterilidad, la ausencia de aire en la vía venosa y la prevención de la extravasación. Se le acompaña a la habitación contigua donde se encuentra el laser activador (Visulas 690s, Carl Zeiss, Jena Alemania). Simultáneamente a la preparación se ajustó el diámetro del haz del laser activador dependiendo de las características de los neovasos corneales anormales de cada paciente. También se adecuó a una energía de 50J/cm². Tras instilar anestésico tópico sobre el ojo a tratar, a los 11 minutos del comienzo de la infusión y un minuto después de su término, se aplica el laser durante 83 segundos en un círculo único sobre el neovaso anómalo. Por último, se instruye al paciente sobre la necesidad de permanecer protegidos de la luz natural y de fuentes intensas de luz artificial durante las siguientes 48 horas, protegiendo sus ojos con gafas de sol de baja transmitancia (4%). Se les dan los signos de alarma y se les instruye a acudir al servicio de urgencias en caso de presentar sintomatología local o sistémica, de manera inmediata o dentro de los primeros 6 días posteriores a la aplicación.

Para los controles posteriores se realiza seguimiento de la agudeza visual con Cartilla de Snellen, capacidad visual, estado de la superficie ocular, localización, profundidad y longitud de los neovasos corneales anormales tratados, inflamación de la cámara anterior a la semana, al mes, a los tres, seis y 12 meses de la aplicación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva de las variables, se presentarán en tablas de frecuencia y gráficas de barras. Se resumió en tasas y proporciones. Además, se realizó prueba de T de Student para muestras dependientes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización del estudio fue evaluada y aprobada por el comité de ética del hospital, con formato de consentimiento bajo información (Anexos 2 y 3) formulado expresamente para este estudio ya que el riesgo al que se someterá el paciente es mayor al mínimo. El estudio fue realizado siguiendo los lineamientos dados por la declaración de Helsinki (revisada en Sudáfrica en 1996).

RECURSOS

Recursos humanos: médicos de base y residente del servicio de córnea de la unidad, así como el personal de enfermería del servicio de urgencias. Representante médico del laboratorio distribuidor de verteporfirina.

Recursos materiales: paquete con verteporfirina (Vysudine) y los demás implementos para su aplicación, contenidos en el paquete. Bomba de infusión y laser (proporcionado por el laboratorio distribuidor de verteporfirina).

RESULTADOS

Se incluyeron 50 ojos de 49 pacientes candidatos a TC: 18 (36.7%) mujeres y 31 (63.3%). La edad promedio fue de 53 años y el rango de edad fue desde los 21 hasta los 77 años. Los ojos que presentaban vascularización de un cuadrante fueron 24 (48%); vascularización de dos cuadrantes, 23 (46%); de tres cuadrantes, 2 (4%) y de cuatro cuadrantes, 1 (2%) (Gráfico 1). En cuanto a la localización de la NC, 33 (66%) ojos la presentaron en estroma superficial; 10 (20%) ojos en estroma superficial y además presentaban neovasos superficiales subepiteliales; 5 (10%), en estroma superficial y además en estroma profundo y 2 (4%), en estroma profundo (Gráfico 2). La principal causa de NC fue el leucoma secundario a úlcera corneal, sobre todo, sumando 26 (52%) ojos. La segunda causa de NC fue el rechazo de TC con un total de 16 (32%) ojos; el tercer lugar lo ocupó la queratopatía bulosa (QPB) con 5 (10%) ojos. El resto, 3 (6%) ojos, presentaron otras causas (Gráfico 3). De todos los pacientes tratados, 3 (6%) pacientes

mejoraron capacidad visual de 20/200 a 20/50, de 20/200 a 20/60 y de 20/200 a 20/140 respectivamente y en otro (2%) disminuyó la capacidad visual (Gráfico 4). Dentro de los efectos adversos que se registraron en nuestros pacientes, tomando en cuenta que un paciente podría tener más de un síntoma, se encontró que el principal fue la hemorragia estromal en 10 (20%) ojos; visión borrosa en el segundo lugar en 7 (14%) pacientes; 5 (10%) pacientes presentaron lagrimeo y 5 (10%), dolor ocular leve, sin que se documentara hipertensión ocular; 4 (8%) pacientes refirieron haber tenido ardor; 3 (6%), sensación de cuerpo extraño y 3 más (6%) otros síntomas. Sólo un paciente (2%) refirió fotofobia y 27 (54%) pacientes no refirieron síntoma adverso alguno (Gráfico 5). Ningún síntoma asociado a la TFD se presentó a los tres, seis y doce meses de seguimiento. No se presentaron signos de oclusión vascular a nivel retiniano o lesión macular en el periodo de seguimiento. Se observaron resultados exitosos en 23 (46%) pacientes con reducción de la longitud de los neovasos desde el primer mes de revisión. En 7 (14%) ojos no se presentó disminución en la longitud, sin embargo presentaron adelgazamiento del neovaso. Los pacientes que no presentaron ninguna mejoría clínica en cuanto a la NC fueron 19 (38%) (Gráfico 6). La involución de la NC de los pacientes en relación a la longitud del vaso fue de 0.679mm, siendo esta reducción estadísticamente significativa ($p=0.0001$) (Gráfico 7) (Tabla 1). También, las pruebas de estadística descriptiva muestran un umbral de significación $\text{Alfa}=0.050$, lo cual rechaza la hipótesis nula de igualdad de las medidas. Dicho de otro modo, la diferencia entre las medias es significativa (Tablas 2 y 3). Ningún paciente reportó efectos locales o sistémicos relacionados a la TFD ni a los tres ni a los seis meses y mucho menos al año. Para el seguimiento a seis meses 2 (4%) pacientes fueron eliminados por no cumplir con el seguimiento. De los 22 (40%) ojos que no presentaron cambio en la revisión a los seis meses, a 4 (18.18%) se les aplicó una nueva sesión de TFD antes de los seis meses; 11 (50%) fueron dados de alta del programa por no aceptar el tratamiento quirúrgico o por que la misma progresión de la patología de base hizo que ya no fueran candidatos a TC y 2 (4%) pacientes más tuvieron reactivación de una infección preexistente. De los pacientes que entraron al protocolo, 3 (6%) fueron sometidos a TC del ojo donde se aplicó TFD con buenos resultados hasta el momento y sin invasión de la neovascularización al botón corneal. Los pacientes que tuvieron mejoría visual, fueron dados de alta ya que por presentar una capacidad visual mejor a 20/200 ya no fueron candidatos para TC. En lista de espera para trasplante se encuentran 6 (12%) pacientes más. En 2 (4%) pacientes se decidió realizar otro tipo de intervención o medida terapéutica diferente al TC. De los 30 ojos que presentaron reducción o adelgazamiento de la NC en un inicio, sólo 3 (10%) mostraron cambios duraderos a la revisión

de los seis y doce meses. De los demás, 4 (13%) presentaron revascularización dentro del primer mes posterior a la aplicación y 3 (19%) más la presentaron a los 3 meses después de someterse a TFD. El resto, 20 (66%) pacientes, mostraron recanalización vascular hacia los seis meses.

DISCUSIÓN

La NC es de los factores de riesgo más importantes para rechazo del rechazo corneal por lo que la oclusión vascular selectiva progresiva con TFD con verteporfirina, puede ser una opción de tratamiento previo al TC con resultados satisfactorios. Su uso como tratamiento de la NC ha sido estudiado de manera experimental en conejos, resultando eficaz y segura para las estructuras del segmento anterior adyacentes al sitio de tratamiento, adicionalmente se encuentra experiencia reportada en serie de casos aislados en pacientes con NC en donde se ha observado oclusión de los neovasos, mejoría del edema corneal y otra sintomatología con un buen perfil de seguridad. ^{(10) (15) (16)}

Las ventajas son riesgo invasivo mínimo y la selectividad potencial al destruir la neovascularización sin daño al tejido circundante. En este estudio se encontró una reducción promedio de 0.679mm en la longitud total del nevaso, al corto tiempo de la aplicación y con la posibilidad de aplicaciones subsecuentes en casos necesarios. La principal desventaja es el costo elevado. No se presenta complicaciones de importancia que nos limiten en su aplicación. Debemos considerar que el éxito en la sobrevida de un TC radica primordialmente en la avascularidad de la misma. Otro de los factores que demeritan este tratamiento es la posibilidad de la revascularización en corto tiempo ya que, en este estudio, el 88% de los pacientes que habían tenido reducción vascular significativa, presentaron recanalización de la NC e incluso aumento de la misma, dentro de los seis meses siguientes al tratamiento.

Es difícil saber si la severidad de los casos con mayor número de cuadrantes y/o calibre vascular, o la etiología son factores que influyen en el éxito del tratamiento debido a que son pocos los casos y el tratamiento siempre se aplica en un ojo estable sin actividad inflamatoria.

CONCLUSIONES

El presente estudio apoya la teoría de la eficacia de la TFD para el tratamiento de la NC (Figuras 1 y 2), aunque se necesita confirmar esto analizando un mayor número de pacientes tratados y, con características patológicas y anatómicas similares, ya que en esta serie de casos se presentó una disminución clínicamente significativa en la dimensión y calibre vascular sin efectos adversos locales ni sistémicos, pero en una población muy diversa en cuanto a etiología y número de cuadrantes afectados. Se debe realizar una aplicación selectiva ya que sus resultados dependen de la localización vascular, el tamaño y el número de cuadrantes afectados. Por otro lado el tratamiento quirúrgico se sugiere programarlo de forma oportuna, aproximadamente a los dos meses posteriores a la terapia fotodinámica ya que es el tiempo en que se observa la mayor reducción vascular y se evita la recanalización (Figura 3) dando así una mejor sobrevida al TC y un mejor pronóstico visual al paciente.

REFERENCIAS

- 1.- Patel H. Brookes, N., *et. al.* The Collaborative Corneal Transplantation Studies (CCTS). Effectiveness of Histocompatibility Matching in High Risk Corneal Transplantation. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. Arch Ophthalmol 1992; 110: 1392-1403.
- 2.- Price, M. Thompson, R., *et. al.* (2003) Risk Factors of Various Causes of Failure in Initial Corneal Grafts, Arch Ophthalmology 121: 1087-1092.
- 3.- Banerjee, S., Dick, *et.al.* Factors Affecting Rejection of Second Corneal Transplants in Rats, Transplantation 77(4): 492-496.
- 4.- Holzer, MP, Solomon KD, Vroman DT *et.al.* Photodynamic Therapy with Verteporfin in a Rabbit Model of Corneal Neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci; 2003; 44; 2954-2958.
- 5.- Lee, P., Wang, C.C., Adams A.P., Ocular Neovascularization: an Epidemiologic Review. Surv Ophthalmol 1998; 43: 245-269.
- 6.- Yoon KG; Ahn KY; Lee SEE; Im SK; Oh HJ; Jeong IY; Park SW; Park YG; Nah HJ; Im WB; Experimental inhibition of Corneal Neovascularization by Photodynamic Therapy with Verteporfin; Curr Eyes Res, 2006; 31 (3): 215-224.
- 7.- Hamrah P. High Risk Penetrant Queratoplasty. Arch Soc Esp; 2005 (1): 1-2.
- 8.- Brooks BJ, *et. al.* Photodynamic Therapy for Corneal Neovascularizatioes and Lipid Degeneration. Br-J Ophthalmol Jun 3 2004 88/6 840.
- 9.- Photodynamic Therapy of Pterygium with Verteporfin: a Preliminary Report Cornea Mai 2004 23/4 330-338.

- 10.- Kyun-Chui Yoon; InCheo You; In Seon Kang; Seon Kyum Im; Jae Kyoun Ahn; Yeoung Geol Park; Kyu youn Ahn; Photodynamic Therapy with Verteporfin for Corneal Neovascularization; American Journal of Ophthalmology, Volume 144, Issue 3, September 2007, page 390-395.
- 11.- Elnor SG; Elnor VM; Parilack MA; *et.al.* Human and Monkey Endothelium Expression of Low Density Lipoprotein Receptors. Am J Ophthalmol. 1991; 111: 84-91.
- 12.- Fosarello M; Peiretti E; Zucca I; Serra A; Photodynamic Therapy of Corneal Neovascularization with Verteporfin; Cornea, 2003; 22(5): 485-8.
- 13.- Epstein RJ; Hendrick RL; Hams DM; Phtotodynamic Therapy for Corneal Neovascularization. Cornea; 1991; 10:424-432.
- 14.- Primbs GB; Casey R; Wamser K; *et. al.* Photodynamic Therapy for Corneal Neovascularization. Ophthalmic Surg Lasser 1998; 29:832-838.
- 15.- Kenji Sugisaky; Tomohiku Usui; Nobhiro Nishiyama; Woo-Dang Jung; Yasuo Yangi; Satero Yamagami; Shiro Amaro; Kazanori Katooka; Photodynamic Therapy using Polymeric Micells Encapsulating Dendrimer Porphyrins. Investigate Ophthalmology and Visual Science. 2008; 49:894-899.
- 16.- Jousen AM; Beecken WD; Moromizato Y; *et. al.* Inhibition of Inflammatory Corneal Angiogenesis by TNP-470. Invest Ophthalmol Vis Sci; 2001; 42:2510-2516.
- 17.- Ruiz Moreno José María, Montero Javier A.; Terapia Fotodinámica en la Neovascularización Coroidea Asociada a Alta Miopía. Instituto Oftalmológico de Alicante Universidad “Miguel Hernández”, Editorial Macline; 2003; 33-36, 41-44.

ANEXOS

ANEXO 1:

PIA 1
Criterios de Inclusión y Exclusión

Por favor leer cuidadosamente la información siguiente y marque la casilla correspondiente con una X

Criterios de Inclusión

Hombre y mujer > de 18 años

Diagnóstico de neovascularización coroidea + 2 cuadrantes

Que pesen a más de 0.5 años del parto

Que se encuentren en cualquier profundidad comest

Que hayan firmado el consentimiento informado

Que puedan acudir a revisiones frecuentes durante 6 meses antes del procedimiento quirúrgico.

Si alguno de los siguientes criterios está presente en el paciente por favor marcarlo en el sistema

Criterios de Exclusión

Hipersensibilidad a alguno de los medicamentos del estudio

Uso de algún medicamento en investigados dentro de los 30 días previos al día "0"

Enfermedad ocular o sistémica no controlada

Mujeres en edad gestacional

Pacientes que necesitan de una queratoplastia reciente de cornea

Por favor marque con una "X" la respuesta más cercana a la opción que proporcionamos al paciente.

El paciente presentó alguno de los síntomas oculares que a continuación se mencionan

SÍNTOMAS OCULARES

Marque ninguno o cuantifique como 1 = leve, 2 = Moderado, 3 = Severo

	O.D.	O.I.
Ninguno (Marque la casilla)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ardor		
Lagrimas		
Sensación de cuerpo extraño		
Prurito		
Fotofobia		
Visión borrosa		
Otro (describa o cuantifique)		

3. Neovascularización póster

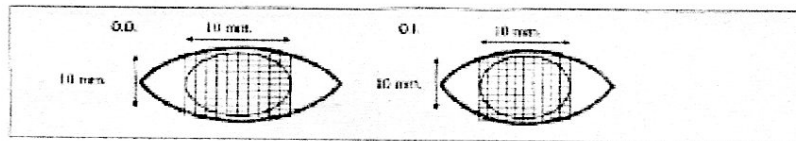
- menor de 0.5 mm
- entre 0.5 y 1.0 mm
- entre 1.0 y 1.5 mm
- mayor de 1.5 mm

4. Neovascularización prerretinal

Distancia entre los dos cuadrantes involucrados (investigaciones)

5. Neovascularización coroidea

Por favor marque la extensión de neovascularización en cuadrantes de la retina (cada cuadrante representa 1 mm²)



ANEXO 2:

FORMA DE CONSENTIMIENTO

INSTITUCIÓN Ó MÉDICO TRATANTE

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

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

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

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

Acepto participar en este estudio y ofrezco voluntariamente mi colaboración.

Firmó este documento en presencia de

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

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

Nombre y Firma del paciente:

Formulario No. _____

Nombre y Firma del médico que recaba el consentimiento:

ANEXO 3:

INDICACIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

Paciente y/o familiar responsable

Médico responsable del estudio

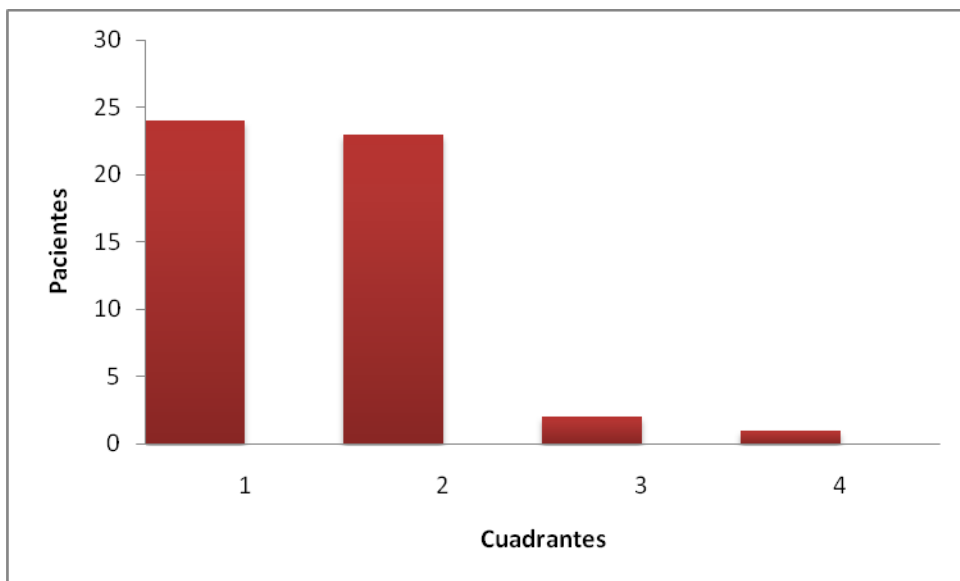


Gráfico 1. Número de cuadrantes con NC previos a la TFD.

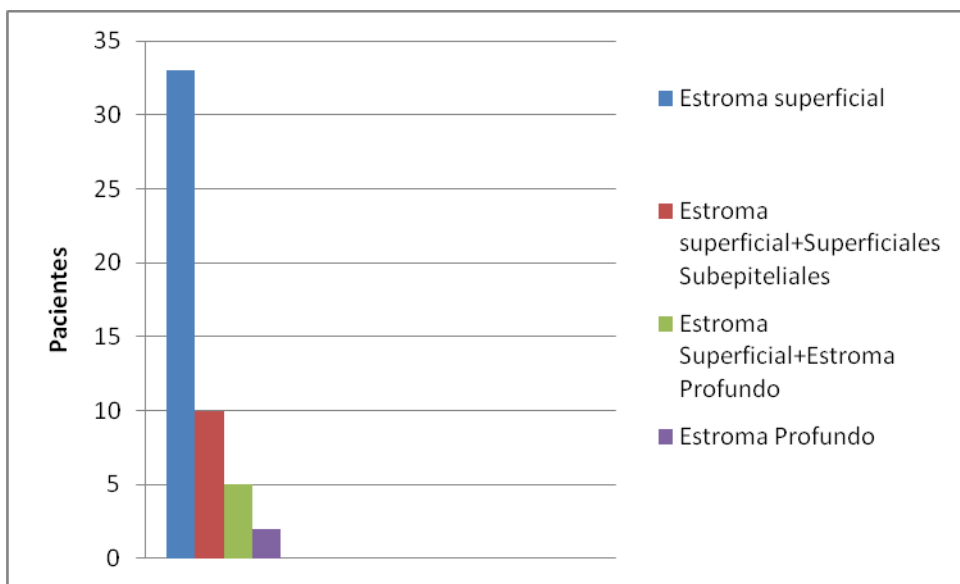


Gráfico 2. Localización de la NC de los pacientes participantes en el estudio.

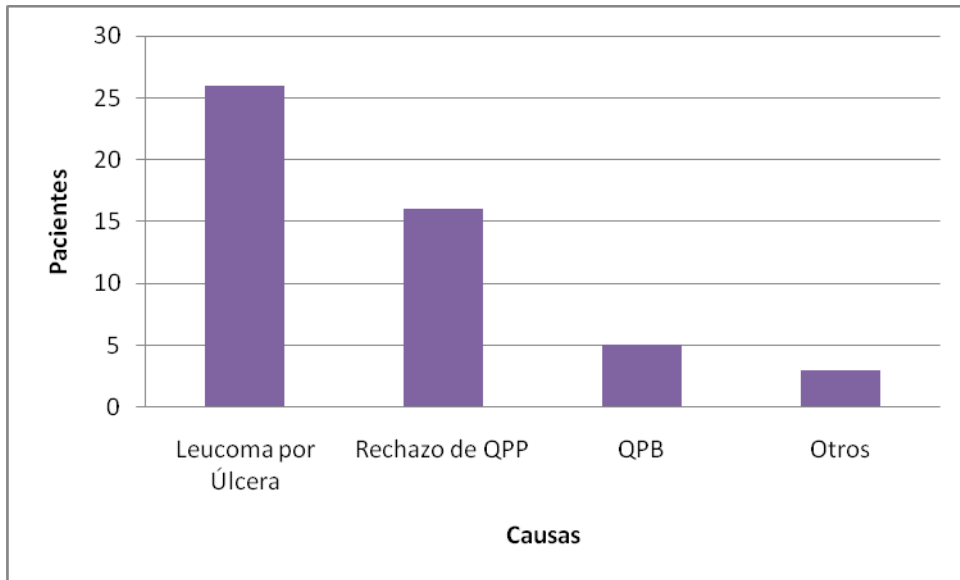


Gráfico 3. Principales causas de NC.

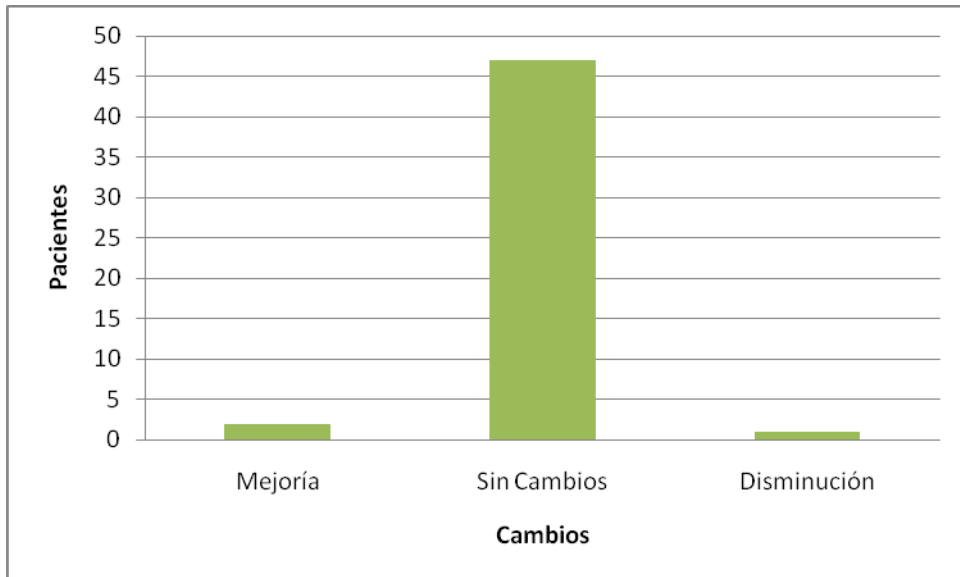


Gráfico 4. Cambios en la capacidad visual posterior a la aplicación de TFD.

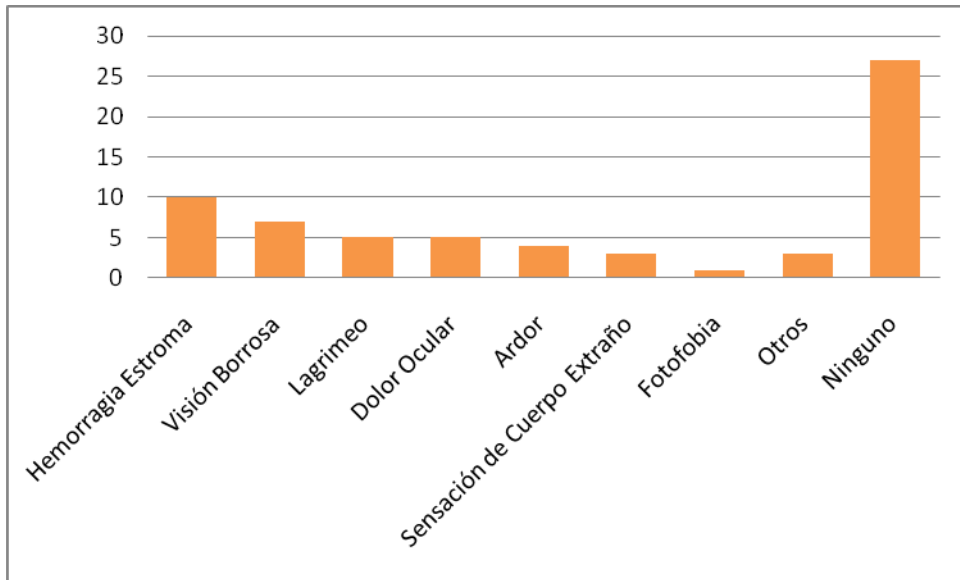


Gráfico 5. Principales efectos adversos posteriores a la aplicación de TFD.

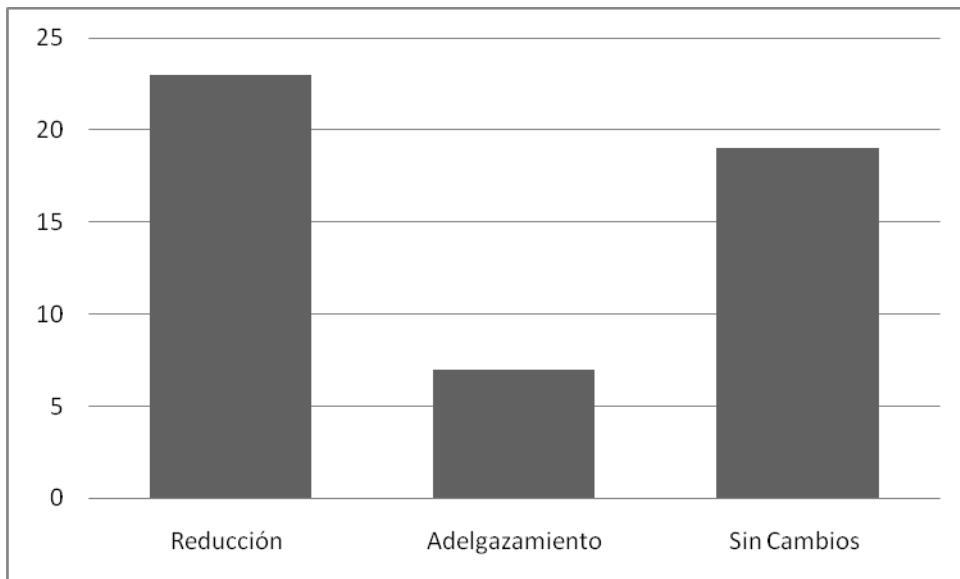


Gráfico 6. Cambios en la NC posteriores a la aplicación de TFD.

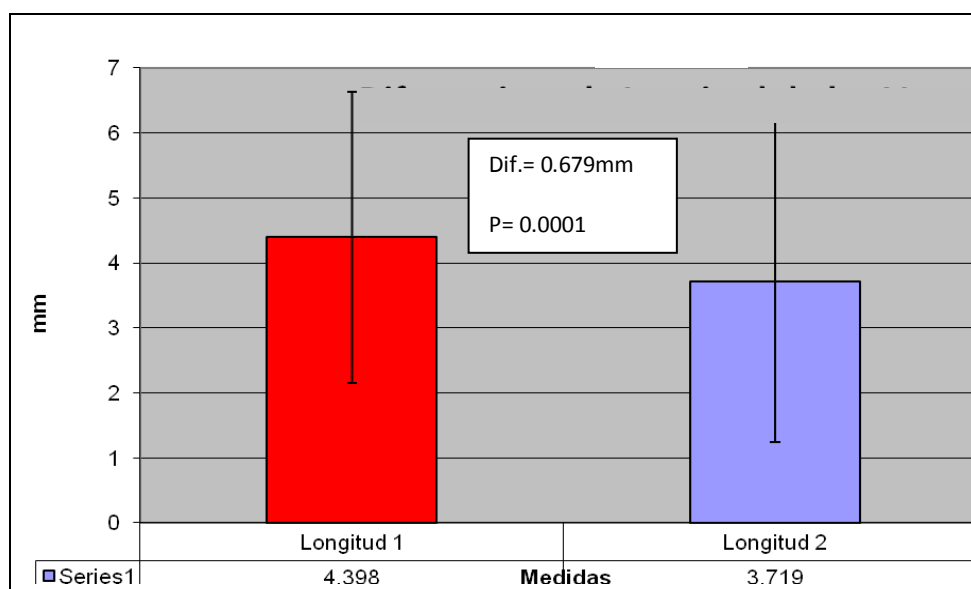


Gráfico 7. Diferencia en la longitud de los vasos antes y después del tratamiento con TFD.

	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>p</i>
Longitud 1	4.398	2.24	
Longitud 2	3.719	2.48	0.0001

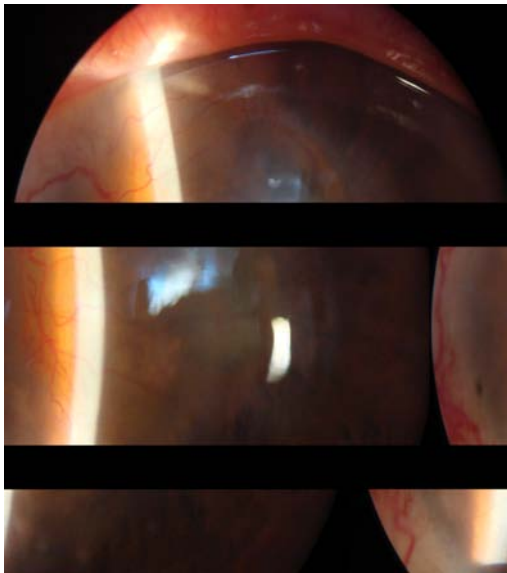
Tabla 1. Datos mostrados en media y desviación estándar (DE). Prueba T de Student para muestras dependientes. Significancia estadística $p < 0.05$.

MUESTRA	FRECUENCIA	MEDIA	VARIANZA	DESVIACIÓN TÍPICA	DESVIACIÓN TÍPICA DE LA MEDIA	MÍNIMO	PRIMER CUARTIL	MEDIANA	TERCER CUARTIL	MÁXIMO
Longitud de la Neovascularización	48	4.398	5.037	2.244	0.324	1.000	2.250	4.000	6.000	10.400
Diferencia	48	3.719	6.150	2.480	0.358	0.000	1.450	3.550	5.600	10.400
Diff.(Long. Neovasc-Dif)	48	0.679	0.951	0.975	0.141	0.000	0.000	0.000	1.000	4.000

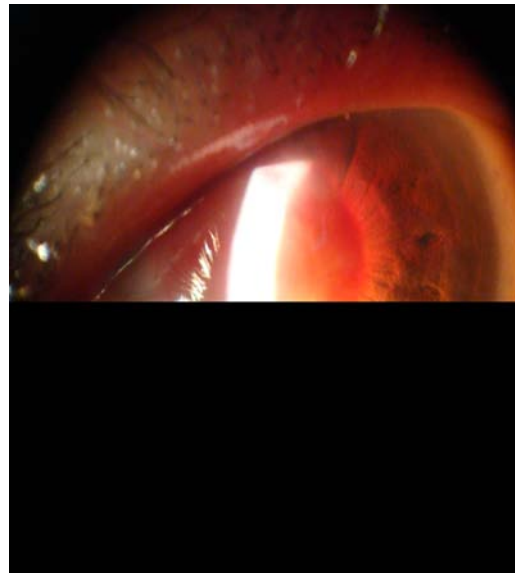
Tabla 2. Estadística descriptiva.

t (valor observado)	4.825
t (valor crítico)	2.012
GDL	47
p-value bilateral	<0.0001
Alpha	0.05

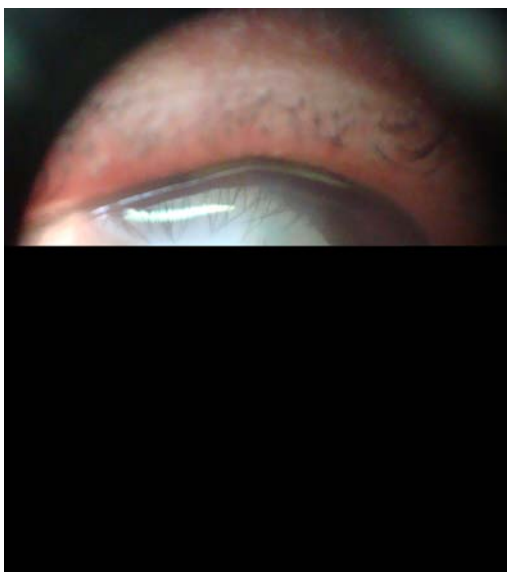
Tabla 3. Estadística descriptiva.



a)

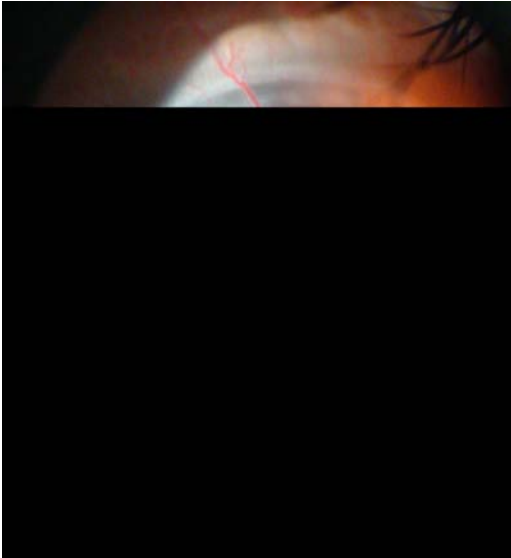


b)

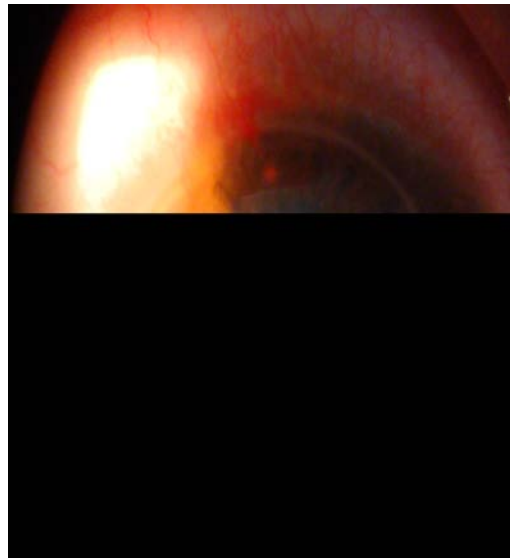


c)

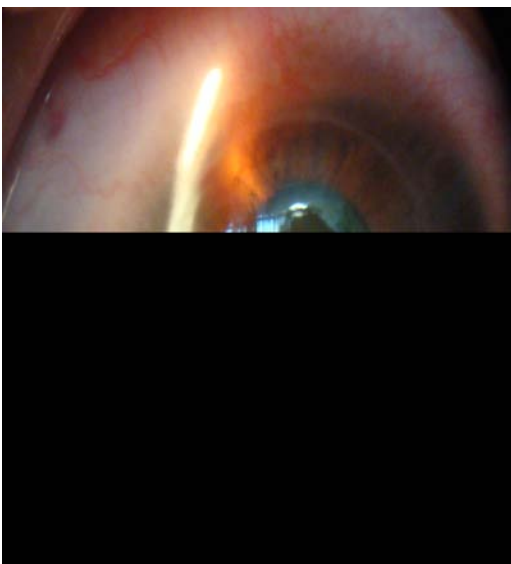
Figura 1. a) NC estromal previo a la TFD. b) Primera revisión al mes posterior a TFD mostrando hemorragia estromal. c) Revisión a los seis meses con reducción de la NC de forma duradera.



a)

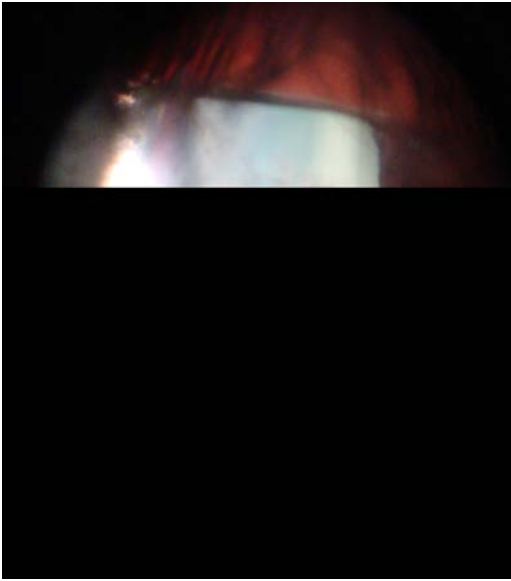


b)

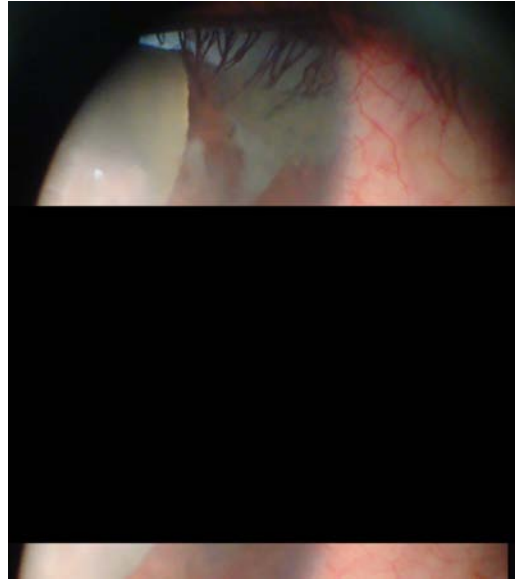


c)

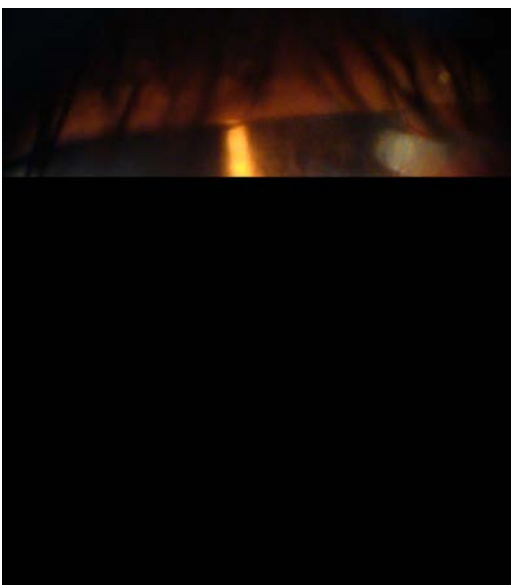
Figura 2. a) NC superficial y profunda. b) Revisión al mes posterior al tratamiento con TFD mostrando reducción importante de los neovasos. c) Revisión a los seis meses mostrando total reducción de la NC sin cambio en la revisión del año.



a)



b)



c)

Figura 3. a) NC estromal previo a la aplicación de TFD. b) Córnea con neovasos significativamente reducidos en tamaño en la revisión del primer mes. c) Revascularización corneal antes de los seis meses posteriores al tratamiento con TFD.

Tabla 4. Recopilación de datos.

NOM BRE	DX	ED AD	OJ O	AV	APLICA CIÓN	MERIDIAN OS	REV 1	%REDU CCIÓN	AV POST	REV 2	SINTOMA S	GROSO R NC	PROF NC	LON G NC	DISMINUCIÓN NC LONG MM	DIF DE LONG	CUADR ANTES	AV FINA L
FCM	LEUCOMA	65	DE R	CD A 20 CM	09/05/08	MVI	16/0 5/08	20%	CD A 10 CM	30/05 /08	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	4	0.8	3.2	2	Bajó
JCR	LEUCOMA	70	IZQ	CD A 3 M	09/05/08	MV, MXII 1/2	16/0 5/08	60%	CD A 3 M	30/05 /08	Ninguno	menor de 0.5	Estroma sup	2	1	1	2	Igual
EFA	RECHAZO	77	IZQ	MM A 80 CM	09/05/08	MV-MXI	16/0 5/08	30%	CD A 5 CM	30/05 /08	L	0.5-1.0	Estroma sup	3	1	2	3	Mejor ó
AGA	RECHAZO	43	IZQ	20/200	09/05/08	MVII, MIX	16/0 5/08	90%	20/50	30/05 /08	Ninguno	menor de 0.5	Estroma sup	2	1.7	0.3	2	Mejor ó
MGR	RECHAZO	67	DE R	CD A 5 CM	06/06/08	MVI	13/0 6/08	20%	CD A 5 CM	27/06 /08	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	2.5	0.5	2	3	Igual
BGM	LEUCOMA	61	DE R	CD A 1.1 M	29/04/08	MV-MX	06/0 5/08	0%	CD A 1.1 M	20/05 /08	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	5	0	5	2	Igual
RHM	LEUCOMA	51	IZQ	CD A 20 CM	09/05/08	MX-MII	16/0 5/08	0%	CD A 20 CM	30/05 /08	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	6	0	6	4	Igual
EJP	RECHAZO	33	DE R	MM A 40 CM	18/04/08	MIV-MIX	25/0 4/08	10%	MM A 40 CM	09/05 /08	Dolor, VB	0.5-1.0	Estroma sup	2	0.2	1.8	3	Igual
SLF	LEUCOMA	58	DE R	MM A 40 CM	29/04/08	MVI	06/0 5/08	50%	MM A 40 CM	20/05 /08	Dolor	0.5-1.0	Estroma sup	2	1	1	2	Igual
TLV	RECHAZO	74	IZQ	CD A 1.3 M	29/04/08	MV-MVIII	06/0 5/08	0%	CD A 1.3 M	20/05 /08	Dolor	0.5-1.0	Estroma sup	3	0	3	4	Igual
JLC	RECHAZO	75	DE R	CD A 5 CM	06/06/08	MIV	13/0 6/08	60%	CD A 5 CM	27/06 /08	Lumbalgia	0.5-1.0	Estroma sup	4	2.6	1.4	3	Igual
FMB	RECHAZO	47	DE R	CD A 1.5 M	18/04/08	MVIII-MX	25/0 4/08	100%	CD A 1.5 M	09/05 /08	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	2	2	0	2	Igual
PMG	LEUCOMA	75	IZQ	CD A 1.3 M	18/04/08	MIV	25/0 4/08	70%	CD A 1.3 M	09/05 /08	HE, VB y SCE	0.5-1.0	Estroma sup	1.5	1	0.5	2	Igual
LPG	LEUCOMA	21	DE R	CD A 80 CM	06/06/08	MV-MVII	13/0 6/08	0%	CD A 80 CM	27/06 /08	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	6.5	0	6.5	2	Igual
CLR	LEUCOMA	42	IZQ	20/100(.) 20/60	28/03/08	MII,MIV	04/0 4/08	50%	20/100(.)2 0/70	18/04 /08	A.L.,VB, Alt. K	0.5-1.0	Estroma sup	2	1.1	0.9		Bajó
JSS	DISTROFI A	74	DE R	20/60(.)2 0/40	29/04/08	MII	06/0 5/08	80%	20/60(.)20 /40	20/05 /08	Ninguno	menor de 0.5	Estroma sup	4	2.5	1.5	2	Igual
IVU	RECHAZO	26	IZQ	CD A 1.3 M	18/04/08	MV	25/0 4/08	100%	CD A 1.3 M	09/05 /08	Hiposfag ma y VB	0.5-1.0	Estroma sup	2	2	0	2	Igual
EZM	LEUCOMA	75	IZQ	CD A 1.6 M	29/04/08	MIV-MVIII	06/0 5/08	70%	CD A 1.6 M	20/05 /08	Dolor	0.5-1.0	Estroma sup	1.5	1	0.5	2	Igual
FGB	LEUCOMA	78	DE R	MM A 50CM	06/02/09	MXI	13/0 2/09	0%	MM A 50 CM	13/03 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma prof	9	0	9	1	Igual
JAS	LEUCOMA	37	DE R	CD A 1 M	06/02/09	MV, VI	13/0 2/09	25%	CD A 1 M	13/03 /09	Fotofobia y L	0.5-1.0	Estroma sup	8	2	6	2	Igual
CCL	LEUCOMA	44	IZQ	CD A 20 CM	06/02/09	MV1/2	13/0 2/09	0%	CD A 20 CM	13/03 /09	SCE	0.5-1.0	Subepit/estroma sup	6.6	0	6.6	1	Igual
JLC	QPB	75	IZQ	CD A 10 CM	13/02/09	MIV	20/0 2/09	0%	CD A 10 CM	20/03 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	5	0	5	1	Igual
ONV	LEUCOMA	46	DE R	CD A 90 CM	13/02/09	MV, VI	20/0 2/09	0%	CD A 90 CM	20/03 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	5.4	0	5.4	2	Igual
MVM	QPB	36	IZQ	MM A 10 CM	20/02/09	MVI, MVII, MIX, MXI	27/0 2/09	0%	MM A 10 CM	27/03 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	2.9	0	2.9	4	Igual
CLR	RECHAZO	35	DE R	CD A 20 CM	20/02/09	MIV, MVII	27/0 2/09	0%	CD A 20 CM	27/03 /09	A	0.5-1.0	Estroma sup	5.1	0	5.1	2	Igual
LGD	RECURBI MIENTO	77	DE R	MM A 30 CM	06/03/09	MIX	13/0 3/09	30%	MM A 30 CM	03/04 /09	HE	0.5-1.0	Epitelio sup	6.3	3	3.3	1	Igual
CGP	QPB	63	IZQ	MM A 15 CM	06/03/09	MIX1/2	13/0 3/09	13.60%	MM A 15 CM	03/04 /09	L	0.5-1.0	Estroma sup	7.3	1	6.3	1	Igual
HRO	LEUCOMA	37	DE R	CD A 30CM	13/03/09	MIII, MIX	20/0 3/09	0%	CD A 30CM	10/03 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	4.1	0	4.1	3	Igual
ANG	RECHAZO	50	DE R	CD A 25 CM	13/03/09	MXI, MXI, MXII	20/0 3/09	48.10%	CD A 25 CM	10/03 /09	HE	0.5-1.0	Estroma sup	8.3	4	4.3	2	Igual
PGB	LEUCOMA	37	DE R	CD A 15 CM	13/03/09	MVI, MXII	20/0 3/09	0%	CD A 15 CM	10/03 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	4	0	4	3	Igual
JLB	QPB	67	IZQ	MM A 20 CM	20/03/09	MVIII, MXI	27/0 3/09	0%	MM A 20 CM	17/04 /09	Ninguno	0.5-1.0	Subepit/estroma sup	4.6	0	4.6	2	Igual
CSA	QP LIPIDICA	66	DE R	CD A 50 CM	20/03/09	MII1/2	27/0 3/09	0%	CD A 50 CM	17/04 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	1	0	1	1	Igual
CLG	RECHAZO	37	IZQ	CD A 30 CM	03/04/09	MII, MV, VIII	10/0 4/09	0%	CD A 30 CM	08/05 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	10.4	0	10.4	3	Igual
ERD	RECHAZO	69	IZQ	CD A 10 CM	03/04/09	MV1/2, MVII	10/0 4/09	0%	CD A 10 CM	08/05 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	5.8	0	5.8	4	Igual
ETD	RECHAZO	70	IZQ	CD A 50 CM	03/04/09	MVII, MXI	10/0 4/09	0%	CD A 50 CM	08/05 /09	Ninguno	0.5-1.0	Subepit/estroma sup	1.4	0	1.4	2	Igual
EPR	LEUCOMA I	62	DE R	CD A 80 CM	03/04/09	MIV, MIV1/2	10/0 4/09	0%	CD A 80 CM	08/05 /09	HE	0.5-1.0	Estroma sup	7.2	0	7.2	2	Igual
JVV	LEUCOMA	56	IZQ	CD A 1.5 M	17/04/09	MV1/2, MX	24/0 4/09	0%	CD A 1.5 M	15/05 /09	HE	0.5-1.0	Estroma sup	7.4	0	7.4	3	Igual
EVM	LEUCOMA	55	DE R	20/200	17/04/09	MIII1/2	24/0 4/09	47%	20/200	15/05 /09	HE	0.5-1.0	Estroma sup	1.7	0.8	0.9	2	Igual
ITV	RECHAZO	25	DE R	CD A 50 CM	17/04/09	MVI, MXI	24/0 4/09	42%	CD A 50 CM	15/05 /09	HE	0.5-1.0	Estroma sup	4.7	2	2.7	2	Igual
DPC	RECHAZO	51	DE R	CD A 50 CM	24/04/09	MXII, MXII, MIII	08/0 5/09	0%	CD A 50 CM	05/06 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	5.1	0	5.1	2	Igual

JER	LEUCOMA	38	DE R	CD A 50 CM	24/04/09	MIV	08/0 5/09	10.20%	CD A 50 CM	05/06 /09	HE	0.5-1.0	Estroma sup	3.9	0.4	3.5	1	Igual
ACC	LEUCOMA	36	DE R	20/400	24/04/09	MIV, MIX	09/1 0/09	0%	20/400	0570 6/09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup y prof	3.6	0	3.6	2	Igual
ATR	LEUCOMA	29	IZQ DO	MM A 50 CM	24/04/09	MIII, VI, X	15/0 5/09	0%	MM A 50 CM	05/06 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	3.1	0	3.1	2	Igual
SFP	LEUCOMA	51	DE R	CD A 1.5 M	08/05/09	MI, II1/2,II1/2	15/0 5/06	0%	CD A1.5 M	07/06 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup y prof	4	0	4	1	Igual
CCG	LEUCOMA	51	DE R	20/400(.) 20/100	08/05/09	MI,IV,IX,XI1 /2	07/0 6/09	30%	20/2008(.) 920/60	02/10 /09	HE	0.5-1.0	Subepit/estr oma sup	5.2	0	5.2	4	Mejor 6
PMG	QPB	76	IZQ	CD A 50 CM	15/05/09	MIII, MIII1/2	07/0 6/09	0%	CD A 50 CM	02/10 /09	HE	0.5-1.0	Estroma sup y prof	6	0	6	1	Igual
RGM	LEUCOMA	44	DE R	20/200	15/05/09	MIX	07/0 6/09	30%	20/200	02/10 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	3	1	2	1	Igual
RGM	LEUCOMA	44	IZQ	CD A 1.5M	15/05/09	MIII,V,VIII,I X	07/0 6/09	0%	CD A 1.5 M	02/10 /09	Ninguno	0.5-1.0	Estroma sup	6	0	6	2	Igual