



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 CMN SIGLO XXI

TÍTULO

**REGRESIÓN EN LA NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL EN PACIENTES
TRATADOS CON TERAPIA FOTODINÁMICA CON VERTEPORFIRINA EN EL
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMNSXXI**

TESIS QUE PRESENTA

DR. CÉSAR DAVID DÍAZ DÁVALOS

PARA OBTENERE EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD

OFTALMOLOGÍA

ASESOR CLÍNICO

DRA. SILVIA FLORES GÓNGORA

ASESOR METODOLÓGICO

DR ARTURO CARRASCO QUIROZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

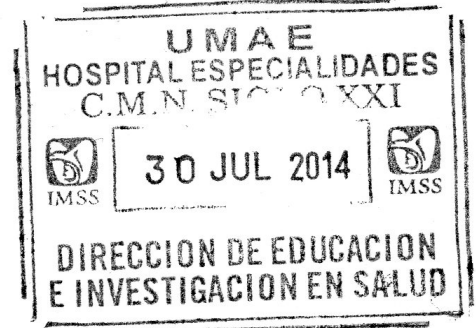
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.




DOCTORA

DIANA G. MENEZ DÍAZ



JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

MANUEL ENRIQUE ESCANIO CORTÉS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO

XXI


DOCTORA

SILVIA FLORES GÓNGORA

ESPECIALIDAD: CÓRNEA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mi padre: esta tesis es el resultado de lo que me has enseñado en la vida, ya que siempre has sido una persona honesta, entregada a tu trabajo, y un gran líder, pero más que todo eso, una gran persona que siempre ha podido salir adelante y ser triunfador. Es por ello que hoy te dedico este trabajo de tesis.

A mi madre, gracias por confiar en mí y darme la oportunidad de culminar esta etapa de mi vida, por ser el ejemplo para salir adelante y por los consejos que han sido de gran ayuda para mi vida y crecimiento. Gracias por llevarme en sus oraciones porque estoy seguro que siempre lo hace.

A mis hermanos, que con su amor me han enseñado a salir adelante. Gracias por su paciencia, gracias por preocuparse por su hermano, gracias por compartir sus vidas, pero sobre todo, gracias por estar en otro momento tan importante en mi vida.

A mis maestros, que en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida, a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estás paginas de mi tesis.

A Dirce, gracias por permitirme formar parte de tu vida, gracias por tu amor, gracias por ser como eres, por ser comprensiva y brindarme tu apoyo incondicional lo cual logró impulsarme en todo momento hasta alcanzar mi objetivo deseado.

A mi asesor de tesis: Arturo Carrasco Quiroz, con mucho respeto, cariño y agradecimiento por su apoyo, orientación y comprensión lo cual me ayudó a lograr el éxito esperado.

A mis amigos y personas que han estado a mi alrededor con su apoyo, gracias por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida y estar siempre en las buenas y en las malas, jamás lo olvidaré.

¿Qué es la vida? Un frenesí,

¿Qué es la vida? Una ilusión,

Una sombra, una ficción,

Y el mayor bien es pequeño;

Que toda la vida es sueño,

Y los sueños, sueños son.

Pedro Calderon de la Barca



TABLA DE CONTENIDO

	Página
Abreviaturas	5
Resumen	6-7
Requisito universitario	8
Número de registro del sirelcis	9
Antecedentes	10-21
Justificación	22
Planteamiento del problema y Pregunta de investigación	23-24
Hipótesis	24
Objetivos	24
Pacientes, material y métodos	25-28
Variables	28-29
Descripción general del estudio	30-31
Análisis estadístico	31
Apartado de Aspectos éticos	32-33
Factibilidad	34
Resultados	35-42
Discusión	43-45
Conclusiones	46
Anexo 1. Técnica de aplicación de TFD	48-49
Anexo 2. Hoja de recolección de datos	50-51
Anexo 3. Técnica de análisis de imagen con IMAGJ paso a paso	51-54
Bibliografía	55-57



ABREVIATURAS

TFD: Terapia Fotodinámica

NVC: Neovascularización corneal

QPP: Queratoplastía penetrante

HECMNSXXI: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI



REGRESIÓN EN LA NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL EN PACIENTES TRATADOS CON TERAPIA FOTODINÁMICA CON VERTEPORFIRINA EN EL SERVICIO DE OF TALMOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNSXXI

Díaz Dávalos César David, Carrasco Quiroz Arturo, Flores Góngora Silvia.

RESUMEN

ANTECEDENTES: La neovascularización corneal es una condición que amenaza la visión por lo general asociada con trastornos inflamatorios o infecciosos de la superficie ocular ⁽³⁾ ⁽⁵⁾. Uno de los tratamientos actuales es la terapia fotodinámica, el uso de un fotosensibilizador para ocluir los vasos, se ha producido con éxito la trombosis microvascular con un daño mínimo al tejido normal circundante ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾ ⁽²²⁾.

OBJETIVO: Determinar cuantitativamente el porcentaje de regresión en la neovascularización corneal que presentan los pacientes tratados con TFD con verteporfirina.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de tratamiento de antes y después; experimental, analítico, prospectivo y longitudinal.

RESULTADOS: De los 25 neovasos analizados, 8 vasos (32%) presentaron al mes una oclusión total del 100%, 15 vasos (60%) una oclusión parcial en el rango de 15.3% al 85.1%, y 2 vasos (8%) empeoramiento en la vascularización corneal. El promedio del área de neovascularización corneal disminuyó significativamente



en un 70% de $0.147 \pm 0.118 \text{ mm}^2$ a $0.045 \pm 0.046 \text{ mm}^2$, ($P < 0.0005$) posterior a la TFD.

CONCLUSIONES: La terapia fotodinámica con verteporfina es un procedimiento seguro y efectivo para reducir la neovascularización de la córnea y se puede utilizar para inhibir la angiogénesis en la córnea. Primer estudio de análisis cuantitativo de la regresión en la NVC.

PALABRAS CLAVE: neovascularización corneal, terapia fotodinámica, vertepofirina.



1. Datos del alumno	1. Datos del alumno
Apellido Paterno:	Díaz
Apellido Materno:	Dávalos
Nombre	César David
Teléfono	5535181346
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Oftalmología
No. de cuenta	512220448
2. Datos del Asesor	2. Datos del Asesor
Apellido Paterno	Góngora
Apellido Materno	Flores
Nombre	Silvia
Apellido Paterno	Carrasco
Apellido Materno	Quiroz
Nombre	Arturo
Apellido Paterno	Soto
Apellido Materno	Dávila
Nombre	Marco
3. Datos de la Tesis	
Título	REGRESIÓN EN LA NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL EN PACIENTES TRATADOS CON TERAPIA FOTODINÁMICA CON VERTEPORFIRINA EN EL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNSXXI
No de páginas	57
Año:	2015



Dictamen

Página 1 de 1

MÉXICO



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. SEPÁRAGO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 28/02/2014

DR. ARTURO CARRASCO QUIROZ

PRESENTE

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

**REGRESIÓN EN LA NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL EN PACIENTES TRATADOS CON
TERAPIA FOTODINÁMICA CON VERTEPORFIRINA EN EL SERVICIO DE OPTALMOLOGÍA
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMSSXXI**

que usted somió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación
en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la
calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es
AUTORIZADO, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
4-0000-3601-219

ATENTAMENTE

DR.(A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD



INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

La claridad corneal y avascularidad son importantes para el rendimiento óptico adecuado de la córnea ⁽¹⁾. Investigaciones recientes se han centrado en la comprensión de los mecanismos que son operativos en el mantenimiento de avascularidad corneal en condiciones homeostáticas y herida avascular ⁽¹⁾ ⁽²⁾. Estos estudios sugieren que el privilegio de la angiogénesis corneal implica varias cascadas de procesos activos y no es un proceso pasivo. ⁽³⁾

La neovascularización corneal es una condición que amenaza la vista por lo general asociada con trastornos inflamatorios o infecciosos de la superficie ocular. Se define como formación de nuevas estructuras vasculares en las zonas que antes eran avasculares. ⁽¹⁾

Tres mecanismos superpuestos pueden estar involucrados en la regulación de la neovascularización: vasculogénesis: la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de angioblastos derivados de la médula ósea (principalmente durante la embriogénesis); reclutamiento de células progenitoras endoteliales vasculares y la angiogénesis: la formación de nuevos vasos preexistentes de estructuras vasculares. La angiogénesis es común en el crecimiento del tumor y en desórdenes de la córnea y la retina. Se ha demostrado que existe un equilibrio



entre los factores angiogénicos, como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y moléculas antiangiogénicos, tales como angiostatina, endostatina, o factor derivado de del epitelio pigmentario (PEDF), en la córnea. Varios trastornos inflamatorios, infecciosos, degenerativos y traumáticos se asocian con la neovascularización corneal, en el que el equilibrio se inclina hacia la angiogénesis. La patogénesis puede estar influenciada por metaloproteinasas de la matriz y otras enzimas proteolíticas^{(1) (2) (3)}.

Después de una lesión corneal, la cicatrización de heridas a menudo procede sin neovascularización corneal. Sin embargo, puede ser inducida durante la cicatrización de heridas en varios desordenes corneales ya sean inflamatorias, infecciosas, degenerativas, y traumática^{(3) (5)}. Las enfermedades asociadas con la neovascularización corneal incluyen trastornos inflamatorios, rechazo de injerto de córnea, queratitis infecciosa, hipoxia relacionada con lente de contacto, quemaduras alcalinos, úlcera estromal, aniridia, y la deficiencia límbica.⁽⁵⁾

MECANISMOS DE NVC						
Causa	Grado de NVC	Defecto epitelial	Activación de queratocitos	Inflamación	Cel madre deficientes	Hipoxia
Uso de LC	+	-	-	-	-	+

Trauma	++	+	+	+	+	-
Infecciones	+++	+	+	++	-	-
Enfermedades del sistema inmune	+++	-	+	++	+	-
Desórdenes degenerativos	+	-	-	++	-	-
Queratitis intersticial	++	-	+	++	-	-
Úlceras estromales	++	+	+++	+++	-	-
Enfermedades de deficiencia de células limbares	+++	++	-	-	+++	-
Quemaduras químicas	+++	+++	++	++	+++	-
Aniridia congénita	+++	-	-	-	++	-

NVC: neovascularización corneal. -: no aplica, + evidencia limitada, ++ participación moderada, +++ participación marcada

En estas condiciones, el equilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos se puede inclinar en favor de la neovascularización debido a la regulación por incremento de factores angiogénicos y / o la regulación a la baja de los factores antiangiogénicos ⁽⁶⁾ ⁽⁸⁾.

La vascularización del estroma corneal es una respuesta patológica no específica en donde la localización y el número de vasos refleja la ubicación y la severidad

de la respuesta inflamatoria. Estos vasos estromales pueden reducir la visión en tres formas: ⁽¹⁵⁾

1. Alterando la arquitectura estromal normal.
2. Permitiendo la fuga de lípidos hacia el estroma.
3. Incrementando la capacidad de rechazo del aloinjerto en queratoplastía penetrante ⁽¹⁵⁾.

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

El suministro de sangre a la córnea se deriva de las arterias ciliares, ramas de la arteria oftálmica que posteriormente se divide y termina en el plexo pericorneal en el área limbal ⁽¹⁾. La neovascularización corneal implica el surgimiento de nuevos vasos esencialmente de capilares y vénulas del plexo pericorneal. ⁽³⁾

Tres entidades clínicas de la neovascularización corneal se pueden distinguir: (1) la neovascularización de la membrana Descemet profunda en la queratitis herpética y luética intersticial, (2) la neovascularización del estroma se asocia principalmente con la mayoría de las formas de queratitis estromal, y (3) pannus vascular compuesto de tejido conectivo proliferativo en la periferia corneal superficial y asociada principalmente con desórdenes de la superficie ocular ⁽⁴⁾ ⁽⁶⁾.

Enfermedades neovasculares e infecciones de la córnea y otras partes del ojo representan una importante carga para la salud pública. Aunque la incidencia exacta y las tasas de prevalencia de neovascularización corneal en los Estados Unidos son desconocidas, la tasa de incidencia se estima en 1,4 millones de

pacientes por año en base a una extrapolación de la tasa de prevalencia del 4,14% en el Massachusetts Eye and Ear Infirmary en 1996. El 20% de muestras corneales obtenidos durante el trasplante corneal muestran evidencia histopatológica de neovascularización⁽⁴⁾ ⁽⁶⁾. Esta entidad no sólo puede reducir la agudeza visual, sino también empeorar el pronóstico de la queratoplastía penetrante posterior ⁽⁵⁾ .

La calidad óptica de la córnea con la NVC se puede reducir por cinco mecanismos posibles: (1) la opacidad causada por las células sanguíneas que circulan en los canales vasculares, (2) de la arquitectura irregular de las paredes vasculares que inducen aberraciones de orden superior, (3) alteraciones en el espaciamiento de colágeno del estroma entre los vasos sanguíneos (4) las fugas de líquidos, edema, y la deposición de lípidos en el tejido que rodea los vasos sanguíneos permeables, y (5) en el caso de pannus superficial, causando irregularidad de la superficie corneal ⁽⁶⁾ .

La fuga de los lípidos en el estroma en las queratitis herpéticas da como resultado la neovascularización corneal y opacificación. La queratopatía lipídica que recubre la zona pupilar causa una drástica reducción de la agudeza visual. La neovascularización corneal periférica asociado a la cicatrización estromal puede, en circunstancias excepcionales, reducir la visión mediante la inducción indirecta

astigmatismo en la córnea central, pero aislada la neovascularización corneal suele no alterar la agudeza visual. ⁽¹⁾

Los factores de riesgo para neovascularización corneal después de trasplante de córnea se han evaluado en pacientes sin inflamación activa, previa neovascularización corneal, o con defecto epitelial persistente ^{(2) (4)}. El riesgo de la neovascularización corneal aumentó cuando nudos de sutura fueron enterrados en el estroma del huésped, cuando estaba presente blefaritis activa, o cuando se utilizó un gran lecho receptor ^{(1) (4)}. Así mismo, se han estudiado las diversas patologías que cursan con neovasos corneales como resultado de infecciones, alergias, toxicidad, anoxia y causas inmunológicas, cuya presentación puede ser causa de ceguera corneal, indicador de un proceso curativo o sufrimiento corneal ⁽¹⁶⁾. La presencia de neovasos corneales puede evitar la perforación corneal facilitando el transporte de nutrientes, factores inmunoprotectores, factores antimicrobianos y antiproteasas al estroma corneal ⁽¹⁷⁾. Los neovasos corneales pueden desarrollarse en tres niveles distintos ⁽¹⁶⁾:

1. Vasos subepiteliales y estromales superficiales en respuesta a enfermedades corneales superficiales (blefaritis crónica, flictenulosis, uso de lentes de contacto, defectos epiteliales recurrentes, etc.) ^{(1) (16)}.
2. Vasos en el estroma medio en respuesta a una inflamación crónica (queratitis necrotizante herpética, abscesos corneales bacterianos o micóticos, quemaduras químicas) ⁽¹⁶⁾.

3. Vasos en el estroma profundo, anteriores a la membrana de Descemet, en ojos con queratouveítis (queratitis intersticial sifilítica)⁽¹⁶⁾.

Los vasos sanguíneos que invaden el estroma provienen de los vasos conjuntivales superficiales, vasos esclerales profundos o vasos de iris, cuando existe un contacto del mismo con la córnea o con una herida corneal encarcerada⁽¹⁾. Los nuevos vasos surgen como dilataciones vasculares, la mayoría provenientes de vénulas más que de arteriolas⁽¹⁶⁾. Estos vasos se extienden progresivamente hacia el estroma, donde maduran en forma de arteriolas con paredes vasculares de músculo liso, vénulas y capilares⁽¹⁶⁾. Siguen un trayecto del limbo hacia el centro de la córnea formando anastomosis vasculares y conformando una red vascular, generalmente confinada a una capa o a una región corneal⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾.

POSIBLES FACTORES QUE EXPLICAN PRIVILEGIO ANGIOGÉNICO DE LA CÓRNEA

Varios mecanismos pueden contribuir a avascularidad corneal y la patogénesis de la neovascularización de la córnea⁽¹⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ : (1) consideraciones mecánicas de la anatomía de la córnea (incluyendo la deshidratación constante que resulta en apretadas laminillas de colágeno y la presencia de redes de queratocitos compactos entre las lamelas), (2) la naturaleza angiostático de las células

epiteliales de la córnea, (3) el privilegio inmune de la córnea y su dependencia de la inducción de la desviación inmune asociada a la cámara anterior (DIACA), en el que se suprime, hipersensibilidad de tipo retardado específicas de antígenos, (4) bajar la temperatura corneal, inervación extensa, y el movimiento del humor acuoso a través de la córnea, (5) niveles bajos (o incluso ausencia) de factores angiogénicos en condiciones homeostáticas y durante la curación de heridas de córnea avascular, (6) los bajos niveles de proangiogénicos, (7) la función de barrera de las células limbares, (8) La actividad de la producción de factores antiangiogénicos potentes que contrarrestan los estímulos proangiogénicos durante la homeostasis y la cicatrización de heridas avasculares ⁽¹⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

TRATAMIENTO

Los tratamientos actuales para la neovascularización corneal, incluyen medicamentos como esteroides o los inhibidores de la angiogénesis, la fotocoagulación con láser argón y la cirugía tienen limitaciones clínicas ⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁶⁾⁽²²⁾.

El tratamiento con esteroides es a menudo ineficaz y puede dar lugar a efectos secundarios graves en su uso a largo plazo ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾. La fotocoagulación con láser argón no se ha aceptado de manera uniforme debido a el daño térmico al tejido adyacente con un resultante aumento de la respuesta inflamatoria, y el posible empeoramiento de la lesión. ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾. La diatermia con aguja fina puede ser de uso útil, pero puede ocurrir complicaciones tales como hemorragia intraestromal y

depósitos cristalinos y pueden ser necesarios múltiples sesiones son resultados significativos⁽²⁰⁾.

La terapia fotodinámica, el uso de un fotosensibilizador para ocluir los vasos, ha producido con éxito la trombosis microvascular con un daño mínimo al tejido normal circundante en modelos animales⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽²²⁾. En la terapia fotodinámica, la generación de radicales libres de oxígeno a partir de la interacción de la luz, el oxígeno y el efecto fotosensibilizante induce daño en las células endoteliales y la formación de trombos, lo que resulta en la oclusión de neovascularización⁽¹³⁾. Varios fotosensibilizantes como la rosa bengala, benzoporfirina liposomal y puritina han sido reportados⁽²²⁾. Recientemente, la verteporfina, un derivado de la benzoporfirina, anillo monoácido fotosensibilizador, se ha convertido en el mercado disponible⁽¹³⁾⁽¹⁶⁾. La terapia fotodinámica con verteporfina se ha demostrado que son eficaces para el tratamiento de la neovascularización coroidea subfoveal. Holzer et al demostró por primera vez que la terapia fotodinámica con verteporfina podría producir una regresión significativa de la neovascularización corneal en un modelo animal⁽¹²⁾.

Su utilización ha sido autorizada por la *Food and Drugs Administration* para el tratamiento selectivo de la neovascularización coroidea asociada con la degeneración macular⁽⁶⁾. El mecanismo de acción consiste en ocasionar daño

local al endotelio neovascular y producir la oclusión de los vasos ⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽²²⁾. 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. Una vez que la verteporfirina se ha concentrado en las áreas dañadas se excita con la luz de un láser rojo a una longitud de onda de 689 nm; hasta este momento la verteporfirina no tiene ningún efecto sobre los tejidos ⁽⁹⁾. Una vez activada por la luz del láser, 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 verteporfina, esta en 689 nanómetros, de uso endovenoso; es eliminado de la sangre luego de 24 hrs de la aplicación y excretado por el sistema hepatobiliar, se puede detectar en las membranas neovasculares 10 minutos despues de su aplicación, y comienza a ser eliminado 15 minutos después, hasta desaparecer de la lesión una hora mas tarde, se han reportado mínimas reacciones adversas, principalmente relacionada con la fotosensibilidad cuando el paciente se expone a la luz solar ⁽¹⁵⁾.

El uso de verteporfirina como tratamiento de la neovascularización corneal ha sido estudiado de manera experimental en conejos, resultando eficaz y segura para la estructura del segmento anterior adyacente al sitio de tratamiento; adicionalmente

se encuentra experiencia reportada en serie de casos aislados con neovascularización corneal donde se ha observado oclusión de los neovasos mejoría de edema corneal, con un buen perfil de seguridad ^{(8) (9) (10) (13)}

Abdullah y cols., estudiaron 33 ojos encontrando que en 22 (66,7%) ojos mostró una disminución de la neovascularización corneal y la evidencia de trombosis vascular. La oclusión vascular completa se logró en 14 (42,4%) ojos, la oclusión parcial se logró en 8 (24,2%) ojos, y sin oclusión vascular en 11 (33,3%) ojos.

Verdiguel y cols., estudiaron 50 ojos de 49 pacientes candidatos a queratoplastía parcial penetrante de alto riesgo con neovascularización corneal de dos o más cuadrantes, tratados con terapia fotodinámica intravenosa. Encontrando como resultados que la longitud de la neovascularización corneal antes y después de la terapia fotodinámica fue de 4.39 ± 2.24 mm contra 3.71 ± 2.48 mm ($p < 0.0001$), respectivamente. Esta involución se mantuvo a dos meses de seguimiento.

Entre los efectos adversos observados posterior a la aplicación de verteporfirina se encuentran la cefalea y las reacciones locales en el sitio de administración (rash y dolor) en 18 a 20 % de los pacientes, visión borrosa, disminución de la agudeza visual de cuatro o más líneas en la cartilla de Snellen en 1 a 4 % de los pacientes; en 1 a 10 % de los pacientes se pueden presentar conjuntivitis,



diplopía, lagrimeo, prurito ocular, hemorragias subconjuntivales, subretinianas o vítreas y xeroftalmia inmediatas ⁽¹⁴⁾.

Se deben realizar recomendaciones precisas a los pacientes de no exponerse al sol o a una luz brillante en los 5 días siguientes al tratamiento 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 ⁽¹⁴⁾.



JUSTIFICACIÓN

La córnea es un tejido transparente y con un privilegio inmunológico particular ya que es avascular y con ausencia de vasos linfáticos.⁽¹⁾ Debido a este privilegio inmunológico la córnea es el tejido con mejores tasas de éxito después de un trasplante. En ocasiones por diferentes patologías (infecciones, traumatismos, rechazo corneal) la córnea pierde su estado avascular, formando neovasos corneales, repercutiendo en su estado de privilegio inmunológico^{(1) (9) (10)}. La principal causa de rechazo corneal son los pacientes trasplantados con neovascularización corneal prequirúrgica⁽¹⁶⁾.

En nuestro hospital un gran número de pacientes presentan neovascularización corneal previo a un trasplante corneal con lo cual disminuye el éxito del trasplante aumentando la falla de injerto y el episodio de rechazo corneal. A estos pacientes se les ofrece rutinariamente previo al trasplante un tratamiento por medio de terapia fotodinámica con verteporfirina en el intento de aumentar el éxito del trasplante al disminuir su neovascularización.

Actualmente el análisis en la regresión de la NVC se realiza de forma cualitativa, es decir, el médico oftalmólogo tratante valora clínicamente si existió o no regresión neovascular en los pacientes tratados.



El evaluar de forma cuantitativa la regresión en la NVC en los pacientes sometidos a TFD nos permitirá determinar la utilidad de esta terapia de manera exacta en los pacientes previo al trasplante corneal, repercutiendo así en un futuro en el éxito del trasplante.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI es uno de los hospitales del IMSS que más pacientes atiende con patología corneal entre ellos pacientes que presentan daño corneal con neovascularización. Estos pacientes en ocasiones requieren de un trasplante corneal pero al presentar neovascularización la frecuencia de falla de injerto o episodio de rechazo aumenta⁽⁶⁾, repercutiendo en el éxito del trasplante. Actualmente no existe evidencia cuantitativa del porcentaje de regresión neovascular sometidos a TFD ya que ordinariamente se realiza de forma cualitativa, es decir clínicamente, dejando a la subjetividad el éxito de la regresión en la neovascularización corneal. Este es el primer estudio en el cual se pretende valorar exactamente la regresión en la neovascularización corneal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál será el porcentaje de regresión en la neovascularización corneal que presentan los pacientes tratados con terapia fotodinámica con verteporfirina a los meses de su aplicación en el servicio de oftalmología del Hospital de Especialidades CMNSXXI?



HIPÓTESIS

Los pacientes con neovascularización corneal tratados con TFD con verteporfirina tendrán al menos 60% menos de superficie vascular corneal en comparación al mismo paciente previo a la TFD.

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar cuantitativamente el porcentaje de regresión en la neovascularización corneal que presentan los pacientes tratados con TFD con verteporfirina.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

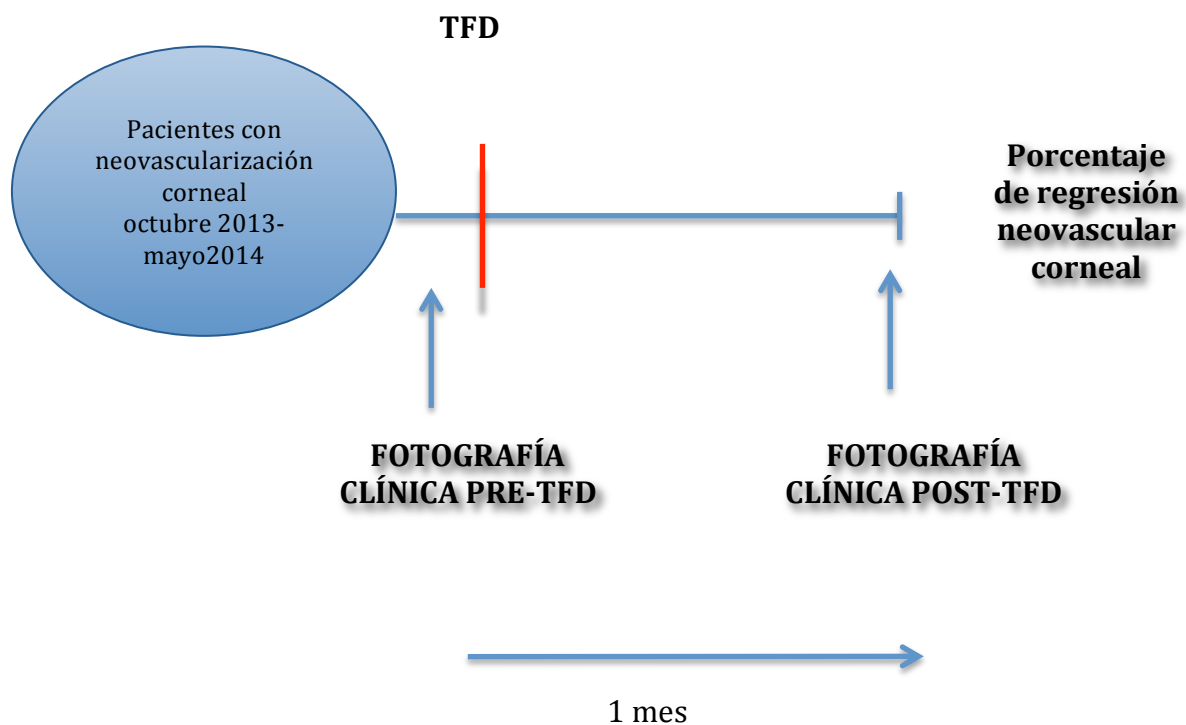
- Medir en mm^2 el área afectada neovascular corneal de los pacientes previo a la aplicación de TFD.
- Medir en mm^2 el área afectada neovascular corneal de los pacientes 1 mes posterior a la aplicación de TFD por primera vez.
- Comparar el porcentaje de regresión neovascular corneal de los pacientes tratados con TFD 1 mes posterior a su aplicación.
- Determinar la patología más frecuente de neovascularización corneal tratados en el servicio de oftalmología.
- Registrar los posibles efectos secundarios de la TFD.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Tratamiento, antes y después (cuasiexperimental).

Características:

- Por maniobra: experimental
- Por número de mediciones: longitudinal
- Por número de grupos: analítico
- Por forma de recolección de la información: prospectivo



LUGAR: servicio de oftalmología del Hospital de Especialidades CMNSXXI.

POBLACIÓN EN ESTUDIO: pacientes mayores de 18 años a quienes se les realizó TFD corneal por primera vez de octubre 2013 a mayo 2014



CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayores de 18 años
- Cualquier sexo
- Cualquier etiología corneal
- Pacientes derechohabientes del IMSS y pertenecientes al HECMNSXXI
- Pacientes de primera vez a recibir TFD
- 1 a 4 cuadrantes
- Vascularización superficial y profunda
- Pacientes que acudan a la toma de fotografía clínica pre- TFD y 1 mes posterior a la TFD.
- Pacientes sin tratamiento previo con TFD o antiangiogénicos.
- Sin antecedente de afección corneal mínimo 3 meses antes de la TFD.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no quieran participar en el estudio
- Pacientes que por algún motivo no tengamos su expediente clínico

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no acudan al control fotográfico pre y postTFD
- Pacientes con mala calidad en imagen en la fotografía pre y postTFD

- Pacientes a los que una vez tomada la fotografía no se pueda analizar correctamente la fotografía pre y postTFD
- Pacientes a los que se les aplicó TFD y fueron trasplantados durante el primer mes post-TFD
- Pacientes que quieran retirarse del estudio

TAMAÑO DE MUESTRA.

En el estudio realizado por Kyung-Chul Yoon y cols.⁶ se demostró una disminución del área de neovascularización de 46.7% en córneas de conejos, es decir un 53.3% del área aún con vascularización tras la aplicación de TFD con verteporfirina. De acuerdo al antecedente de este estudio se optó por la siguiente fórmula para tamaño de muestra.

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2) (k)}{(p_1 - p_2)^2}$$

p₁= porcentaje de vascularización inicial o pre-TFD 100% o 1

p₂= porcentaje de vascularización post-TFD 53.3% o 0.533

k= 7.9 (nivel de confianza y el poder o potencial propuestos del estudio, valores de Z_a y Z_b sumados y elevados al cuadrado que constituyen K en la fórmula)

$$n = \frac{[(1.00 \times 0.00) + (0.533 \times 0.467)] (7.9)}{(1.00 - 0.533)^2} \quad n = \frac{(0.00 + 0.248) (7.9)}{0.218} \quad n = \frac{1.966}{0.218} \quad n = 9.01$$

9 vasos + 20% por posibles pérdidas= 10.8 vasos (11 vasos)

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona, espacio de años que han corrido de un tiempo a otro ⁽²³⁾ .	Años del paciente que presenta al momento de la TFD	Universal	Cuantitativa continua	18 a 100 años
SEXO	Conjunto de seres pertenecientes al mismo sexo, masculino o femenino ⁽²³⁾ .	Género que se encuentra registrado en el expediente clínico	Universal	Cualitativa nominal	masculino o femenino
LATERALIDAD	Preferencia espontánea en el uso de los órganos situados al lado derecho o izquierdo del cuerpo, como los brazos, las piernas, etc ⁽²³⁾ .	Ojo derecho o izquierdo al cual se le aplica la TFD	Independiente	Nominal politémica	Derecho o izquierdo Ambos
DIAGNÓSTICO PRE-TFD	Determinar el carácter de una enfermedad mediante el examen de sus signos ⁽²³⁾ .	Diagnóstico clínico de la córnea que sea el motivo principal por el cual se realiza la TFD	Independiente	Cualitativa nominal	Queratopatía bullosa, Rosácea ocular, queratitis infecciosa, traumatismo, Rechazo, queratocono, leucoma vascularizado, quemadura
NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL	Formación de nuevas estructuras vasculares en las zonas que antes eran avascular (córnea) ⁽¹⁾	El área de nuevos vasos encontrados en la córnea por medio de fotografía clínica	Universal	CUANTITATIVA CONTINUA	mm ²
NÚMERO DE VASOS	Cada uno de los componentes de la red de conductos que transportan la sangre. ⁽²³⁾	El número de vasos involucrados en la superficie corneal	Independiente	CUANTITATIVA CONTINUA	1,2,3,4, etc.
% DE REGRESIÓN	Alivio en una dolencia, padecimiento o enfermedad ⁽²³⁾	El porcentaje de regresión en la NVC como resultado de la diferencia de la superficie	Independiente	CUANTITATIVA CONTINUA	0-100%

COMORBILIDADES SISTÉMICAS	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario ⁽²³⁾ .	afectada pre y post-TFD. Presencia o ausencia de las siguientes enfermedades: DM, HAS y AR al momento de la TFD	Universal	CUALITATIVA NOMINAL	PRESENTES AUSENTES
COMORBILIDADES OFTALMOLÓGICAS	La presencia de uno o más trastornos oculares (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario ⁽²³⁾ .	Presencia o ausencia de 1 o más de los siguientes antecedentes oftalmológicos: herpes, trasplante previo, úlcera corneal, traumatismo penetrante, cirugía catarata, glaucoma, retinopatía diabética.	Universal	CUALITATIVA NOMINAL	PRESENTES AUSENTES
EFFECTOS ADVERSO AL MEDICAMENTO	Consecuencia indirecta y generalmente adversa del uso de un medicamento o terapia ⁽²³⁾ .	Lo encontrado en la base de datos del servicio de Oftalmología	Universal	Cualitativo independiente	Fotosensibilidad, hepatotoxicidad, reacciones alérgicas, etc



DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previa autorización del protocolo por el Comité local de Investigación, se les invitó a los pacientes que acuden de primera vez a tratamiento con TFD a tomar una fotografía previo a la aplicación de TFD. Se tomó 1 o más fotografías de segmento anterior particularmente enfocado en córnea y su neovascularización con una cámara Isight de 8 megapíxeles con zoom 4.0 x y por medio de adaptador de lámpara de hendidura (marca iSlit5 disponible en www.facebook.com/Islit.net), ajustada en una lámpara de hendidura marca TOPCON SL 30 con zoom de 1.6x. Se tomaron aproximadamente 10 fotografías por cuadrantes y se seleccionó la más representativa y de mejor calidad para su análisis. Al mismo tiempo se llenó la hoja de recolección de datos. Al mes de su primera TFD se citó al mismo paciente para un nuevo registro fotográfico. Se analizaron las imágenes por medio del programa IMAGEJ versión 1.47 (disponible gratuitamente en <http://rsbweb.nih.gov/ij/download.html>.)

Se determinó por medio del programa IMAGEJ versión 1.47 el área de la neovascularización corneal (regresión vascular corneal) del mismo paciente por medio de su fotografía más representativa en el periodo pre y post-TFD. El tesista realizó dicho análisis de imagen proporcionadas aleatoriamente por el tutor por lo que el tesista no supo que fotografía corresponde a que paciente ni si es una



fotografía pre-TFD o post-TFD para su medición. Se analizaron los datos por medio de paquete estadístico SPSS versión 20.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

DESCRIPTIVO

Para las variables cuantitativas continuas se utilizaron promedios como medidas de tendencia central y desviación estándar como medidas de dispersión.

Para las variables cualitativas se utilizó porcentaje y frecuencias simples.

INFERENCIAL

Se realizó un análisis estadístico por medio de la prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas para comparar el área pre-TFD y el área post-TFD. Un valor de P menor se 0.05 fue considerado como significativo.



APARTADO DE ASPECTOS ÉTICOS

RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN. De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud este estudio es sin riesgo ya que la TFD es un procedimiento habitual en el servicio para los pacientes con TFD. Se les tomará una fotografía de segmento anterior (córnea) por lo que no se comprometerá en ningún momento el tratamiento pre y post-TFD. No se identificarán a los participantes en el estudio. La invitación para toma fotográfica de la córnea fue de manera verbal.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES Y LA SOCIEDAD. En esta investigación no hay beneficios directos a los participantes. El beneficio de la investigación para la sociedad es determinar cuantitativamente el porcentaje de regresión de los pacientes con neovascularización corneal sometidos a la aplicación de TFD.

RIESGOS DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES. No existe ningún riesgo ya que solamente se les tomará una fotografía clínica de segmento anterior a los participantes (únicamente córnea)

BALANCE RIESGO-BENEFICIO. A pesar de que la presente investigación es sin beneficio directo a los participantes, tampoco existe riesgo a los participantes por lo que el balance es positivo al generar conocimiento.



FORMA DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES. Se invitó de forma verbal a participar a todos los pacientes de primera vez recibirán TFD en el servicio de córnea del hospital de especialidades CMNSXXI de octubre 2013 a mayo 2014.

CONFIDENCIALIDAD. La confidencialidad de la información de los participantes se garantizó mediante el resguardo de la información de los pacientes que reciben TFD el cual fue únicamente del conocimiento del tutor y tesista. En ningún momento se tomaron fotografías de cara, solamente de segmento anterior del ojo (córnea).

CONDICIONES EN LAS QUE SE SOLICITA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO. No requirió consentimiento informado por ser un estudio sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud. Los pacientes firman un consentimiento informado en el servicio donde se aplica la TFD pero este estudio es observacional e independiente del procedimiento en el servicio de córnea.

FACTIBILIDAD

Recursos humanos: tutor, tesista.

Recursos materiales:

- Programa IMAGEJ versión 1.47 (disponible en <http://rsbweb.nih.gov/ij/download.html>)
- Computadora
- Programa Word, Excel.
- Adaptador de lámpara de hendidura marca iSlit 5 (disponible en www.facebook.com/Islit.net).
- Cámara fotográfica iSight de 8 Megapíxeles del celular marca iPhone 5.
- Lámpara de hendidura marca TOPCON SL 30
- SPSS versión 20
- Hojas, plumas



No se requiere financiamiento para este protocolo

RESULTADOS

Se atendieron a 5 pacientes, a quienes se les aplicó terapia fotodinámica con verteporfirina (Vysudine) a 25 vasos en total, con el tamaño del spot de 4 milímetros y aplicando de 2 a 3 irradiaciones de láser, de octubre del 2013 a mayo del 2014, de los cuales 4 fueron del sexo femenino y uno del sexo masculino (**gráficos 1 y 2**). La edad promedio fue de 46.8 años con un rango de 26 a 78 años. En cuanto a comorbilidades 3 pacientes padecían DM.

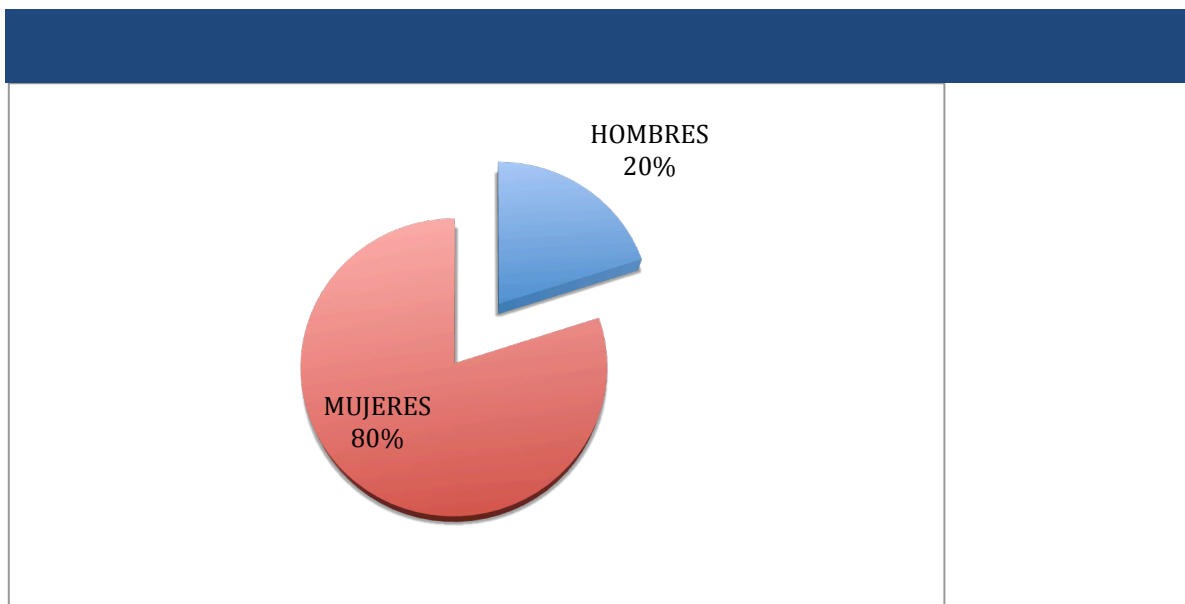


Figura 1 Género de los pacientes con neovascularización corneal tratada con terapia fotodinámica en el Hospital de Especialidades CMNSXXI de octubre 2013- mayo 2014.

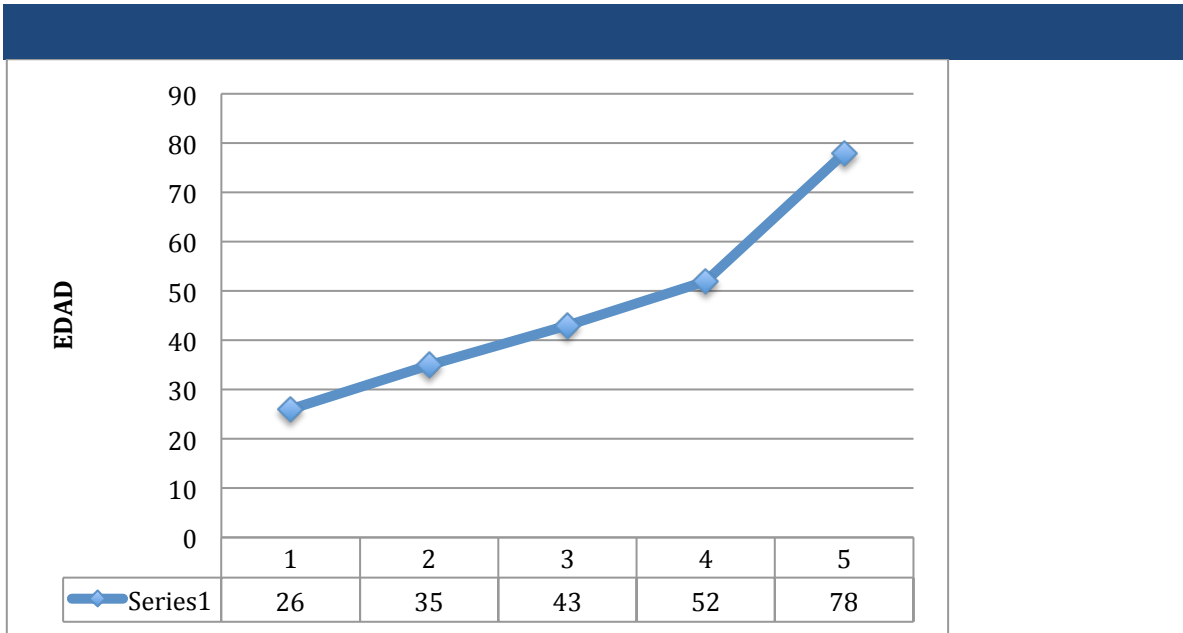


Figura 2 Edad de los pacientes con neovascularización corneal tratada con terapia fotodinámica en el Hospital de Especialidades CMNSXXI de octubre 2013- mayo 2014.

El diagnóstico más frecuente fue el leucoma vascularizado secundario a queratitis herpética (n=3, 60%), seguido de rechazo corneal (n=2, 40%). De los 5 ojos atendidos, al paciente A se le aplicó TFD a 4 neovasos corneales (2 superficiales y 2 profundos), al paciente B a 2 neovasos corneales (2 profundos), al paciente C a 9 neovasos corneales (4 superficiales, 5 profundos), al paciente D a 8 neovasos corneales (1 superficiales, 7 profundos) y al paciente E a 2 neovasos corneales (2 profundos). En total se trataron 25 neovasos corneales de los cuales 7 superficiales (28%) y 18 profundos (72%). (Tabla 1)

De los 25 neovasos analizados, 8 vasos (32%) presentaron al mes una oclusión total del 100%, 15 vasos (60%) presentaron oclusión parcial que fue del rango de 15.3% al 85.1%, y 2 vasos (8%) presentaron empeoramiento en la vascularización corneal. La media del área de las córneas pre-TFD fue de $0.147 \pm 0.118 \text{ mm}^2$, mediana 0.117 mm^2 con un rango de $0.023\text{-}0.493 \text{ mm}^2$. La media del área de las córneas post-TFD fue de $0.045 \pm 0.046 \text{ mm}^2$, mediana 0.041 mm^2 con un rango de 0.0 a 0.193 mm^2 . El porcentaje de regresión neovascular entre los mismos pacientes pre-TFD y post-TFD fue de un 69.38% en promedio. Al realizar la prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas se encontró una diferencia significativa entre el grupo pre y post-TFD con una p de <0.0005 . (Tabla 1).

Tabla 1. Vascularización corneal tratada con terapia fotodinámica en el Hospital de Especialidades CMNSXXI de octubre 2013- mayo 2014.											
Paciente	Género	Edad (años)	Lateralidad	Diagnóstico	Condición previa	Número de Vaso	Prof. vascular	Número de irradiaciones	Área mm ² Pre-TFD	Área mm ² Post-TFD	Resultado
A	Fem.	35	Derecho	Rechazo	TC por QC	1	ES	3	0.276	0.041	Oclusión en 85.1%
						2	ES	3	0.136	0.079	Oclusión en 41.9%
						3	EP	3	0.197	0.083	Oclusión en 57.8%
						4	EP	3	0.288	0.193	Oclusión en 32.9%
B	Fem.	78	Derecho	LV	QH	5	EP	3	0.112	0.071	Oclusión en 36.6%
						6	EP	3	0.023	0.059	No mejoría
C	Fem.	43	Izquierdo	Rechazo	TC por TO	7	EP	2	0.085	0.042	Oclusión en 50.5%
						8	ES	2	0.123	0	Oclusión en 100%
						9	ES	2	0.171	0	Oclusión en 100%
						10	EP	2	0.117	0	Oclusión en 100%
						11	ES	2	0.109	0	Oclusión en 100%
						12	EP	2	0.071	0.031	Oclusión en 56.3%
						13	EP	2	0.058	0.03	Oclusión en 100%
						14	ES	2	0.437	0	Oclusión en 100%
						15	EP	2	0.493	0	Oclusión en 100%
						16	EP	3	0.158	0.086	Oclusión en 45.5%
D	Fem.	52	Derecho	LV	QH	17	EP	3	0.17	0.048	Oclusión en 71.7%
						18	EP	3	0.065	0.055	Oclusión en 15.3%
						19	EP	3	0.087	0.032	Oclusión en 63.2%
						20	ES	3	0.039	0.046	No mejoría
						21	EP	3	0.051	0.023	Oclusión en 54.9%



						22	EP	3	0.024	0	Oclusión en 100%
						23	EP	3	0.054	0.022	Oclusión en 59.2%
E	Masc.	26	Derecho	LV	QH	24	EP	3	0.203	0.136	Oclusión en 33%
						25	EP	3	0.128	0.062	Oclusión en 51.5%
								Mediana	0.117	0.041	
								DS	0.118	0.046	
								media	0.147	0.045	
								Rango	0.023-0.493	0-0.193	
								p			<0.0005

Fem= femenino Masc= Masculino mm= milímetro mm2= milímetro cuadrado TFD= Terapia Fotodinámica TC= Trasplante corneal QC= Queratocono
QH= queratitis herpética TO= trauma ocular LV= Leucoma vascularizado ES= Estroma superficial EP= Estroma profundo

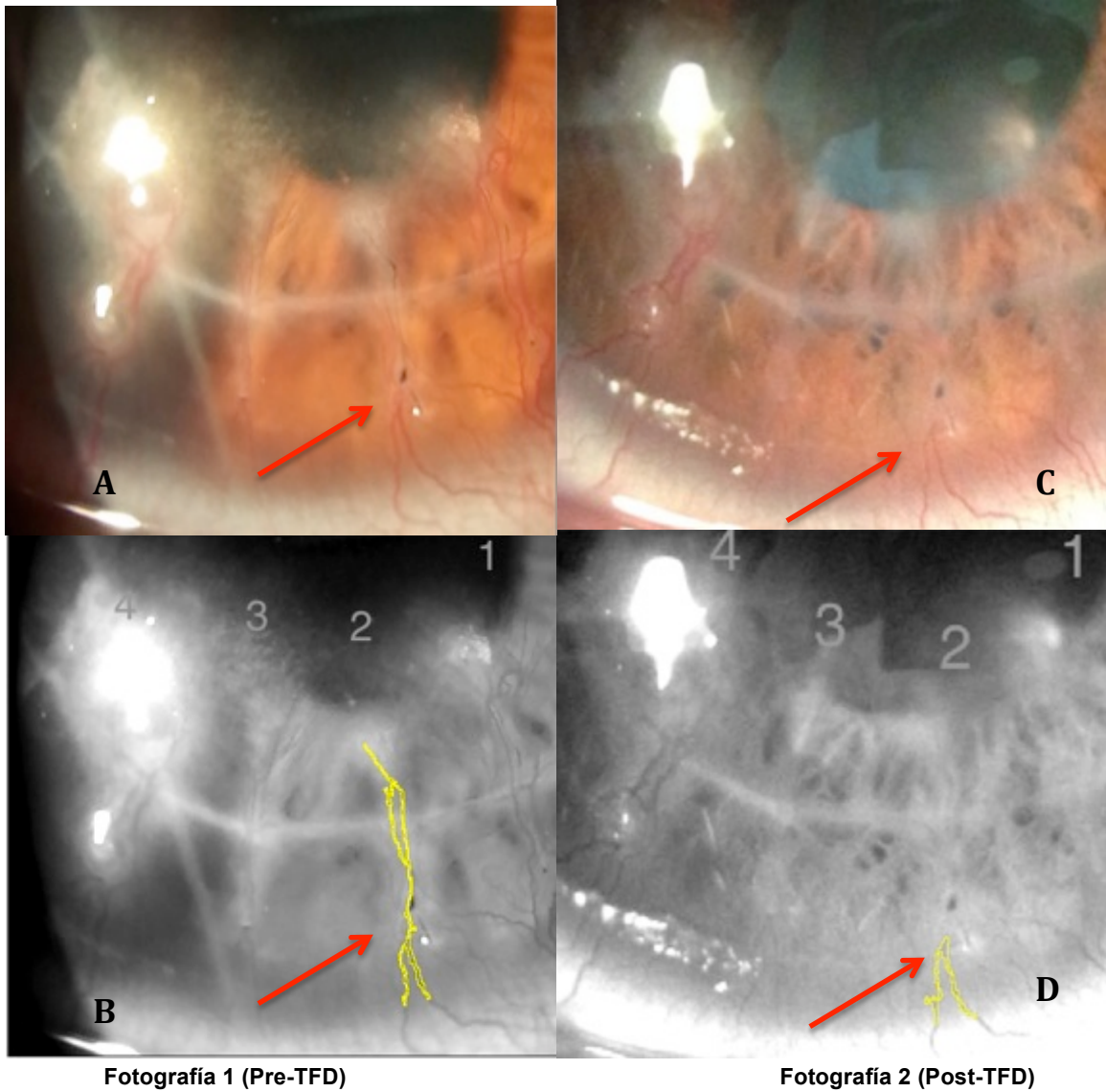
El área en mm² post-TFD fue medido 1 mes posterior a la primera aplicación de la Terapia Fotodinámica.
El área en mm² Pre-TFD y Post-TFD fueron medidos con el programa IMAGEJ versión 1.47 disponible en <http://rsbweb.nih.gov/ij/download.html>. previa toma de fotografía clínica de segmento anterior con cámara iSight de 8 megapíxeles y adaptador de lámpara de hendidura.

P <0.05 es estadísticamente significativo
Análisis prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas. SPSS versión 22



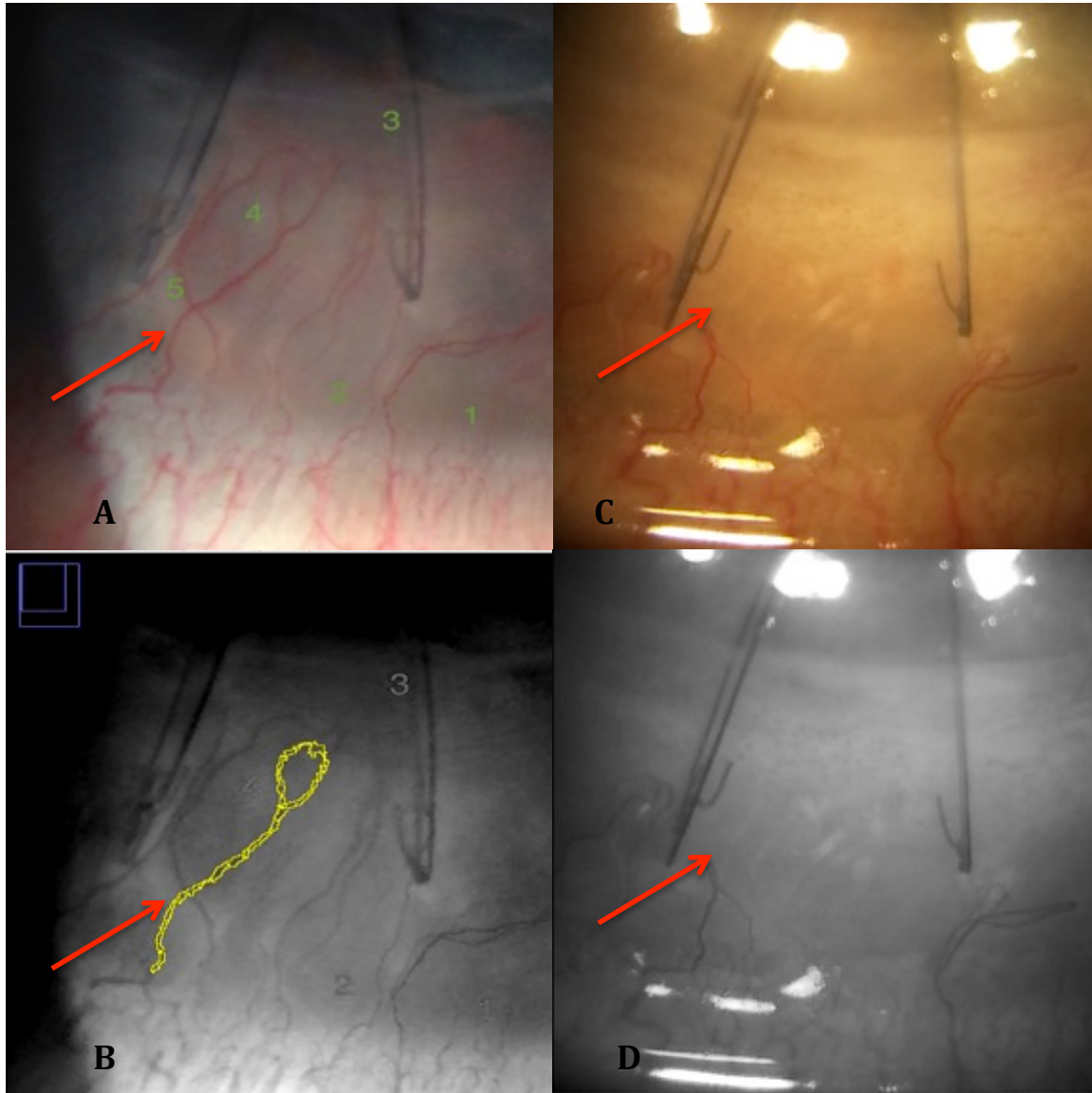
En cuanto a los efectos adversos del total de los pacientes atendidos sólo 1 presentó ardor ocular y fotofobia (paciente A) posterior a la aplicación de la TFD.

Paciente A vaso 2



A) Fotografía clínica de la córnea previo a la TFD. B) análisis del vaso seleccionado preTFD; área 0.136 mm², perímetro de 10.714 mm. C) Fotografía clínica de la córnea posterior a la TFD al mes. D) Análisis del vaso seleccionado postTFD; área 0.079mm², perímetro 4.125 mm.

Paciente C vaso 4

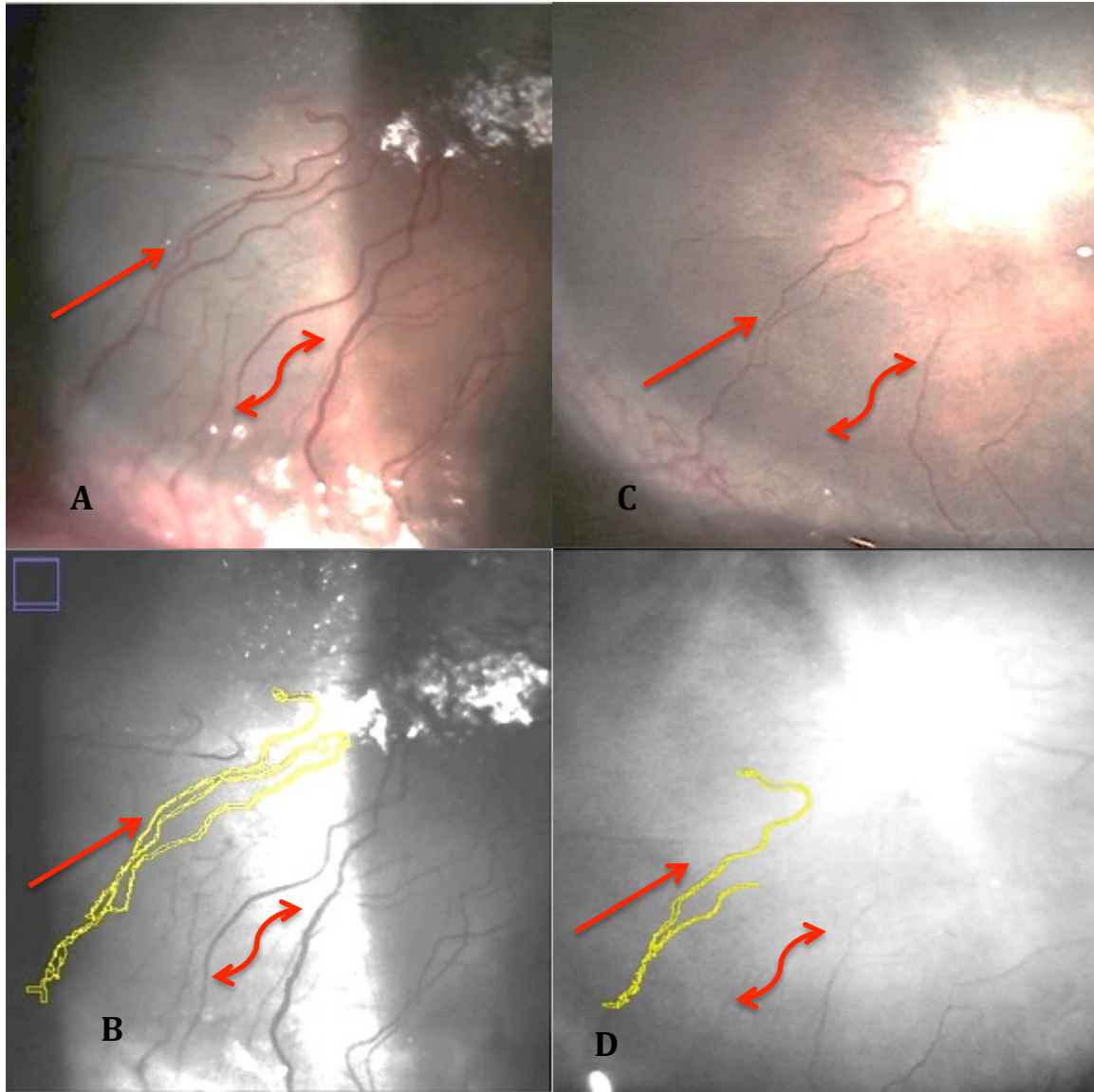


Fotografía 1 (Pre-TFD)

Fotografía 2 (Post-TFD)

A) Fotografía clínica de la córnea previo a la TFD. B) análisis del vaso seleccionado preTFD; área 0.117 mm^2 , perímetro de 7.324 mm . C) Fotografía clínica de la córnea posterior a la TFD al mes. D) Análisis del vaso seleccionado postTFD mostrando la oclusión total del vaso señalado.

Paciente D vaso 8

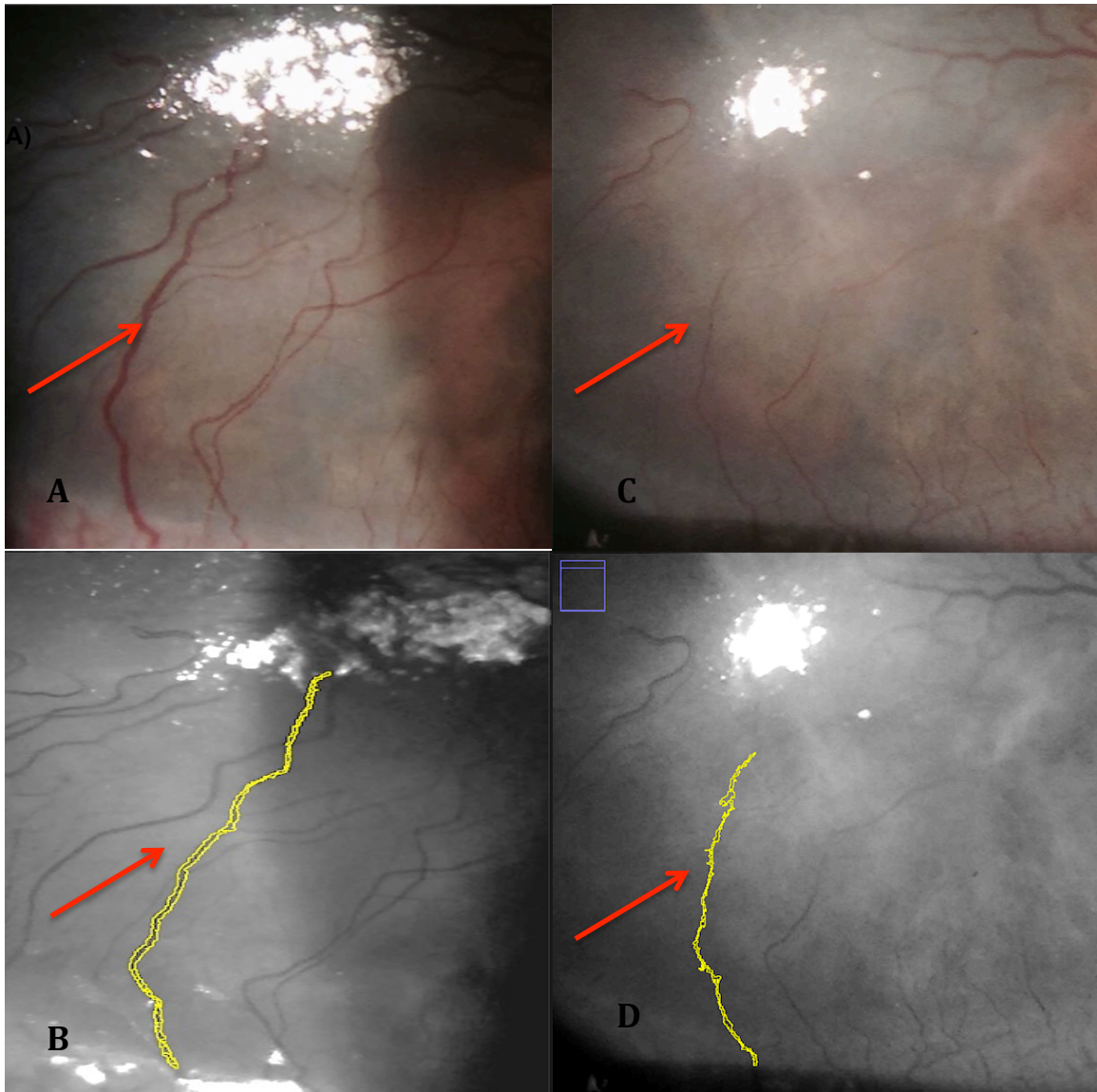


Fotografía 1 (Pre-TFD)

Fotografía 2 (Post-TFD)

A) Fotografía clínica de la córnea previo a la TFD. B) análisis del vaso seleccionado preTFD; área 0.054 mm^2 , perímetro de 7.229 mm . C) Fotografía clínica de la córnea posterior a la TFD al mes. D) Análisis del vaso seleccionado postTFD; área 0.022 mm^2 , perímetro 1.462 mm .

Paciente D vaso 6



Fotografía 1 (Pre-TFD)

Fotografía 2 (Post-TFD)

A) Fotografía clínica de la córnea previo a la TFD. B) análisis del vaso seleccionado preTFD; área 0.051 mm^2 , perímetro de 6.124 mm . C) Fotografía clínica de la córnea posterior a la TFD al mes. D) Análisis del vaso seleccionado postTFD; área 0.022 mm^2 , perímetro 4.501 mm .

DISCUSIÓN.

La NVC es uno de los factores de riesgo más importantes para rechazo corneal por lo que la oclusión vascular selectiva progresiva con TFD con verteporfirina puede ayudar a disminuir la tasa de rechazo corneal. En la literatura se encuentra una serie de casos aislados en pacientes con NVC en donde se ha observado oclusión de los vasos (de manera cualitativa), mejoría del edema corneal y otras sintomatología con un buen perfil de seguridad.

De manera cualitativa, *Abdullah y cols.*¹⁰, estudiaron 33 ojos encontrando que en 22 (66,7%) ojos mostraron una disminución de la neovascularización corneal y la evidencia de trombosis vascular. La oclusión vascular completa se logró en 14 (42,4%) ojos, la oclusión parcial se logró en 8 (24,2%) ojos, y sin oclusión vascular en 11 (33,3%) ojos. Así mismo otro estudio por *Verdiguel-Sotelo y colaboradores*²⁴ determinaron de forma clínica (cualitativa) la disminución en la neovascularización corneal.

Se reporta sólo un estudio cuantitativo experimental en conejos por *Kyung-Chul Yoon y cols.*,⁷ donde reportan un promedio reducción en porcentaje de área de NVC a los 3 días, a la semana y a las 2 semanas de la TFD de 90.3% +/- 3.5%, 71.6% +/- 6.2%, y 43.6% +/- 15%; respectivamente. Esto comparado con nuestro estudio donde de los 25 neovasos analizados, 8 vasos (32%) presentaron al mes una oclusión total del 100%, 15 vasos (60%) presentaron oclusión parcial que fue

del rango de 15.3% al 85.1%, y 2 vasos (8%) presentaron empeoramiento en la vascularización corneal. No siendo reportados otros estudios de manera cuantitativa en la literatura.

La terapia fotodinámica es relativamente selectivo para neovascularización de la córnea y causa poca o ninguna daños al tejido circundante. En los seres humanos, las reacciones adversas más comunes asociadas con verteporfina incluyen visión borrosa, reacciones en el lugar de la inyección, y reacciones de fotosensibilidad.

^{24, 25} No se presentan efectos secundarios de importancia que nos limiten su aplicación donde en este estudio solo se reportó en un paciente ardor ocular y fotofobia. *Verdiguél-Sotelo y cols.*,²⁴ reportaron mayor frecuencia de efectos adversos, se encontró hemorragia estromal en 10 (20 %), visión borrosa en siete (14 %); lagrimeo en cinco (10%), dolor ocular leve en cinco (10 %), ardor en cuatro (8 %); sensación de cuerpo extraño en tres (6 %) y fotofobia en uno (2 %); 27 (54 %) sin efectos.

La respuesta a la TFD con veteporfirina fue menos exitosa en ojos con neovascularización profunda que en ojos con neovascularización superficial.¹⁰ En contraste con nuestro estudio en el cual no hubo diferencia en la tasa de éxito siendo un caso sin mejoría para neovascularización profunda y otro para neovascularización superficial.



Los fracasos obtenidos en las córneas post-TFD es multifactorial, pudiendo ser la técnica de aplicación, o la necesidad de variación de potencia de la onda de láser según la profundidad de la neovascularización. Para determinar si se trató de un fracaso, es necesario una medición a más largo plazo, o la aplicación de una segunda sesión de TFD y valorar nuevamente el resultado posteriormente.



CONCLUSIÓN

Nuestros resultados indican que la terapia fotodinámica con verteporfina puede ser eficaz para el tratamiento de la neovascularización de la corneal. Por primera vez se demostró de forma cuantitativa y no solamente de forma clínica o subjetiva que el área total de neovascularización corneal disminuyó hasta en un 100% (69.3% promedio) entre los pacientes pre y postTFD por medio de cierre vascular al mes de su aplicación.

Es un procedimiento seguro ya que en este estudio y otros reportados en la literatura ^{7,8,9,10,24, 26} no se presentaron efectos secundarios de importancia que nos limiten su aplicación.

Las limitaciones de este estudio incluyen un pequeño tamaño de la muestra, el corto período de seguimiento (1 mes), por lo que la duración del efecto del tratamiento queda por demostrar. Además, la recurrencia de la neovascularización después del tratamiento no fue evaluado en nuestro estudio. Se recomienda seguimiento de estos pacientes a tanto tiempo (6-24 meses).

ANEXOS

Técnica de TFD

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 30 cc de suero glucosado a la dosis correspondiente a cada caso, según el cálculo de su superficie corporal, basado en peso y talla, en una proporción de 6 mg/m^2 de superficie corporal. Tanto la reconstitución del fármaco como su infusión se realiza en una habitación con luz tenue, como artificial, y contigua a la habitación donde se hará la activación. Al final se lava la vía con 5 cc de solución glucosada al 5% y se retira catéter intravenoso, protegiendo de la luz el lugar de la infección. 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, Carls Zeiss, Jena Alemania). Simultáneamente a la preparación se ajusta el diámetro del haz del láser activador, dependiendo de las características de los neovasos corneales anormales de cada paciente. También se adecuó a una energía de 50 J/m^2 . Tras instilar anestésico tópico sobre el ojo a tratar, a los 11 minutos del comienzo de la infusión y un minuto después de su termino, se aplica láser 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 la luz artificial durante las siguientes 48 hrs, protegiendo sus ojos con



gafas de sol de baja transmitancia (4%), se les dan los signos de alarma y se les instruye acudir al servicio de urgencias en caso de encontrar sintomatología local o sistémica, de manera inmediata o dentro de los primeros 6 días posteriores a la aplicación.



Chiapas.
Guerrero
Morelos
Querétaro
3 Suroeste del D.F.
4 Sureste del D.F.

DELEGACIÓN No. 3 SUROESTE DEL D.F.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI.

“DR. BERNARDO SEPULVEDA”
DIVISIÓN DE OFTALMOLOGÍA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE

FECHA

NO AFILIACION

TELEFONO
EDAD

SEXO

 F

 M

PROCEDENCIA

LATERALIDAD

IZQUIERDO

DERECHO

AMBOS

MEJORIA

SI

PORCENTAJE DE REGRESIÓN DE VASOS

NO

NVC:

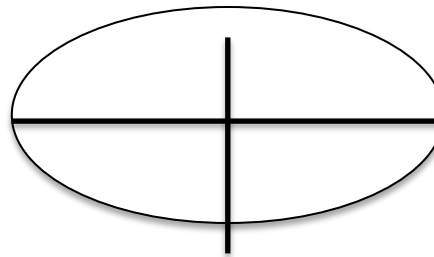
ANTES

mm2

DESPUÉS

mm2

CUADRANTES AFECTADOS



COMORBILIDADES SISTÉMICAS

HTA	TABAQUISMO
DM	OBESIDAD

COMORBILIDADES OFTALMOLÓGICAS:

PRESENTES

AUSENTES

DX PRE TFD:

USUARIO DE LC		QUEMADURA QUÍMICA	
QPB		QUERATOCONJUNTIVITIS ATOPICA	
ROSACEA OCULAR		QUERATITIS INTERSTICIAL	
TRAUMATISMO		RECHAZO CORNEAL	
ÚLCERA CORNEAL	BACTERIANA	MICÓTICA	VIRAL
QUERATOCONO		LEUCOMA VASCULARIZADO	



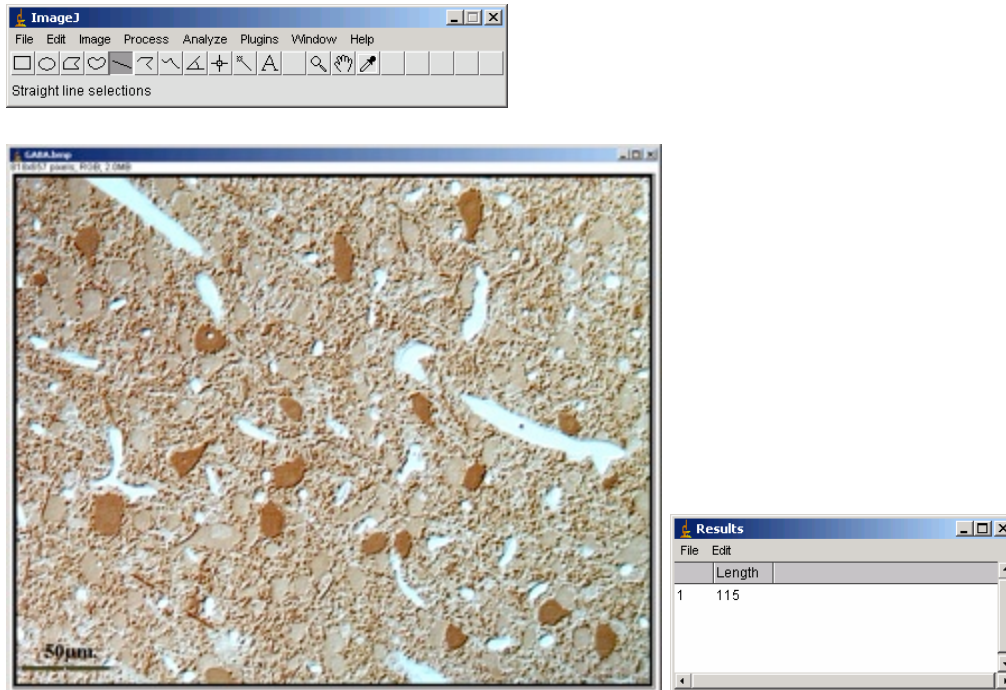
- Los vasos sanguíneos COLOR ROJO
- vasos superficiales son líneas onduladas que se empiezan fuera del limbo
- vasos profundos son líneas rectas que empiezan en el limbo

EFECTOS SECUNDARIOS	SI
CEFALEA	
RASH Y DOLOR	
VISIÓN BORROSA	
DISMINUCIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL	
CONJUNTIVITIS	
DIPLOPÍA	
LAGRIMEO	
PRURITO OCULAR	
HEMORRAGIAS SUBCONJUNTIVALES, SUBRETINIANAS O VÍTREAS	
XEROFTALMIA	

TÉCNICA DE ANÁLISIS DE IMAGEN CON IMAGJ PASO A PASO

El programa ImageJ permite realizar el análisis morfométrico de las partículas contenidas en una imagen digital.

1. Desde el programa ImageJ, se abre la imagen de la figura.
2. Seleccione la herramienta “Freehand Selections”.
3. Marque el contorno de la partícula que desee estudiar. Se observará que el contorno aparecerá en amarillo.
4. En la opción de menú “Analyze/Set measurements”. En la ventana, “Set Measurements” elije las medidas que desee obtener de la partícula. Por ejemplo, marque las opciones que se muestran en la ilustración para obtener el área de la partícula (Area), su perímetro (Perimeter), y las coordenadas del centro de la partícula (Centroid). Haga clic en “OK”.
5. Aparecerá una ventana nueva titulada “Results”. En ella, se muestran varias columnas con los resultados:
 - El Área de la partícula muestra el número de píxeles que ocupa la partícula.
 - X e Y son las coordenadas (en píxeles) del centro de la partícula (o centroid). Observe que el origen de coordenadas está en el extremo superior izquierdo de la imagen.
 - Perim. es el perímetro de la partícula (en píxeles).



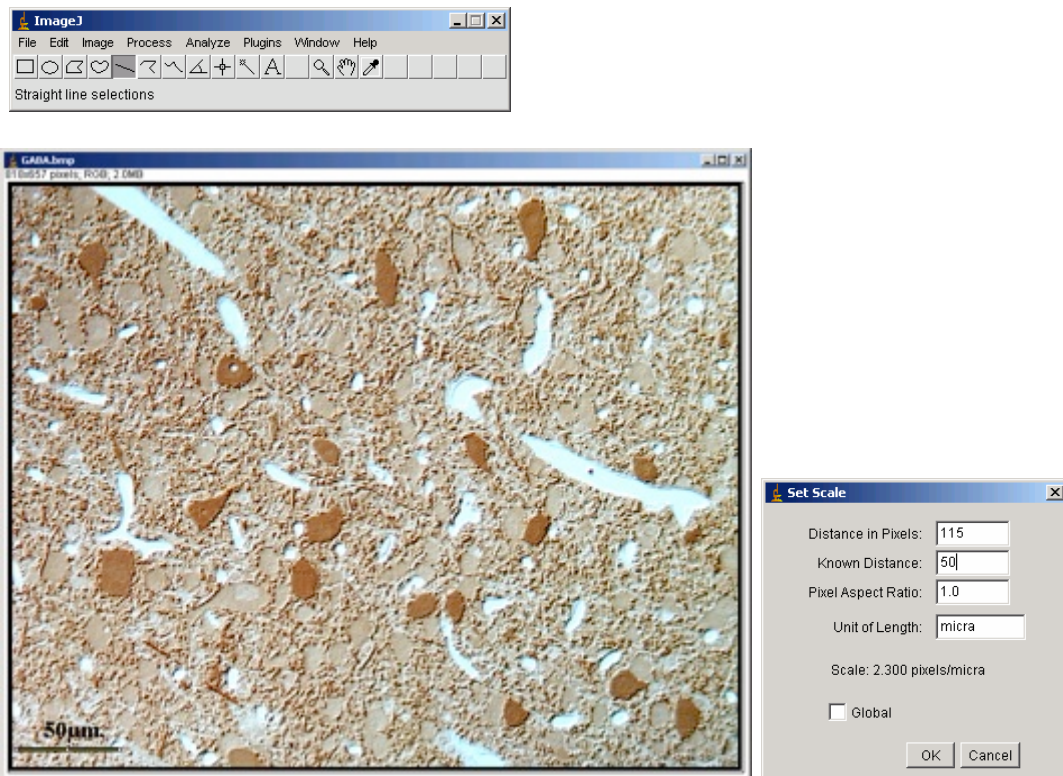
Calibración morfométrica.

Los resultados obtenidos se expresan en unidades de píxel. Sin embargo, conviene expresarlos en unidades del sistema internacional, es decir, en metros o micras. Es posible configurar el programa ImageJ para que automáticamente exprese todas las medidas morfométricas en la unidad deseada. Observe que la imagen incluye una barra de escala en la parte inferior izquierda. Su longitud es de 50 micras y es necesario saber a cuántos píxeles corresponde. Para ello, haga lo siguiente:

6. Elija la herramienta "Straight line selections". El cursor se transformará en una cruz.

7. Haga clic sobre el extremo izquierdo de la barra de calibración. Manteniendo presionado el botón izquierdo del ratón, mueva el cursor hasta el extremo derecho de la barra de calibración. Aparecerá una línea recta amarilla sobre la barra de calibración cuya longitud es igual a la de dicha barra de calibración.

8. Elija la opción del menú “Analyze/Measure”. Aparecerá una ventana “Results” en la que se muestra la longitud (Length) de dicha línea medida en píxeles. En este caso, la longitud es 115 píxeles. Por tanto, la escala es de 115/50 píxeles/micras, o lo que es equivalente: 2.3 píxeles/micra.



Proceda a configurar la escala de medidas de ImageJ de la siguiente forma. Abra la opción de menú “Analyze/Set scale...”. Aparecerá la ventana

1. “Set Scale” como la de la ilustración.
2. En el cuadro “Distance in Pixels” (distancia en píxeles) introduzca el valor 115.
3. En el cuadro “Known distance” (distancia conocida) introduzca el valor 50.
4. En el cuadro “Unit of Length” (unidad de medida) introduzca “micra”.
5. Observe que en la parte inferior de la venta aparece la escala correcta de 2.3 pixels/micra.

Haga clic en “OK”. A partir de este momento, todas las distancias que mida el programa se expresarán en micras según la escala configurada. Para confirmarlo, vuelva a medir la barra de calibración de la figura. Si la configuración es correcta, su longitud debería ser 50 (micra).

Imagen de un porta de calibración vista al microscopio.

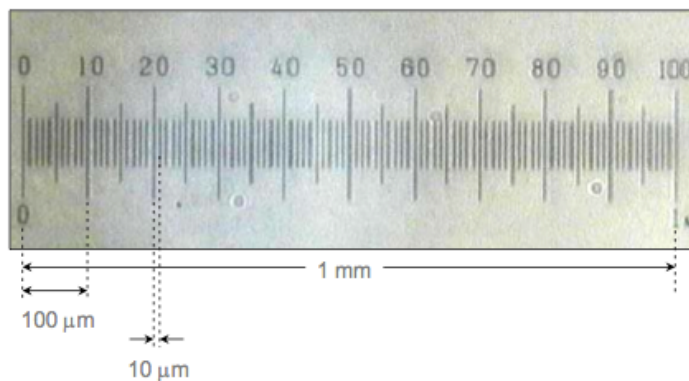


Imagen vista con un objetivo de 5x. La longitud total de esta escala es de 1 mm. Cada subdivisión mayor es, por tanto, de 100 micras. Cada subdivisión menor es, por tanto, de 10 micras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang JH, Gabison EE, Kato T, Azar DT. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12:242–249.
2. J.V. Jester, T. Moller-Pedersen, J. Huang, C.M. Sax, W.T. Kays, H.D. Cavangh, W.M. Petroll, J. Piatigorsky, The cellular basis of corneal transparency: evidence for ‘corneal crystallins’, *J. Cell Sci.* 112 (Pt 5) (1999) 613–622.
3. Yureeda Qazi^{a,1}, Gilbert Wong^{a,1}, Bryan Monson^a, Jack Stringham^b, Balamurali K. Ambati^a Corneal transparency: Genesis, maintenance and dysfunction. *Brain Research Bulletin* 81 (2010) 198–210
4. Cursiefen C, Cao J, Chen L, Liu Y, Maruyama K, Jackson D, et al. Inhibition of hemangiogenesis and lymphangiogenesis after normal-risk corneal transplantation by neutralizing VEGF promotes graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2666-73.
5. Epstein RJ, Stulting RD, Hendricks RL, Harris DM. Corneal neovascularization. Pathogenesis and inhibition. *Cornea.* 1987;6(4):250-7.
6. Yoon KC, You IC, Kang IS, Im SK, Ahn JK, Park YG, Ahn KY. Photodynamic therapy with verteporfin for corneal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2007 Sep;144(3):390-395. Epub 2007 Jul 16.
7. Kyung-Chul Yoon^a, In-Cheon You^a, In-Seong Kang^a, Seong-Kyu Im^a, Jae-Kyoun Ahn^a, Yeoung-Geol Park^a, Kyu Youn Ahn; Photodynamic Therapy with Verteporfin for Corneal Neovascularization; *American Journal of Ophthalmology*; Volume 144, Issue 3, September 2007, Pages 390–395.
8. Omar M. Kirata,* and Hassan A. Al-Dhibib Regression of aggressive corneal vascularization after photodynamic therapy, subconjunctival Avastin injections and topical cyclosporin-A 1% drops: A case report; *Saudi J Ophthalmol.* 2010 October; 24(4): 151–154.



9. Yoon KG; Ahn KY; Lee SEE; Experimental inhibition of corneal neovascularization by photodynamic therapy with verteporfin; *Curr EYES Res*, 2007; 31 (3): 215-224.
10. Abdullah A. Al-Torbak; Photodynamic Therapy with Verteporfin for Corneal Neovascularization; *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012 Apr-Jun; 19(2): 185–189.
11. Fujisato K, Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, Aikawa H, Tamura H, Tsujikawa A, Yoshimura N. [Two-year results of photodynamic therapy for choroidal neovascularization in young patients]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2008 Sep;112(9):777-85.
12. Holzer MP, Solomon KD, Vroman DT, Sandoval HP, Margaron P, Kasper TJ, Crosson CE. Photodynamic therapy with verteporfin in a rabbit model of corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Jul;44(7):2954-8.
13. Fossarello, Maurizio MD; Peiretti, Enrico MD; Zucca, Ignazio MD; Serra, Antonina MD Case Reports Photodynamic Therapy of Corneal Neovascularization with Verteporfin; July 2003 - Volume 22 - Issue 5 - pp 485-488
14. Brooks BJ, Ambati BK, Marcus DM, Ratanasit A. Photodynamic therapy for corneal neovascularization and lipid degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004;88:840.
15. Burger P, Chandler D y cols. Experimental Corneal Neovascularization: Biomicroscopic, Angiographic, and Morphologic Correlations. *Cornea* 1985-86; 4(1):35-41.
16. Baer J, Foster S. Corneal Laser Photocoagulation or Treatment of Neovascularization. Efficacy of 577 nm Yellow Dye Laser. *Ophthalmology* 1992; 99(2):173-179.

17. Huang AJ, Watson BD, Hernandez E, Tseng SC. Induction of conjunctival transdifferentiation on vascularized corneas by phototrombotic occlusion of corneal neovascularization. *Ophthalmol* 1988; 95(2)-228-235.
18. Primbs GB, Casey R, Wamser K, et al. Photodynamic therapy for corneal neovascularization. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998;29:832– 838.
19. Corrent G, Roussel TJ, Tseng SCG, Watson BD. Promotion of graft survival by photothrombotic occlusion of corneal neovascularization. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:1501–1506.
20. Pillai CT, Dua HS, Hossain P. Fine needle diathermy occlusion of corneal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2148–2153.
21. Gohto Y, Obana A, Kaneda K, Miki T. Photodynamic effect of a new photosensitizer ATX-S10 on corneal neovascularization. *Exp Eye Res*. 1998;67:313–322.
22. Roberts W, Hasan T. Role of neovasculature and vascular permeability on the tumor retention of photodynamic agents. *Cancer Res*. 1992;52:924–930.
23. Real Academia Española. (2001). *Diccionario de la lengua española* (22.a ed.). Consultado en <http://www.rae.es/rae.html>
24. Karla Verdiguél-Sotelo, Adriana Hernández-López, Pedro Iván González-Camarena, Rebeca Devereux-García, Marcos Sebastián Pineda-Espinosa, Rocío Gómez-Dávila, Terapia fotodinámica con verteporfirina en la neovascularización corneal, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48 (3): 313-316
25. Holz ER, Linares L, Mieler WF, Weinberg DV. Exudative complications after photodynamic therapy. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1649– 1652.
26. Brooks BJ, Ambati BK, Marcus DM, Ratanasit A. Photodynamic therapy for corneal neovascularization and lipid degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:840.