



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN VERACRUZ NORTE
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 14
CMN "ADOLFO RUIZ CORTINES"



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA
FOTODINÁMICA EN LA NEOVASCULARIZACIÓN
CORNEAL.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:

OFTALMOLOGIA

PRESENTA:

Dr. Abelardo Hernández Herrera

ASESOR:

Dr. Armando Muñoz Pérez

ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción.....	4
Antecedentes científicos.....	5
Material y método.....	12
Resultados.....	14
Discusión.....	20
Conclusiones.....	22
Bibliografía.....	23
Anexos.....	26
Agradecimientos.....	32

Resumen

Título: Eficacia y seguridad de la terapia fotodinámica en la neovascularización corneal.

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad de la terapia fotodinámica en la neovascularización corneal.

Tipo de estudio: Cuasiexperimento, prospectivo y longitudinal.

Material y método: De marzo a diciembre del 2010, pacientes con vascularización corneal fueron intervenidos con terapia fotodinámica usando verteporfina, un fotosensibilizador. Se midió y comparó el área de vascularización corneal antes y después de la intervención mediante doble ciego. La hipótesis se comprobó mediante t de Student.

Resultados: Se trataron 9 pacientes (9 ojos), 5 hombres y 4 mujeres, la edad promedio fue de 55.33 (rango, 20 a 84 años). Las causas de neovascularización corneal fueron queratopatía bulosa en 5 ojos (55.6%), cicatriz corneal en 2 ojos (22.2%). El comportamiento clínico de la neovascularización corneal a los 3 meses fue de oclusión parcial en 7 ojos correspondiendo al 77.8 % de los pacientes.

Conclusiones: La terapia fotodinámica con verteporfina es efectiva para reducir la neovascularización corneal. La seguridad del tratamiento es adecuada dado que solo se presentaron reacciones locales de fácil control.

Palabras clave: Terapia fotodinámica, verteporfina, neovascularización corneal, eficacia, seguridad.

Introducción

La ceguera corneal adquirida es la segunda causa más común de pérdida visual a nivel internacional. La neovascularización corneal afecta aproximadamente a 1.4 millones de personas en Estados Unidos de América. Es causa de baja visual y rechazo de trasplante corneal. El presente estudio pretende demostrar el efecto y seguridad de la terapia fotodinámica sobre la neoformación vascular corneal, la agudeza visual y el estado corneal en caso de requerir trasplante. En el instituto tenemos lo necesario para realizar este tratamiento, sin embargo actualmente no se ha enfocado su uso en córnea, ya demostrado en bibliografía internacional. Disponer de otra herramienta terapéutica, incluida en el cuadro básico, podría beneficiar a muchos pacientes con mal pronóstico visual y alto riesgo de rechazo a trasplante, disminuyendo el número de incapacidades o pensiones que se otorgan inherentes a la patología e impactando directamente en la economía del instituto.

Por ello consideramos de gran utilidad llevar a cabo este estudio cuyo objetivo principal es mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes, integrándolos a sus actividades productivas y con ello elevar la eficacia de la atención en nuestra institución con base en estudios científicos innovadores como el que proponemos.

El objetivo del estudio fue determinar la eficacia y seguridad de la terapia fotodinámica en la neovascularización corneal.

Marco teórico

Definición de la neovascularización corneal.

La ceguera corneal adquirida es la segunda causa más común de pérdida visual a nivel internacional.¹ La neovascularización corneal (NC), afecta aproximadamente a 1.4 millones de personas en Estados Unidos de América. Su etiología comprende infecciones, quemaduras químicas, enfermedades inmunológicas, desórdenes degenerativos, trauma previo, pérdida de la barrera de células madres limbicas y uso prolongado de lentes de contacto (hidrogel).² Leucoma, edema, depósitos de lípidos e inflamación son secuelas comunes que llevan a deterioro visual y pérdida del privilegio inmunológico empeorando el pronóstico de la queratoplastia penetrante (QPP).^{1,3,4}

La NC ocurre cuando el balance entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos se rompe.³ Es una respuesta patológica no específica, en la que la localización y número de vasos reflejan la ubicación y la severidad de la respuesta inflamatoria. Estos vasos pueden reducir la visión en tres formas:

1. Alterando la arquitectura estromal normal.
2. Permitiendo la fuga de lípidos hacia el estroma.
3. Incrementando la capacidad de rechazo del injerto QPP.⁵

Relación entre la neovascularización y trasplante corneal.

La córnea fue el primer trasplante de tejido sólido con éxito; es rechazada en menor proporción que otros tejidos trasplantados.¹ Debido a que es un tejido inmunológicamente privilegiado ante la ausencia de vascularización, canales linfáticos, complejo mayor de

histocompatibilidad clase II y la presencia de un ambiente inmunosupresivo por el humor acuoso.⁶

La fisiopatología del rechazo en el trasplante corneal se debe a una interrelación compleja entre el sistema inmunológico sistémico y ocular. El pronóstico del trasplante corneal se valora de acuerdo a cuatro grupos que reúnen diferentes enfermedades cuyo riesgo de rechazo es semejante:¹

Grupo 1: Queratocono central o paracentral, cicatriz inactiva o granular, distrofia central de Fuchs, rechazo a injerto temprano.

Grupo 2: Distrofia de Fuchs avanzada, queratopatía bulosa por pseudofluja, queratopatía bulosa por afaquia, queratitis por herpes simple inactivo, síndromes endoteliales intersticiales, distrofia macular.

Grupo 3: Queratitis bacteriana activa, queratitis por herpes simple activo, distrofias congénitas endoteliales hereditarias, queratitis fúngica activa, quemaduras químicas leves a moderadas, queratitis sicca.

Grupo 4: Quemaduras químicas severas, quemaduras oculares por radiación, pénfigo, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad neuroparalítica congénita, síndromes de clivaje, múltiples fallas a injertos.^{1,6}

El factor anatómico asociado a rechazo más común es la neovascularización corneal. Su tratamiento mejoraría el pronóstico de supervivencia del injerto en la QPP.^{1,3}

Métodos terapéuticos generales para la neovascularización corneal.

Se han utilizados métodos terapéuticos sin eficacia comprobada entre ellos inhibidores de la angiogénesis (esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina A, talidomida, entre otros). Además, restauración de la superficie ocular con trasplante de células limbares

o de membrana amniótica, ablación genética de CCR2 o CCR5 que inhiben la neovascularización corneal en ratones; así también moléculas para eliminar factor de crecimiento vascular endotelial-A y transferencia de genes de metaloclastasa de macrófagos y plásmidos en modelos animales. La fotocoagulación con láser de argón puede causar daño térmico, oclusión temporal y revascularización con aumento de la respuesta inflamatoria. La diatermia con aguja fina adjunta o como alternativa de lo anterior, tiene riesgo sangrados intraestromales, depósitos de cristales y retratamiento.³

Antecedentes y definición de la terapia fotodinámica.

La terapia fotodinámica (TFD) es una alternativa de tratamiento en estudio. En 1913 Meyer-Betz demostró los efectos de la hematoporfirina y sus derivados como sustancia fotosensible en el tratamiento de tumores en modelos animales.^{7,9} Hausmann fue probablemente el primer autor en reportar los efectos vasculares de la terapia fotodinámica en 1911, como un tratamiento coadyuvante en tumores cancerígenos de distintos órganos.^{7,11} Desde la década de los ochenta se utilizan estos fármacos fotosensibles en neoplasias oculares como retinoblastoma y melanoma. De esta forma el fármaco fotosensible debe tener selectividad, potencia, vida media adecuada y seguridad sistémica. Además de capacidad de incidir únicamente en un tejido determinado y de requerir una cierta cantidad de energía láser para ser activado. Vida media corta con menos fotosensibilidad al resto de los tejidos y por lo tanto recuperación más pronta y menos fototoxicidad. Así mismo, requiere un gran margen de seguridad sistémica en su uso.⁷⁻⁹

En el año 2000 inicia el uso de la verteporfina en Estados Unidos como fármaco fotosensible en la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE).¹⁰ La verteporfina es un derivado monoácido A de benzoporfirina, compuesto fotosensible que tiene un rango

de absorción de 680-695 nanómetros. Tiene una vida media de 5 a 6 horas. Se elimina a las 24 horas por vía biliar, heces (90%) y vía renal (1%).^{2, 3} Se fija a los receptores de lipoproteínas de baja densidad, formando complejos. El tejido neovascular está altamente provisto de estos receptores. El medicamento se acumula en el endotelio del tejido neovascular y es activado por la luz. Interactúa con moléculas de oxígeno y forma radicales libres. Estos últimos dañan el endotelio vascular, promoviendo la agregación plaquetaria y fomentando la formación de trombos. La eficacia de la TFD con verteporfina en neovascularización coroidea secundaria a degeneración macular relacionada a la edad ha sido comprobada en los estudios "Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP)".^{7, 11}

La terapia fotodinámica en el tratamiento de patología retiniana.

El procedimiento para tratar a las membranas subfoveales clásicas en la DMRE consiste en la infusión intravenosa de verteporfina durante 10 minutos. Reposo de 15 minutos. El compuesto fotosensible se activa por medio de un sistema láser diodo y una lámpara de hendidura que libera un poder estable con longitud de onda de 680-695 nanómetros.^{7, 8} Se requiere una dosis de 50 J/cm^2 con una intensidad de 600 mW/cm^2 y tiempo de exposición de 83 segundos.^{7-9, 11} Miopia patológica o coriorretinopatía serosa central son otros campos de uso.¹⁰ Esta tecnología empieza a tener auge como tratamiento alternativo en patología corneal.

La terapia fotodinámica en la neovascularización corneal.

Holzer y cols., fueron los primero en demostrar el efecto de la TFD con verteporfina en la neovascularización corneal en modelos animales. 150 Joule/cm^2 es la energía que

consideraron necesaria para la regresión máxima y sostenida de los neovasos. La luz de láser es dirigida directamente sobre la red neovascular corneal por 83 segundos. Los spots fueron de 4x4 mm a una intensidad de poder de 600mWatt/cm². El fotosensibilizante activado conduce a la producción local de formas de radicales libres de oxígeno reactivos para un área de 0.1 micras.² La citotoxicidad provoca la oclusión vascular a través de un complejo de cascada de eventos moleculares, celulares y fisiológicos; de esta forma se produce daño de las células endoteliales con la subsecuente adhesión plaquetaria, degranulación y formación de trombos.¹²

Los efectos secundarios locales conocidos son: hemorragias (células rojas extravasculares estromales microscópicas), edema corneal, remanentes vasculares estromales. En modelos animales no se demostró lesiones epiteliales, estromales o de la morfología y número de células endoteliales próximas. La cornea contralateral o humor acuoso ipsilateral o contralateral se mantuvieron sin cambios. La expresión de receptores de lipoproteínas de baja densidad en el segmento anterior (malla trabecular) no mostraron actividad. Los neovasos de pequeño y mediano calibre mostraron trombosis, destrucción de organelos intracelulares y presencia de cuerpos apoptóticos a las 1 a 2 semanas de la aplicación de tratamiento.³

Así, se sentaron las bases de su aplicación en NC. Maurizio Fossarello y cols., usaron verteporfina liposoluble en infusión intravenosa en diez minutos a una dosis de 6 mg/m² de área de superficie corporal diluida con 30 ml de dextrosa al 5%.^{4, 12} Quince minutos después de iniciar la infusión aplicaron láser no generador de calor, de baja intensidad de 689 nanómetro montado sobre una lámpara de hendidura. El tiempo de aplicación sobre la red neovascular fue de 83 segundo con un spot de 3-5 mm y un poder a

una intensidad de 600 mWatt/cm², dando una dosis total de 150 Joule/cm². El número y forma de aplicación de los spot fue realizada de acuerdo al área neovascular corneal, limbica y conjuntival adyacente.^{4,12}

Por lo tanto es considerado como un procedimiento mínimamente invasivo con selectividad potencial para la NC, sin dañar tejido contiguo. Sin cambios en la prueba de Schirmer 1, ni en la red vascular retiniana o coroidea. Facilidad y confort de su aplicación, tiempo corto de la sesión y la recuperación son ventajas de este procedimiento. Hay posibilidad de repetir el tratamiento en varias ocasiones en caso de lesiones recurrentes o resistentes mejorando el pronóstico de sobrevida de injertos corneales.⁴

Las desventajas son el costo de la verteporfina, particularmente en caso de varias sesiones y los efectos adversos potenciales en esta situación como fibrosis, visión borrosa. Además, hiperemia conjuntival y hemorragia superficial, luz estromal, poca actividad sobre vasos conjuntivales de mayor calibre, reacción adversa en el sitio de la inyección, reacción de fotosensibilidad, dolor de espalda relacionado con la infusión y persistencia de vasos en 22.2% a un año de seguimiento después de tratamiento.^{4,12}

La terapia fotodinámica como tratamiento eficaz de la neovascularización corneal.

En el 2007 Yoon y cols., seleccionaron pacientes con NC clínicamente estable. Ellos no mejoraron con esteroides tópicos al 1% durante cuando menos un mes. Se excluyeron pacientes con queratitis activa con proliferación vascular, inflamación, enfermedad hepática, porfiria o sensibilidad a sus derivados y embarazadas. Se reportó regresión

permanente de NC en 77.8% de los casos a un año de seguimiento. Oclusión vascular completa (50%) y parcial (27.8%) en mismo periodo de seguimiento con desarrollo recurrente de neovasos en un 11.1% de los casos.

En cuanto a la agudeza visual, se reportó que un 50% no presentaron cambios y sí mejoraría en una línea en 8 ojos (44.4%) y de dos líneas en 7 ojos (38.9%); agravada en 1 ojo (5.6%) (haze estromal leve). La presión intraocular no se modificó y el área de NC se redujo en $14.9 \pm 14.6 \text{ mm}^2$. Los ojos con oclusión completa postratamiento mostraron menor área de NC pretratamiento comparados con aquellos con oclusión no completa. Los pacientes sometidos a QPP previa aplicación de TFD no mostraron rechazo o vascularización del aloinjerto y se observó oclusión vascular completa permanente de la NC posterior a TFD en pacientes con rechazo a injerto.¹³

Material y método

Este estudio fue realizado con autorización del Comité Local de Investigación en Salud (CLIS) 3001 de la UMAE Hospital de Especialidades No 14 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Veracruz Norte; en el servicio de Córnea de esta institución. Siempre bajo el paradigma del consentimiento informado y firmado.

El proceso de estudio y recolección de datos abarcó de febrero del 2010 a noviembre del mismo año. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de vascularización corneal de cualquier edad y sexo, patología ocular diversa, candidatos o no a queratoplastia penetrante electiva, neovascularización corneal con las siguientes características: presencia de neovasos en mínimo 1 cuadrantes, que penetren más de 0.5 mm del limbo, en cualquier profundidad corneal, firma del formato de consentimiento informado y que pudieran acudir a revisiones frecuentes durante 3 meses después del tratamiento. Fueron excluidos pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a la verteporfina, que necesitaran una queratoplastia penetrante de urgencia, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, que no acepten el tratamiento, con patología sistémica que contraindique la aplicación de la terapia fotodinámica como insuficiencia renal, hepática, arterial, fotosensibilidad cutánea, vasculitis sistémica, coagulopatías y ojos sin posibilidades de recuperación visual definidos como ciegos.

La terapia fotodinámica con verteporfina liposoluble se administró en infusión intravenosa en a una dosis de 6 mg/m^2 de área de superficie corporal diluida con 30 ml de dextrosa al 5%. Durante la infusión se aplicó láser no generador de calor, de baja intensidad y 689 nanómetros, montado en una lámpara de hendidura, sobre la red

neovascular por 83 segundos con spots de 2-8 mm; un poder de intensidad a 600 mWatt/cm², dando una dosis total máxima de 200 Joule/cm². El número y forma de aplicación de los spots se realizó de acuerdo al área neovascular corneal, limbica y conjuntival adyacente.

Se midió y comparó el área de vascularización corneal en milímetros cuadrados en el antes y después de la intervención mediante doble ciego con fotografías clínicas tomadas con cámara FF450 Plus IRu de Zeiss para fondo de ojo pretratamiento; al mes y a los 3 meses postratamiento. Usamos el programa Imge Pro Plus 6 para las mediciones correspondientes. Se consideró oclusión completa, parcial o recanalización al grado de regresión vascular en el periodo establecido.

Determinamos la variabilidad interobservador a través de la correlación de Pearson. Se emplearon estadísticos de tendencia central, dispersión y proporción de aparición para variables cuantitativas y cualitativas. La comprobación de hipótesis se hizo con pruebas antes y después para variables dependientes empleando t de Student. Se valoró los efectos secundarios potenciales como fibrosis, visión borrosa, hiperemia conjuntival y hemorragia superficial, haze estromal, reacción en cámara anterior, poca actividad sobre vasos conjuntivales de mayor calibre, reacción adversa en el sitio de la inyección, reacción de fotosensibilidad, y dolor de espalda relacionado con la infusión.

Se llevó un registro independiente en el expediente clínico de la evolución de cada paciente considerando en cada valoración su agudeza visual en base a la cartilla de Snellen, presión intraocular, estado corneal.

Resultados

Tratamos con terapia fotodinámica usando verteporfina a 9 pacientes (9 ojos), 5 hombres y 4 mujeres, el promedio de edad fue de 55.33 (rango, 20 a 84 años). Las causas de neovascularización corneal más frecuentes fueron queratopatía bulosa en cinco ojos (55.6%), cicatriz corneal en dos ojos (22.2%). Los diagnósticos previos fueron trauma corneal y pseudofaquia en dos ojos (22.2%). Dos pacientes fueron tratados después con queratoplastia penetrante. (Cuadro I)

Al evaluar la variabilidad interobservador a través de la correlación de Pearson tuvo como resultado que esta fuera mínima en la evaluación basal y al mes, sin embargo esta es mayor en la valoración a los tres meses. (Cuadro II)

La valoración clínica de la agudeza visual pretratamiento más frecuente fue de movimiento de manos a 30 centímetros en tres ojos (rango movimiento de manos a 20/80), la presión intraocular y el área de neovascularización corneal promedio fue de 13.44 mmHg y 12.51 mm² respectivamente. Posterior al tratamiento la agudeza visual mejoró en cinco pacientes hasta dos líneas en general, empeorando en uno de ellos desde movimiento de manos a percepción de luz; en tres pacientes se mantuvieron igual al final del periodo de seguimiento. (Cuadro III)

La evaluación de la eficacia de la terapia fotodinámica a través de la determinación del área de neovascularización corneal por cada uno de los dos observadores así como en el periodo de seguimiento al mes y tres meses no hubo diferencia significativas. La presión intraocular al final del estudio fue de 15.67 mmHg, la cual tampoco fue estadísticamente significativa. (Cuadro IV)

El comportamiento clínico de la neovascularización corneal a los 3 meses posterior a la aplicación de la terapia fotodinámica fue de oclusión parcial en 7 ojos que corresponde al 77.8 % de los pacientes. (Cuadro V)

En relación a los efectos secundarios debido a la aplicación de la terapia fotodinámica con verteporfina se presentó ardor en tres ojos (33.3%) mejorando inmediatamente con la aplicación de colirios tópicos. (Cuadro VI)

**CUADRO I. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS
DE PACIENTES TRATADOS CON TERAPIA FOTODINÁMICA**

CARACTERÍSTICAS	PROMEDIO	DE.*
EDAD	55.3	21.8
	FRECUENCIA	%
GENERO		
Masculino	5	55.6
Femenino	4	44.4
OJOS		
Derecho	3	33.3
Izquierdo	6	66.7
DIAGNÓSTICOS PREVIOS		
Trauma	2	22.2
Pseudofaquia, distrofia endotelial de Fuchs	2	22.2
Queratitis herpética	1	11.1
Distrofia endotelial de Fuchs	1	11.1
Afaquia quirúrgica	1	11.1
Glaucoma congénito	1	11.1
Tracoma	1	11.1
DIAGNÓSTICO ACTUAL		
Queratopatía bulosa	5	55.6
Cicatriz corneal	2	22.2
Degeneración de Salzmann	1	11.1
Tracoma	1	11.1

*Desviación estandar

**CUADRO II. VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DE LA MEDICIÓN
DEL ÁREA DE NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL.**

VARIABLES	CORRELACIÓN INTRACLASE*
Observador 1 vs Observador 2 basal	0.957**
Observador 1 vs Observador 2 al mes	0.973**
Observador 1 vs Observador 2 a los 3 meses	0.606

*Correlación de Pearson

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

CUADRO III. EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA AGUDEZA VISUAL

AGUDEZA VISUAL*		
PACIENTES	ANTES	DESPUÉS
1	MM ^a 30 cm	MM 30 cm
2	20/400(.)20/50	20/400(.)20/50
3	CD ^b 50 cm	CD 1 mts
4	MM 30 cm	PL ^c
5	MM 30 cm	MM 50 cm
6	20/200 (.)20/100	20/80 NM
7	CD 40 cm	CD 1 5 mtrs
8	MM 50 cm	MM 50 cm
9	CD 1 mtrs	20/200 (.)20/100

* En base a la cartilla de Snellen

a Movimiento de mano

b Cuenta dedos

c Percepción de luz

CUADRO IV. EFICACIA DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA EN LA NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL

CARACTERÍSTICAS	GRUPOS				p**
	ANTES		DESPUÉS		
	PROMEDIO*	DE ⁿ	PROMEDIO*	DE ⁿ	
Presión intraocular	13.44	3.94	15.67	4.95	0.212
Observador 1 Basal vs Mcs	11.82	22.19	3.071	4.24	0.285
Observador 1 al Mcs vs 3 Meses	3.071	4.24	3.93	3.83	0.29
Observador 2 Basal vs Mcs	13.22	18.71	3.62	4.88	0.162
Observador 2 al mcs vs 3 meses	3.62	4.88	3.07	3.53	0.448
Observador 1 Basal vs 3 Meses	11.82	22.19	3.93	3.83	0.29
Observador 2 Basal vs 3 Meses	13.22	18.71	3.07	3.53	0.12

* Milímetros cuadrados

** t de Student para grupos dependientes

*Desviación estándar (milímetros cuadrados)

CUADRO V. COMPORTAMIENTO DE LA NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL A LOS 3 MESES DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA

RESULTADO	FRECUENCIA	%
Oclusión total	1	11.1
Oclusión parcial	7	77.8
Recanalización	1	11.1

CUADRO VI. EFECTOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO CON TERAPIA FOTODINÁMICA

EFECTOS SECUNDARIOS	FRECUENCIA	%
Ninguno	1	11.1
Ardor	3	33.3
Ardor, lagrimeo	1	11.1
Ardor, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, hiperemia y hemorragia conjuntival	1	11.1
Lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, hiperemia y hemorragia conjuntival	1	11.1
Visión borrosa	1	11.1
Hiperemia conjuntiva y hemorragia superficial	1	11.1

Discusión

La ceguera corneal adquirida es la segunda causa más común de pérdida visual a nivel internacional.¹ Su etiología comprende infecciones, quemaduras químicas, enfermedades inmunológicas, desórdenes degenerativos, trauma previo, pérdida de la barrera de células madre liméricas y uso prolongado de lentes de contacto (hidrogel).² El factor anatómico asociado a rechazo más común es la neovascularización corneal. Su tratamiento eficaz mejoraría el pronóstico de supervivencia del injerto en la queratoplastia penetrante.^{1,3}

Se han utilizado múltiples métodos terapéuticos sin eficacia comprobada y alguno de ellos con efectos secundarios importantes. En el año 2000 inicia el uso de la verteporfina en Estados Unidos como fármaco fotosensible en la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE).¹⁰ Holzer² y asociados, así como Yoon³ y asociados demostraron su efecto oclusivo en modelos animales con neovascularización corneal inducida con mínimos efectos secundarios, estableciendo parámetro en el proceso de tratamiento como el poder total efectivo de láser que fue de 150 Joule/cm², los cuales consideramos en este estudio. En humanos, Fosarello⁴ y asociados así como Yoon¹³ y asociados reportaron los efectos positivos de la terapia fotodinámica con verteporfina, con mínimos efectos adversos.

En nuestro estudio, analizamos la eficacia de la terapia fotodinámica con verteporfina en 9 pacientes con vascularización corneal secundaria a procesos patológicos diversos que afectan la agudeza visual y la posibilidad de rehabilitación. Después de tres meses de seguimiento observamos una disminución del área vascular corneal en el total de los casos estudiados siendo parcial en el 77.8% en comparación con la oclusión completa que encontró Yoon¹³ en el 50% de sus pacientes, y recanalización en el mismo porcentaje.

Dos de los pacientes fueron tratados con queratoplastia penetrante posterior a la aplicación de la terapia fotodinámica sin presentar datos de rechazo hasta el momento.

La agudeza visual mejoró en cinco de los nueve pacientes, hallazgo comparable con reportes anteriores.¹³ La presión intraocular se mantuvo estable no representando riesgo para ninguno de los pacientes y los efectos secundarios locales y sistémicos fueron mínimos, siendo el ardor el principal sintoma manifestado.

Las desventajas principales son el costo del procedimiento en especial cuando se requiere una segunda intervención como podría ser nuestro caso y los efectos secundarios potenciales como disminución de la agudeza visual, reacción en el sitio de la inyección, fotosensibilidad y dolor de espalda relacionado con la aplicación,⁴ ninguno de los cuales fueron observado en nuestro estudio.

A pesar que estadísticamente no se mostró diferencia significativa al comparar la eficacia de la terapia fotodinámica por la determinación del área de neovascularización corneal a los tres meses, esto puede deberse al número tan pequeño de pacientes intervenido, lo cual se puede considerar para la realización de estudios posterior con un tamaño de muestra superior.

Conclusiones

Se puede considerar a la terapia fotodinámica con verteporfina como efectiva para reducir la neovascularización corneal y contribuir a la rehabilitación de los pacientes a través de trasplante corneal y su sobrevida. La seguridad del tratamiento es adecuada dado que solo se presentaron reacciones locales de fácil control.

Bibliografía

1. Sánchez-Cornejo M, Olivares-Morales OE, Lima-Gómez V. Factores asociados con rechazo a trasplante de córnea, por grupos de pronóstico. *Rev Mex Oftalmol.* 2009; 83(4):217-220.
2. Holzer MP, Solomon KD, Vroman DT, *et al.* Photodynamic therapy with verteporfina in a rabbit model of corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 2954–2958.
3. Yoon K, Ahn KY, Kim KK. Experimental Inhibition of Corneal Neovascularization by Photodynamic Therapy with Verteporfin. *Current Eye Research.* 2006; 31 215-224.
4. Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, Serra A. Photodynamic therapy of corneal neovascularization with verteporfin. *Cornea.* 2003, 22(5): 485-488
5. Beteck M, Baca O, Velasco R. Hallazgos histopatológicos de la Neovascularización corneal en correlación con la fluorangiografía corneal. *Rev Mex Oftalmol.* 2007; 81(3):164-170.
6. Boisjoly HM, Tourigny R, Bazin R, *et al.* Risk factors of corneal graft failure. *Ophthalmology.* 1993 Nov; 100(11): 1728-35.

7. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198-207.

8. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1442-1447.

9. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin Fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment-TAP and VIP Report 2. *Arch Ophthalmol*. 2003; 117:1253-1268.

10. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin: 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 1. *Ophthalmology*. 2001; 108:841-852.

11. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. TAP No. 5. *Arch Ophthalmol.* 2002; 1307-1314.

12. Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, Serra A. Photodynamic therapy with verteporfin (Visudyne) for pterygium. *Ophthalmic Res.* 2001; 33 (S1): 138.

13. Yoon K, You I, Kang I. Photodynamic therapy with verteporfin for corneal Neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144.390-395

Anexo I

Carta de consentimiento informado para participar en proyectos de investigación clínica. Lugar y fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado:

“Eficacia de la terapia fotodinámica en la neovascularización corneal”

Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud o la CI IS 3001: 10-3001-10

El objeto del estudio es determinar la eficacia de la terapia fotodinámica en la neovascularización corneal con fines terapéuticos.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en ser sometido a aplicación de terapia fotodinámica previa aplicación de verteporfina intravenosa. El estudio durará 3 meses desde su fase inicial con fases de seguimiento. Durante este tiempo estaré bajo control médico, no recibire 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.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: fotosensibilidad cutánea a la luz solar, reacción de hipersensibilidad al fotosensibilizador intravenoso como náuseas, vómito, síncope, angioedema, urticaria; reacciones locales como tromboflebitis y eritema en sitio de la aplicación. Inflamación del segmento anterior.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en caso de que el proyecto modifique o interfiera con el tratamiento habitual del paciente el investigador se compromete a dar información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento).

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo

Nombre y firma del paciente

Nombre, firma, matrícula del investigador principal

Números de teléfonos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: 2292361145 y 2292070029.

Testigos

Anexo II

Hoja de recolección de datos.

Evaluación de la eficacia de la terapia fotodinámica con verteporfina en pacientes con neovascularización corneal									
Fecha		Médico tratante					Folio		
Nombre completo									
Fecha de nacimiento			Sexo			Ocupación			
Día	Mes	Año	H	M					
Diagnostico y condicion previa									
Edad			Fecha de tratamiento o retratamiento						
Numero y tamaño (mm) de spots									

Agudeza visual	OD	OI	Fecha
Pretratamiento			
Postratamiento (Primera valoración)			
Segunda valoración			
Tercera valoración			
Cuarta valoración			

Efectos secundarios postratamiento			
Ninguno (N), leve (1), moderado (2), grave (3)			
	OD	OI	Fecha
Ardor			
Lagrimo			
Sensación de cuerpo extraño			
Prurito			
Fotofobia			
Visión borrosa			
Haze estromal			
Reacción adversa en el sitio de la inyección			
Reacción en cámara anterior			
Hiperemia conjuntival y hemorragia superficial			
Reacción de fotosensibilidad			
Fibrosis corneal y conjuntival			
Otros (especifica y cuantifique)			

Avance de la neovascularización corneal desde el limbo				
Superficie	Menor de 0.5 mm	Entre 0.5 y 1 mm	Entre 1 y 1.5 mm	Mayor de 1.5 mm
Pretratamiento (Fecha)				
Postratamiento (Fecha)				

Profundidad de la neovascularización corneal		
	Superficial	Profunda
Pretratamiento (Fecha)		
Postratamiento (Fecha)		

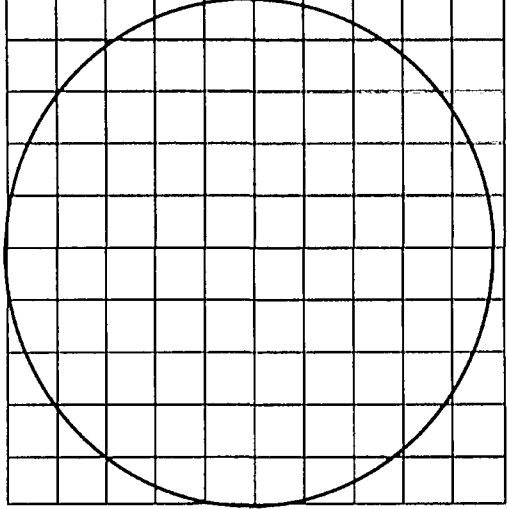
Área de la neovascularización pretratamiento (mm²)	
Área de la neovascularización postratamiento (mm²)	
6 semanas	12 semanas
Porcentaje de aumento o disminución (+), (-), (=)	
6 semanas	12 semanas

Oclusión vascular postratamiento				
Fecha	Completa	Parcial	Recanalización	Ninguna

Esquema de neovascularización corneal

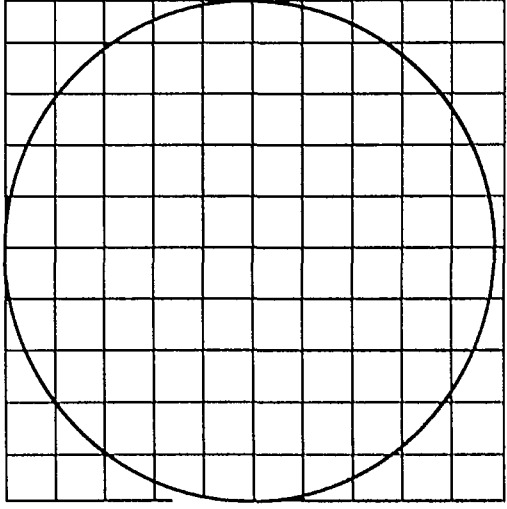
Cada cuadro representa 1 mm

Ojo derecho



10 mm

Ojo izquierdo



10 mm

Agradecimientos

- ❖ A Dios por darme la fuerza necesaria para seguir adelante y haber llegado hasta estos instantes.
- ❖ A mis padres por haberme apoyado en todo momento, que sin ellos no hubiera podido lograr lo que hasta hoy, por su comprensión y bendición,
- ❖ A mis hermanos por estar siempre allí, cuando los necesitaba y por el amor que siempre me dieron.
- ❖ A mi maestro, Dr. Armando Muñoz Perez, que ha velado por nuestro aprendizaje, gracias a su dedicación y gran personalidad hemos crecido como profesionistas y también como personas. Gracias.
- ❖ A nuestros profesores de los cuales me llevo un poco de cada uno en particular, todos seres humanos muy capaces y siempre serán respetados y admirados por un servidor
- ❖ A mis compañeros por los tres años de convivencia y apoyo en todo momento, deseándoles lo mejor en el porvenir
- ❖ Agradecimiento profundo al personal de mi honorable institución Unidad Médica de Alta Especialidad IMSS Veracruz, a las instituciones por las que rotamos, de las cuales seamos muchísimo provecho, y en general a la población veracruzana por haberme acogido y confiado en mí. Gracias.