

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**

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

TESIS QUE PRESENTA:
DRA. DENNYS KARINA RIOS GUTIERREZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
OFTALMOLOGÍA

**ASESORES: DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ
COASESOR: DRA. KARLA VERDIGUEL SOTELO**

MÉXICO D.F.

FEBRERO 2009



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.

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

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

DRA. KARLA VERDIGUEL SOTELO
COASESOR DE TESIS
ADSCRITO AL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE CÓRNEA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. MARCOS SEBASTIÁN PINEDA ESPINOSA
ASESOR ESTADÍSTICO DE TESIS
ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS

A MIS PADRES:

Porque a pesar de la distancia y de las pocas veces en que nos vemos, siempre me apoyarán.

A MI ESPOSO (RODOLFO) Y A MI BEBÉ:

Mis dos grandes inspiraciones.

A MIS HERMANOS:

Ulises, Brenda y Ricardo; por todo el tiempo que dedicaron a mi persona.

A LA DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ

Por todo el apoyo que me brindó durante la realización de mi Proyecto, por su confianza y tiempo que dedicó a este trabajo.

KARLA VERDIGUEL:

Gracias por Tu apoyo incondicional.

A MIS AMIGOS:

Bety, Ana, Arturo, David.

Y a todas las personas que participaron en mi formación.

ÍNDICE GENERAL

I.Introducción.....	2
II.Planteamiento del problema.....	5
III.Hipótesis.....	5
IV.Objetivos.....	5
V.Material, pacientes y métodos.....	6
VI.Consideraciones éticas.....	15
VII.Recursos para el estudio.....	16
VIII.Cronograma.....	17
IX.Resultados.....	18
X.Discusión.....	23
XI.Conclusiones.....	24
XII.Anexos.....	25
XIII.Referencias bibliográficas.....	38

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

RESUMEN

Objetivo: Medir la involución vascular de la longitud de los neovasos corneales anormales seguido de aplicación de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina (Vysudine) en pacientes candidatos a queratoplastía penetrante de alto riesgo en la U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI .

Material y métodos: 17 ojos de 17 de pacientes candidatos a queratoplastía penetrante de alto riesgo con neovascularización corneal de dos o mas cuadrantes fueron tratados con la TFD intravenosa. El seguimiento fue realizado con controles fotográficos de segmento anterior con datos de inflamación, vascularización y agudeza visual.

Resultados: Se realizó la aplicación a 17 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. La involución vascular corneal en la longitud fue exitosa y se cuantificó a la semana de la aplicación de la terapia fotodinámica. Un paciente presentó modificación de la queratometría (astigmatismo queratométrico)..

Conclusión: La TFD con verteporfina es efectiva porque en los neovasos corneales anormales tratados disminuyeron de longitud en más del 20%, y segura por que no presentaron efectos adversos locales y sistémicos inmediatos posterior a la aplicación , sin embargo el seguimiento será importante cuando se requiera de otras aplicaciones.

I.-INTRODUCCIÓN:

La queratoplastia penetrante se ha convertido en el trasplante de tejido sólido más comúnmente realizado en México y el mundo con una tasa de éxito del 90% para trasplantes primarios sin factores de riesgo en corneas sin vascularización ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾.

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

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

La verteporfina es un derivado porfirínico, utilizado como agente fotosensibilizante en la TFD, su utilización ha sido autorizada por la FDA (abril 2000) para el tratamiento selectivo de la neovascularización coroidea asociada con una degeneración macular⁽⁶⁾. El mecanismo de acción consiste en ocasionar un daño local al endotelio neovascular y produciendo la oclusión de los vasos. La verteporfina es transportada por el torrente sanguíneo por las lipoproteínas de baja densidad (LDLs)⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. El complejo LDL-verteporfina es captado por las células endoteliales de los vasos sanguíneos anormales, que disponen de un gran número de receptores a las LDLs⁽¹¹⁾. Una vez que la verteporfina 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 verteporfina no tiene ningún efecto sobre los tejidos⁽¹⁰⁾. Una vez activada por la luz de láser, la molécula de verteporfina 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 verteporfina hasta el oxígeno⁽¹⁰⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾.

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

El uso de verteporfina como tratamiento de neovascularización corneal ha sido estudiado de manera experimental en conejos, resultando eficaz y segura para las estructuras de segmento anterior adyacentes al sitio de tratamiento, adicionalmente se encuentra experiencia reportada en serie de casos aislados en pacientes con

neovascularización corneal en donde se ha observado oclusión de los neovasos, mejoría del edema corneal con un buen perfil de seguridad⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁶⁾.

Dentro de los efectos adversos observados posterior a la aplicación de verteporfina son cefalea y reacciones locales en el sitio de administración (rash y dolor), 19-20% de los pacientes presentan visión borrosa, disminución de la agudeza visual de 4 ó más líneas en la Cartilla de Snellen en 1-4% de los pacientes. En 1-10% de los pacientes pueden presentar conjuntivitis, diplopía, lagrimación, prurito ocular, hemorragias subconjuntivales, subretinianas ó vítreas, xeroftalmía inmediatas⁽¹⁷⁾.

Una sobredosis de verteporfina ó luz en el ojo tratado puede ocasionar lesiones en los vasos retinianos normales con importante pérdida de visión que puede ser permanente. Pueden ocurrir lesiones de fotosensibilización que adoptan la forma de quemaduras solares después de una exposición al sol. 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, sin permanecer en la oscuridad total, deben exponerse a una luz solar tenue paulatinamente para completar la inactivación del producto. Los filtros UV de las cremas solares no son eficaces para proteger frente a las reacciones de sensibilización, ya que la fotoactivación es producida por una luz dentro del espectro visible.⁽¹⁷⁾

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

La neovascularización es un factor de riesgo de rechazo a trasplante corneal, por lo tanto la aplicación preoperatoria de la Terapia Fotodinámica en pacientes con neovascularización de dos o más cuadrantes disminuyen este factor de riesgo, con mejor pronóstico para el trasplante corneal.

II.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿La terapia fotodinámica con verteporfina (Vysudine) es eficaz para disminuir la longitud de los neovasos corneales que se encuentran por delante de 0.5 mm del limbo y segura para no producir lesiones retinianas con pérdida de visión importante y efectos locales y sistémicos inmediatos, en pacientes candidatos a queratoplastía penetrante de alto riesgo con neovascularización corneal?

III.-HIPÓTESIS

La terapia fotodinámica con verteporfina(Vysudine) es eficaz para disminuir la longitud de los neovasos corneales anormales que se encuentran por delante de 0.5 mm del limbo y segura para no producir lesiones retinianas con pérdida de visión importante y efectos locales y sistémicos inmediatos, en pacientes candidatos a queratoplastía penetrante de alto riesgo.

IV.-OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES:

*Cuantificar la eficacia y valorar la seguridad de la aplicación de la terapia fotodinámica (TFD) en pacientes candidatos a queratoplastía penetrante de alto riesgo con neovasos corneales anormales.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

*Medir la involución de la longitud de los neovasos corneales anormales posterior a la aplicación de la terapia fotodinámica..

*Identificar la presencia de efectos locales y sistémicos inmediatos (en caso de presentarse se concluirá la aplicación de la terapia fotodinámica) y oculares.

V.-MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

1.-Diseño del estudio.

Estudio Prospectivo, Longitudinal y Cuasiexperimental.

Tipo de diseño: Serie de casos

2.-Universo de trabajo.

Pacientes del servicio de oftalmología , candidatos a queratoplastía penetrante de alto riesgo con neovascularización corneal en más de dos cuadrantes en quienes por protocolo de estudio autorizado por el Comité Interno de Transplantes de esta UMAE deberán ser sometidos a Terapia Fotodinámica con el objetivo de mejorar pronóstico postqueratoplastía.

3.- Descripción de las variables:

a.-Según metodología:

I.- VARIABLE INDEPENDIENTE.

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA VARIABLE
TERAPIA FOTODINÁ MICA	El tratamiento de una enfermedad empleando un fármaco activado por la luz .	El tratamiento de una enfermedad empleando un fármaco sensible a la luz (verteporfina) que es administrado y posteriormente activado mediante la exposición una fuente de luz que es un láser diodo no térmico (láser Zeiss Visulas 690s con adaptador Visulink PDT) que opera a una longitud de onda de 689+/- 3 nm.	Cualitativa nominal

II.- VARIABLE DEPENDIENTE:

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESCALA VARIABLE
INVOLUCIÓN DE LA LONGITUD DEL NEOVASO CORNEAL TRATADO	Detención y retroceso de un proceso evolutivo en la mayor de las dimensiones principales sobre el crecimiento de vasos en posiciones ó tejidos anormales.	Disminución de la dimensión principal del crecimiento de un vaso en una posición ó tejido anormal en más de 0.6 mm en su longitud.	Milímetro	Cuantitativa continúa

III.- OTRAS VARIABLES:

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESCALA VARIABLE
SEXO	El determinado por los cromosomas sexuales: la presencia de dos cromosomas X determina el sexo femenino y la de un cromosoma Y y otro X el sexo masculino.	1.Masculino 2.Femenino	Masculino Femenino	Cualitativa nominal dicotómica

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESCALA VARIABLE
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Edad del paciente que se encuentra registrada en el expediente al momento del ingreso a la TFD	0-99 años	Cuantitativa discreta
AGUDEZA VISUAL	Expresión subclínica referida a la capacidad del ojo de distinguir dos puntos como separados a una distancia determinada	Expresión numérica del sentido de las formas y corresponde al ángulo subtendido a la retina por el objeto más pequeño que pueda ser percibido. Medida por Cartilla de Snellen	Percibe Luz Percibe Movimiento de Manos. Cuenta Dedos. Cartilla de Snellen que va en la escala de peor visión a mejor visión: 20/400 20/200, 20/140, 20/100, 20/80, 20/60, 20/40, 20/20.	Cuantitativa continúa

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	UNIDADES DE MEDICIÓN	ESCALA VARIABLE
CUADRANTES CORNEALES AFECTADOS POR LOS NEOVASOS	Cuarta parte de la circunferencia de la córnea entre dos radios perpendiculares, con crecimiento de vasos anormales.	Crecimiento de vasos anormales en córnea que afectan de 1-4 de las cuartas partes de su circunferencia total	1-4	Cuantitativa discreta
PROFUNDIDAD DE LOS NEOVASOS ANORMALES EN CÓRNEA	Dimensión de los vasos anormales perpendiculares al epitelio corneal	Vasos corneales anormales que sobrepasan los 0.5 mm desde el limbo y penetran en las diferentes capas de la córnea que normalmente es un tejido avascular.	Epitelio. Estroma superficial. Estroma profundo. Endotelio.	Cualitativa nominal

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	UNIDAD DE MEDIDA	ESCALA DE LA VARIABLE
PESO	Cantidad que por ley ó convenio debe pesar una cosa	Peso del paciente que registramos al ingresarse a la TFD	0-100 kilogramos	Cuantitativa discreta
TALLA	Medida de una persona desde los pies a la cabeza	Estatura del paciente que se registra al ingresar a la TFD.	1.00-2.00 metros	Cuantitativa discreta
CEFALEA	Dolor de cabeza	1. Presente 2. Ausente	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
RASH	Erupción cutánea que tiene los caracteres morfológicos de una enfermedad bien caracterizada	1.Presente 2.Ausente	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESCALA DE LA VARIABLE
EXTRAVASACIÓN	Salida de un líquido del vaso que lo contiene	1.Presente 2.Ausente	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
VISIÓN BORROSA	Ejercicio del sentido de la vista que no es clara	1.Presente 2.Ausente	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
ARDOR	Sensación de calor intenso	1.Presente 2.Ausente	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
LAGRIMEO	Flujo lagrimal excesivo	1.Presente 2.Ausente	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
HEMORRAGIA ESTROMAL CORNEAL	Salida de sangre de los vasos por su rotura accidental o espontánea	1.Presente 2.Ausente	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
DOLOR OCULAR LEVE	Sensación desagradable experimentada por un órgano o parte que es transmitida al cerebro por los nervios sensitivos.	1.Presente 2.Ausente	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica

4.-Selección de la muestra:

a. Tamaño de la muestra

i. Pacientes con vascularización superficial y estromal de dos o más cuadrantes de cualquier etiología candidatos a queratoplastía penetrante de alto riesgo en la U.M.A.E. H.E. CMN Siglo XXI de marzo del 2008 a junio del 2008.

b. Criterios de selección

i. Criterios de Inclusión:

1. Pacientes del departamento de córnea UMAE HE CMN Siglo XXI.
2. De cualquier género y edad.
3. Neovascularización corneal 2 cuadrantes ó más que penetren más de 0,5 mm del limbo en estroma superficial sin importar etiología de neovascularización.
4. Que este de acuerdo con la firma del consentimiento informado.
5. Que pueda acudir a revisiones cada mes durante seis meses antes del procedimiento quirùrgico.
6. Pacientes que no necesiten de una Queratoplastía Penetrante de Urgencia.
7. Uso de algún medicamento en investigación dentro de los 30 días previos al día cero.
8. Pacientes que no presenten procesos inflamatorios activos en córnea.
9. Que presenten enfermedad ocular o sistémica no controlada.
10. Pacientes con capacidad visual de 20/200 ó menos

ii.Criterios de no inclusión:

1. Hipersensibilidad conocida o sospechada a la verteporfirina.

2. Hipersensibilidad conocida o sospechada a la fluoresceína.

3. Antecedentes de alergias ó atopias.

4. Mujeres embarazadas ò en período de lactancia.

iii. Criterios de Eliminación:

1. Pacientes que no acudan a las revisiones subsecuentes.

2. Presencia de efectos adversos locales y sistémicos inmediatos

(primer candado de eliminación del estudio)

5. Procedimiento:

Se realizará un examen oftalmológico completo a todos los pacientes con fotografía de segmento anterior medición de los neovasos corneales anormales a tratar con el haz de iluminación de la lámpara de hendidura graduado en milímetros, registrándose medida de su longitud, profundidad de los neovasos en formato de recolección (Anexo 1) a todos los pacientes que cumplierón con los criterios de selección. Tras la obtención del consentimiento informado por escrito y haberse explicado previamente los efectos adversos locales, sistémicos y oculares, se comprobó peso y talla y que el paciente estaba en condiciones de cumplir con las instrucciones de la protección lumínica necesarias tras el tratamiento, se procedió a la administración del fármaco. Se realizó la canalización de la vena cubital anterior con el paciente en posición semisentado. Se infundió verteporfina (Vysudine) reconstituída unos minutos antes con agua estéril para inyección en solución de 30 cc de suero glucosado al 5% a la dosis correspondiente a cada caso según el cálculo de su superficie corporal mediante un nomograma basado en su peso y talla, en una proporción de 6 mg/m² de superficie corporal. Tanto la reconstitución del fármaco como su infusión se realizarón en una habitación iluminada tenuemente con luz artificial, y contigua a la habitación donde se iba a realizar la activación; se uso la bomba de infusión (Combinat 2000). Al final de la infusión se lavo la vía con 5 cc de suero glucosado al 5% y se retiró el catéter intravenoso, protegiendo de

la luz el lugar de la inyección. En todo momento se adoptarán las precauciones rutinarias para asegurar la esterilidad, la ausencia de aire en la vía venosa y la prevención de extravasación. A continuación el paciente fue acompañado a la habitación contigua donde se encontraba el láser activador (Visulas 690s, Carl Zeiss, Jena, Alemania). Simultáneamente a la preparación se ajustó el diámetro del haz de láser activador dependiendo de las características de los neovasos corneales anormales de cada paciente, y una energía de 50J/cm². Tras instilar anestésico tópico sobre el ojo a tratar y a los 11 minutos del comienzo de la infusión y 1 minuto después de su final, se aplicó el láser durante 83 segundos en un círculo único sobre el neovaso corneal anómalo. Finalmente se instruyó a los pacientes acerca de la necesidad de permanecer protegidos de la luz natural y de fuentes intensas de luz artificial durante las siguientes 48 horas, protegiendo sus ojos con unas gafas de sol de baja transmitancia (4%). Se instruyó a los pacientes para que se pusieran en contacto con nuestro servicio en caso de advertir efectos adversos sistémicos, locales u oculares inmediatos ó a lo largo de los primeros días.

Se realizará un seguimiento de la agudeza visual con Cartilla de Snellen, capacidad visual, estado de la superficie ocular, localización, profundidad y longitud de los neovasos corneales anormales tratados, inflamación en cámara anterior y exploración de fondo de ojo al día 1 y fotografía de segmento anterior al día 7 y al mes de aplicación.

6. Análisis estadístico:

Se realizará estadística descriptiva de las variables cuantitativas se presentarán en tablas de frecuencia y gráficas de barras. Se resumirán en tasas y proporciones. Además de realizar prueba con T de Studen para muestras dependientes.

VI.- CONSIDERACIONES ÉTICAS:

La realización del estudio fue evaluada por el comité de ética del hospital y aprobada, con formato de consentimiento bajo información (anexo 2 y 3) realizado expresamente para este estudio ya que el riesgo al que se someterá es mayor al mínimo.

El estudio fue realizado siguiendo los lineamientos dados por la declaración de Helsinki (revisada en Sudáfrica en 1996).

VII.- RECURSOS PARA EL ESTUDIO:

Recursos Humanos: Médicos de Base Oftalmólogos.

Un Asesor Estadístico.

Dos Médicos Residentes de Oftalmología.

Recursos Materiales: Hojas de Papel Bond.

Expedientes clínicos.

Un Escritorio.

Una Computadora con programa de Word y Excel.

Equipo de Oficina.

Equipo de Cámara de Segmento Anterior.

Verteprófina.

Equipo de Láser de Baja Densidad.

VIII.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

	MARZ O 2008	ABRI L 2008	MAY O 2008	JUNI O 2008	JULI O 2008	AGOST O 2008	SEPTIE M 2008	OC T 200 8	NO V 200 8	DIC 200 8
Resgistro de pacientes candidatos	X									
Aplicaciones y seguimiento		X	X	X	X	X	X			
Análisis de Datos				X	X					
Redacción				X	X					

IX. RESULTADOS:

Se incluyeron a 17 pacientes candidatos a trasplante de córnea; 13(76%) hombres y 4(24%) mujeres, la edad promedio fue de 56 años, el rango de edades osciló entre los 21 años, el de menor edad y el de mayor, 77 años. Pacientes que presentaban neovascularización de dos cuadrantes total 11 (65%), 4 en 3 cuadrantes el (23%) y 2 en 4 cuadrantes (12%) (Gráfico 1). La profundidad de la neovascularización se tenía en estroma superficial en el 100% con 7 (41%) pacientes con vascularización superficial de forma combinada de los pacientes (Gráfico 2). La principal causa de la neovascularización fue el Rechazo de trasplante de córnea en 7 pacientes (41%), la segunda causa leucoma secundario a úlcera corneal en 4 pacientes (24%) (Gráfico 3). Un paciente (6%) mejoró la capacidad visual de 20/200 a 20/50, y en otro (6%) se modificó su capacidad visual, en el resto no se presentó cambio en la capacidad visual(Gráfico 4). En esta serie de casos se observó: como la principal complicación presentada fue la visión borrosa inmediata, dolor ocular leve; sin documentar hipertensión ocular, en 4 pacientes (24%), ardor en 2 pacientes (12%) y hemorragia estromal, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, hiposfagma (6%) respectivamente (Gráfico 5). No se presentaron signos de oclusión vascular a nivel retiniano o lesión macular.

Se observó un éxito en 12 pacientes (71%), con disminución de la longitud de los neovasos corneales anormales tratados a nivel de estroma superficial en más del 20% y en ningún paciente con neovascularización subepitelial presentó oclusión vascular y en 5 pacientes (29%), no se logró mejoría. Ningún paciente reportó efectos locales ó sistémicos inmediatos. La involución de la neovascularización de los pacientes en relación a la longitud del vaso fue estadísticamente significativa ($p=0.0001$) (Gráfico 6)(Tabla 1).

Gráfico 1:

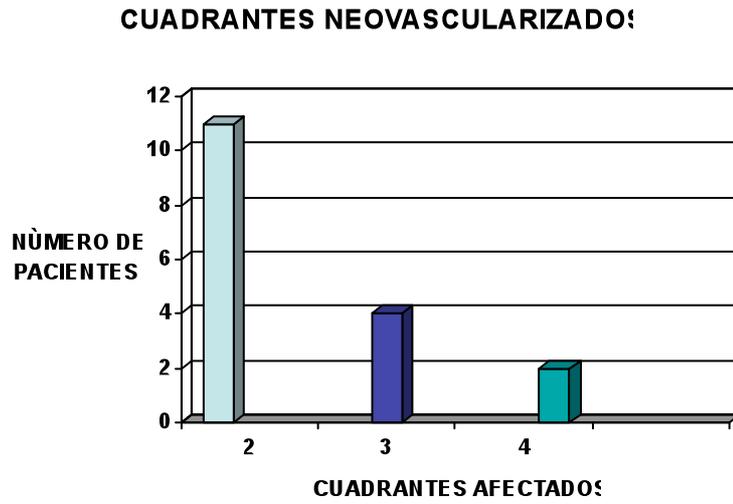
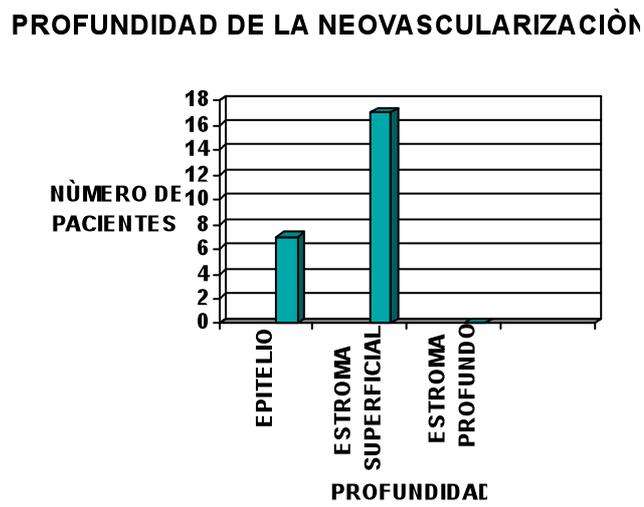
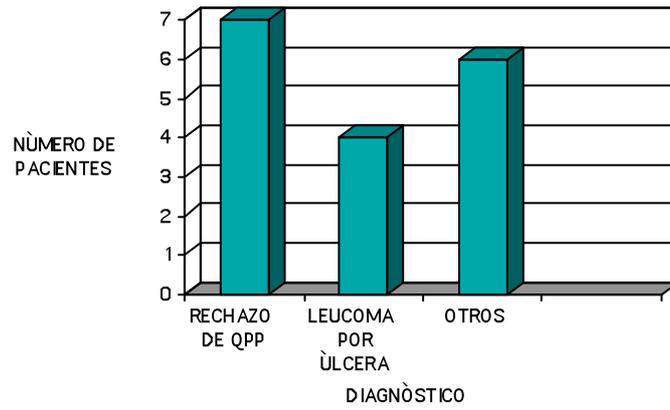


Gráfico 2:



Gràfico 3:

ETIOLOGIA DE LA NEOVASCULARIZACIÒN



Gràfico 4:

CAMBIOS EN LA CAPACIDAD VISUAL

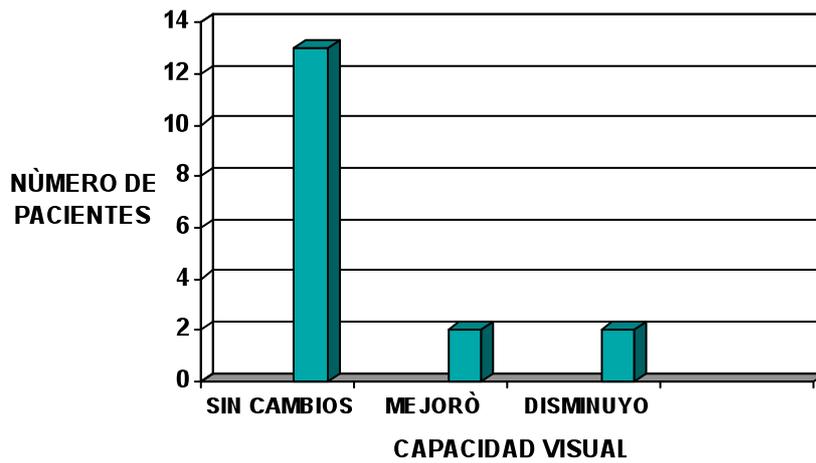


Gráfico 5:

EFFECTOS COLATERALES TFD

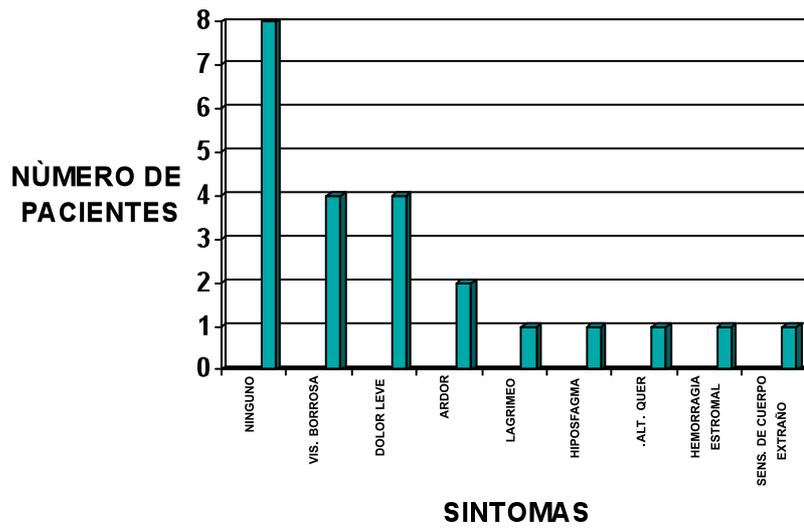


Gráfico 6:

DIFERENCIAL LONGITUD

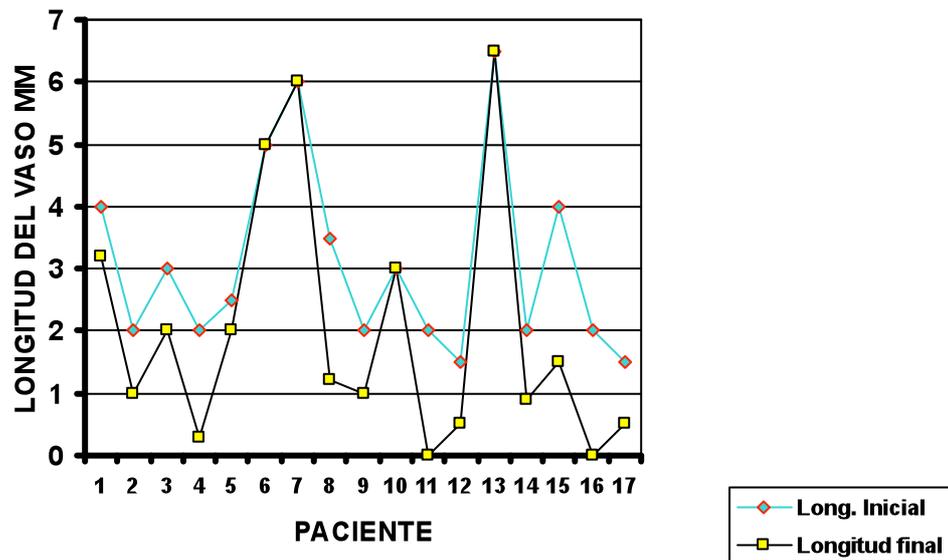


Tabla 1:

**INVOLUCIÓN DE LA LONGITUD DEL VASO AL MES DE
TRATAMIENTO CON TERAPIA FOTODINÁMICA CON
VERTEPORFINA (VYSUDINE)**

VARIABLE	OBSERVACIÓN
LONGITUD INICIAL VASO MM (n=17)	3.08 +/- 1.5*
LONGITUD FINAL VASO MM (n=17)	2.03 +/- 2.09
p- value +	0.0001

*Dato en media y desviación estandar, prueba esta con T de Studen para muestras dependientes.

+Valor p: **Significativo menor 0.05**

X. DISCUSIÓN:

El objetivo de la terapia fotodinámica fue producir la oclusión selectiva y progresiva de la vascularización corneal a nivel estromal donde se observó resultados satisfactorios, este efecto aparentemente se logró por el tiempo de irradiación. La completa no perfusión de la vascularización se observó al mes de aplicación, evaluado por lámpara de hendidura con mediciones y controles fotográficos. Las ventajas de la terapia incluyen el riesgo invasivo mínimo y la selectividad potencial al destruir la neovascularización sin daño al tejido conjunto, el corto tiempo de la aplicación y con la posible repetición del tratamiento en casos necesarios. La principal desventaja es el costo. La principal complicación son las alteraciones visuales, inyección ciliar en ciertas zonas y las reacciones de fotosensibilización. Sin embargo se debe dar seguimiento y realizar una adecuada selección, ya que probablemente en algunos casos las sesiones múltiples puedan ser requeridas, convirtiéndose en estos casos no accesible en costo.

XI.CONCLUSIONES:

De acuerdo a los resultados obtenidos el presente estudio concluye que la terapia fotodinámica usando la formulación y dosis de verteporfina aprobada por la FDA es eficaz para pacientes con neovascularización corneal porqué disminuyó en más de 0.6 mm en promedio la longitud de los neovasos anómalos corneales tratados y al no tener efectos adversos locales ni sistémicos se considera segura la aplicación de la terapia fotodinámica.

XII. ANEXOS

ANEXO 1

**EVALUACION ABIERTA DE LA EFICACIA DE LA TERAPIA FOTODINAMICA CON VERTEPORFIN
VERTEPORFIN EN PACIENTES CON NEOVASCULARIZACION CORNEAL**

Fecha / / Médico Tratante Foto / /

PROTICOLO - ESTUDIO NOMBRE COMPLETO (Apellido, Nombre, Nombres)

FECHA DE NACIMIENTO / / SEXO Hombre Mujer OCUPACION

DIA 1
Criterios de inclusión y Exclusión

Por favor lee cuidadosamente lo siguiente y marca la casilla correspondiente con una X

Criterios de inclusión

- Hombre y mujer > de 18 años
- Diagnóstico de neovascularización corneal + 2 cuadrantes
- Que presenten más de 0.5 mm del núcleo
- Que se encuentren en cualquier profundidad corneal
- Que hayan firmado el consentimiento informado
- Que puedan acudir a revisiones frecuentes durante 6 meses antes del procedimiento quirúrgico.

Si alguno de las siguientes condiciones está presente en el paciente por favor no incluir en el estudio.

Criterios de Exclusión

- Hipersensibilidad a alguno de los medicamentos del estudio
- Uso de algún medicamento en investigación dentro de los 30 días previos al día "0"
- Enfermedad ocular o sistémica no controlada
- Mujeres en edad gestacional
- Pacientes que necesitan de una queratoplastia urgente

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

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

SINTOMAS OCULARES

(Marque ninguna o cuantifíque como 1 = leve, 2 = Moderado, 3 = Severo)

Ninguno	0.5	1+
(Marque la casilla)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Achúcar		
Lagrimeo		
Sensación de cuerpo extraño		
Fotofobia		
Visión borrosa		
Otra (describa o cuantifíque)		

3. Neovascularización gruesa

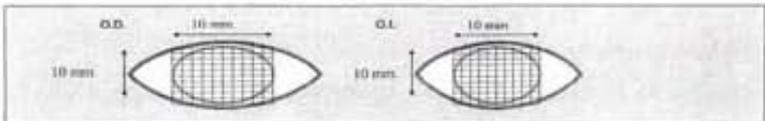
Ninguna de 0.5 mm
 Entre 0.5 y 1.0 mm
 Entre 1.0 y 1.5 mm
 Mayor de 1.5 mm

4. Neovascularización profunda

Describe, en que más centímetros se encuentra ubicada la neovascularización

5. Neovascularización corneal

Por favor dibuje la neovascularización marcando el foco (centro) de la neovascularización



FORMA DE CONSENTIMIENTO
INSTITUCIÓN Ó MÉDICO TRATANTE

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

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

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

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

Acepto participar en este estudio y ofrezco voluntariamente mi colaboración.

Firmó este documento en presencia de

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

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

Nombre y Firma del paciente:

Formulario No. _____

Nombre y Firma del médico que recaba el consentimiento:

ANEXO 3:

INDICACIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

Paciente y/o familiar responsable

Médico responsable del estudio

TABLAS:

NOMBRE	DIAGNÓSTICO	PROFUNDIDAD DE LA NEOVASC	CUADRANTES AFECTADOS X NEOVASC.
1.CMF	LEUCOMA X ULCERA	ESTROMA SUP.	2
2.CRJ	LEUCOMA	ESTROMA SUP.	2
3.FAE	RECHAZO QPP	ESTROMA SUP.	3
4.GAA	RECHAZO QPP	ESTROMA SUP.	2
5.GYRM	RECHAZO QPP	ESTROMA SUP.	3
6.GMB	LEUCOMA X HERPES	ESTROMA SUP.	2
7.HMR	LEUCOMA X QUEM.	ESTROMA SUP.	4
8.JPE	RECHAZO QPP	ESTROMA SUP.	3
9.LFS	LEUCOMA X TRAUMA	ESTROMA SUP.	2
10.LVT	RECHAZO QPP	ESTROMA SUP.	4
11.MBF	RECHAZO QPP	ESTROMA SUP.	2
12.MGP	LEUCOMA X DEG. LIP.	ESTROMA SUP.	2
13.PGLA	LEUCOMA X ULCERA	ESTROMA SUP.	2
14. RLCL	LEUCOMA X ULCERA	ESTROMA SUP.	3
15.SSJL	DISTROFIA RETICULAR	ESTROMA SUP.	2
16.VUI	RECHAZO QPP	ESTROMA SUP.	2
17.ZME	LEUCOMA X ULCERA	ESTROMA SUP.	2

edad promedio: 56 años

Tabla 1.

NOMBRE	LONGITUD	LONGITUD FINAL	EFFECTOS
	INICIAL VASO MM	VASO MM	ADVERSOS
1. CMF	4 MM	3.2 MM	NINGUNO
2. CRJ	2 MM	1 MM	NINGUNO
3. FAE	3 MM	2 MM	LAGRIMEO
4. GAA	2 MM	0.3 MM	NINGUNO
5. GYRM	2.5 MM	2 MM	NINGUNO
6. GMB	5 MM	5 MM	NINGUNO
7. HMR	6 MM	6 MM	NINGUNO
8. JPE	3.5 MM	1.2 MM	DOLOR LEVE, VIS. BORROSA
9. LFS	2 MM	1 MM	DOLOR LEVE
10. LVT	3 MM	3 MM	DOLOR LEVE
11. MBF	2 MM	0 MM	DOLOR LEVE
12. MGP	1.5 MM	0.5 MM	H.E., VIS. BORROSA Y SENS, CPO. EXT
13. PGLA	6.5 MM	6.5 MM	NINGUNO
14. RLCL	2 MM	0.9 MM	ARDOR, LAGRIMEO, VIS. BORROSA Y ALT. QUERATOM.
15. SSJL	4 MM	1.5 MM	NINGUNO
16. VUI	2 MM	0 MM	HIPOSFAGMA Y VIS. BORROSA
17. ZME	1.5 MM	0.5 MM	DOLOR LEVE

Tabla 2

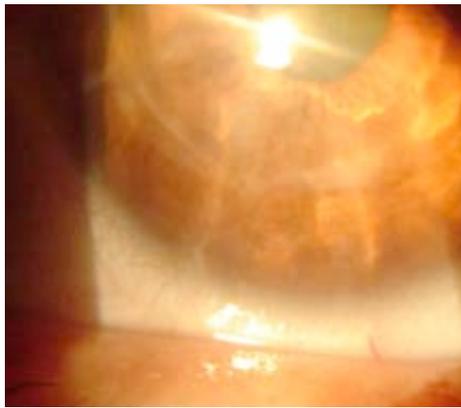
NOMBRE	PORCENTAJE DE REDUCCIÒN VASO LONGITUD	VARIACIÒN EN LA CAPACIDAD VISUAL
1.CMF	20%	DISMINUYO
2.CRJ	60%	SIN CAMBIOS
3.FAE	30%	MEJORÒ
4.GAA	90%	MEJORO
5.GRM	20%	SIN CAMBIOS
6.GMB	0 %	SIN CAMBIOS
7.HMR	0 %	SIN CAMBIOS
8.JPE	0 %	SIN CAMBIOS
9.LFS	50%	SIN CAMBIOS
10.LVT	0 %	SIN CAMBIOS
11.MBF	100%	SIN CAMBIOS
12.MGP	70 %	SIN CAMBIOS
13.PGLA	0 %	SIN CAMBIOS
14.RLCL	50 %	DISMINUYO
15.SSJL	80 %	SIN CAMBIOS
16.VUI	100 %	SIN CAMBIOS
17.ZME	70 %	SIN CAMBIOS

Tabla 3

FIGURAS:

GAA:

A)09-05-2008

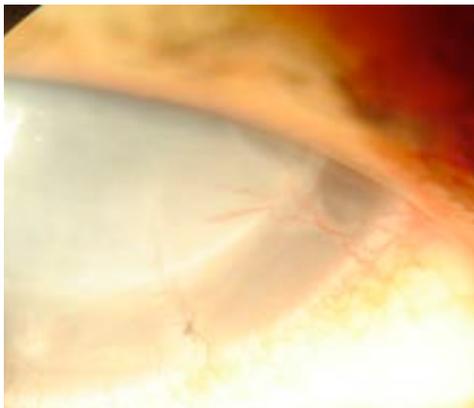


B)16-05-2008



JPE

A)18-04-2008



B)25-04-2008

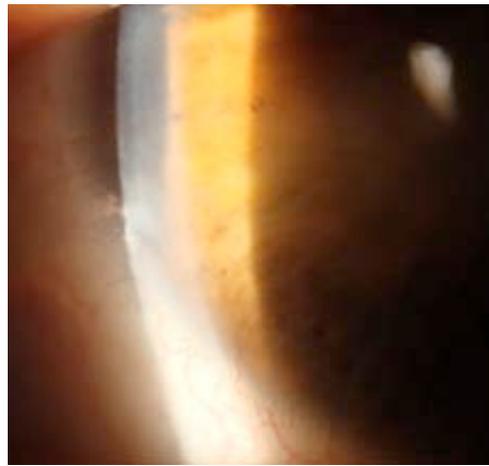


MBF:

A)18-04-2008



B)25-04-2008

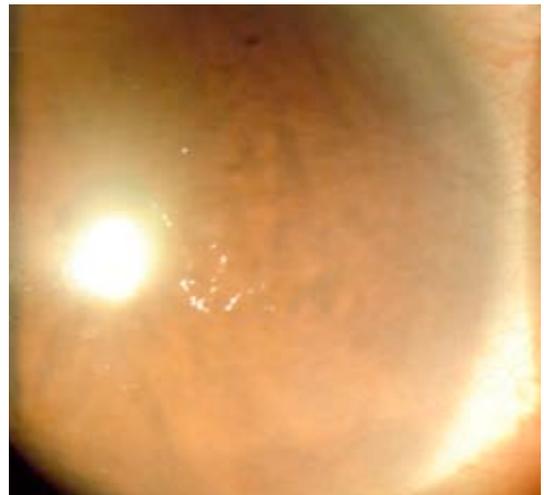


SSJL:

A)29-04-2008

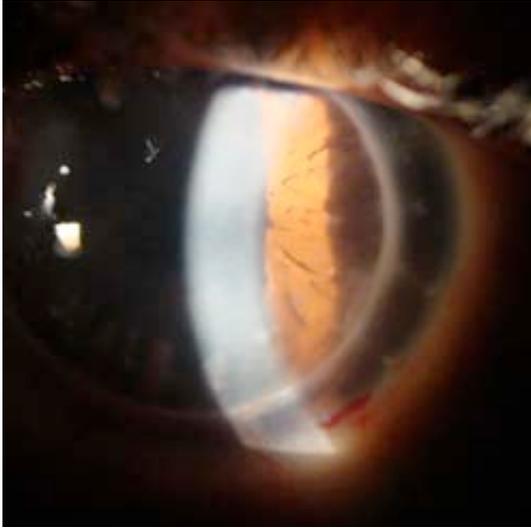


B)06-05-2008

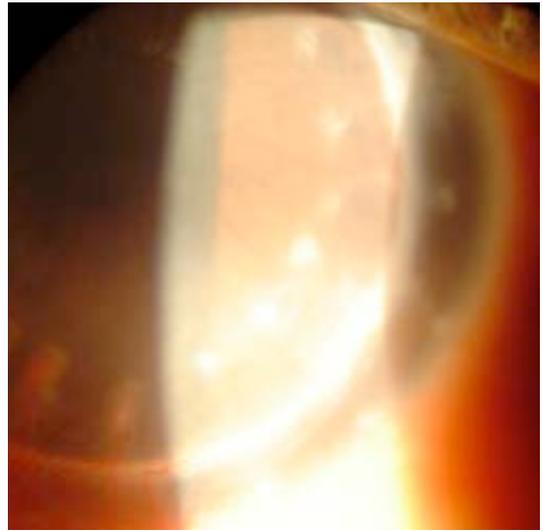


VUI

A)18-04-2008



B)25-04-2008



XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1.-Patel H. Brookes. N., et al. The Collaborative Corneal Transplantation Studies (CCTS). Effectiveness o histocompatibility matching in high risk corneal transplantation. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. Arch Ophthalmol 1992; 110: 1392-1403.

2.-Price, M Thopson R., et al. (2003) Risk Factors for Various Causes of Failure in Initial Corneal Grafts, Arch Ophthalmology 121: 1087-1092

3.-Banerjee S., Dick et al, Factors Affecting Rejection of Second Corneal Transplants in rats, Transplantation 77 (4): 492-496.

4.-Holzer MP; Solomon KD, Vroman DT et al. Phothodynamic Therapy with Veteporfin in a rabbit model of Corneal Neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci;2003; 44; 2954-2958.

5.-Lee P; Wang CC; Adams AP; Ocular Neovascularization: an epidemiologic review. Surv Ophthalmol 1998; 43: 245-269.

6.-Yoon KG; Ahn KY; Lee SEE; Im SK; Oh HJ; Jeong IY; Park SW; Park YG; Nah HJ; Im WB; Experimental Inihibition of corneal neovascularization by photodynamic therapy with verteporfin; Curr Eyes Res, 2006; 31(3): 215-24.

7.-Hamrah P. High Risk Penetrating Keratoplasty. Arch Soc Esp; 2005 (1):1-2.

8.-Brooks- B-J, et al. Photodynamic Therapy for corneal neovascularization and lipid degeneration Br-J Ophthalmol Jun3 2004 88/6 840.

- 9.-Photodynamic Therapy of Pterygium with verteporfin: A Preliminary Report *Cornea* Mai 2004 23/4 330-338.
- 10.-Kyun-Chui Yoon; InCheo You; In Seon Kang; Seon Kyum Im; Jae Kyoun Ahn; Yeoung Geol Park; Kyu Youn Ahn; Photodynamic Therapy with Verteporfin for corneal neovascularization; *American Journal of Ophthalmology*, Volume 144, Issue 3, September 2007, page 390-395.
- 11.-Elner SG; Elner VM; Parilack MA; et al. Human and monkey endothelium expression of low density lipoprotein receptors. *Am J Ophthalmol.* 1991; 111:84-91.
- 12.-Fosarello M; Peiretti E; Zucca I; Serra A; Photodynamic therapy of corneal neovascularization with verteporfin; *Cornea*, 2003; 22(5): 485-8.
- 13.-Epstein RJ; Hendrick RL, Hams DM; Photodynamic therapy for corneal neovascularization. *Cornea*; 1991; 10:424-432.
- 14.-Primbs GB; Casey R; Wamser K; et al. Photodynamic therapy for corneal neovascularization. *Ophthalmic Surg Lasser* 1998; 29: 832-838.
- 15.-Kenji Sugisaky; Tomohiku Usui; Nobhiro Nishiyama; Woo-Dang Jung; Yasuo Yangi; Satero Yamagami; Shiro Amaro; Kazanori Katooka; Photodynamic therapy for corneal neovascularization using polymeric micelles encapsulating dendrimer porphyrins. *Investigate Ophthalmology and Visual Science.* 2008; 49:894-899.
- 16.-Joussen AM; Beecken WD; Moromizato Y; et al. Inhibition of inflammatory corneal angiogenesis by TNP-470. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;2001; 42:2510-2516.

17.-Ruiz Moreno José María, Montero Javier A.; Terapia fotodinámica en la neovascularización coroidea asociada a alta miopía. Instituto Oftalmológico de Alicante Universidad "Miguel Hernández", Editorial Macline; 2003; 33-36, 41-44.