



ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**TERAPIA FOTODINÁMICA CON VERTEPORFINA COMBINADA CON RANIBIZUMAB
SUBCONJUNTIVAL PARA EL TRATAMIENTO DE NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MEDICO CIRUJANO OFTALMÓLOGO
PRESENTA:
DRA. ALEXANDRA ARIVÉ PEÑA VELÁZQUEZ

TUTOR PRINCIPAL:
DRA. JUDITH SANDRA SARMINA

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
193.2015

MÉXICO, D. F.

AÑO:
2015



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.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA

DR. GUILIBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA E. RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DRA. JUDITH SANDRA SARMINA
PROFESOR TITULAR

DRA. JUDITH SANDRA SARMINA
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Fernando y Consuelo por el amor y apoyo incondicional en este camino, por su compañía y cuidados, a mis hermanas Adriana, Gabriela, Susana por estar pendientes, por el amor, apoyo y los consejos aún con la distancia siempre cerca de mí.

A mis casi hermanos Alejandro García, Bryce E. Downer, Jorge Yquera por el apoyo y cariño siempre.

A mis compañeros de residencia porque de cada uno aprendí algo, por ser la segunda familia con la que compartí estos tres años, en especial a mi compañero y amigo Rodrigo Bolaños por su cariño, apoyo incondicional, paciencia, guía y por enseñarme otro mundo de la Oftalmología.

Agradezco especialmente a la Dra. Judith Sandra Sarmina profesor titular del curso y al Dr. Jesús García Rico jefe de servicio de Oftalmología ya que sin ellos este trabajo no habría sido posible, por su apoyo y por sus enseñanzas.

Al Dr. Alejandro Navas Pérez por su guía, y por la disposición siempre para compartir todo su conocimiento y experiencia.

INDICE

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO	6
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	8
HIPÓTESIS	8
OBJETIVO GENERAL	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
JUSTIFICACIÓN	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	12
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	12
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES	19
ANEXOS	20
BIBLIOGRAFÍA	25

RESUMEN

Introducción. La neovascularización corneal ocurre cuando existe un desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos en la cornea. Los vasos anormales bloquean la luz a través de la córnea, pueden causar cicatrices y conducir a edema e inflamación comprometiendo severamente la visión y se considera un problema de salud grave ya que la disminución visual puede resultar incapacitante; La neovascularización corneal perioperatoria es el principal factor de riesgo para fracaso y rechazo del injerto posterior a un trasplante de córnea. Actualmente no existe tratamiento estandarizado para la neovascularización corneal y los tratamientos actuales han demostrado eficacia clínica limitada al usarse en monoterapia.

Objetivo. El presente estudio propone combinar dos terapias hasta ahora utilizadas para esta patología y probar su utilidad clínica.

Material y métodos. Aplicación única de terapia combinada en 10 ojos de 10 pacientes con vascularización corneal recibiendo terapia fotodinámica con Verteporfina (Visudyne®/Novartis 6 mg/m²) por vía intravenosa (IV), láser diodo no térmico (689nm) con dosis de luz total de 50 J/cm² y Ranibizumab subconjuntival (1.0mg/0.1ml). Valoración en las semana 8, y los meses 3 y 6 posterior a tratamiento determinando en cada visita agudeza visual con cartilla de Snellen, estimación de porcentaje de vascularización y medición presión intraocular; Se tomaron fotos clínicas y angiografía con fluoresceína.

Resultados. De 10 ojos con neovascularización corneal en nuestro grupo, el 50% (5/10) fueron atribuibles a secuelas de trauma , el 22% (2/9) a queratitis herpética , 1 caso como resultado de queratitis intersticial idiopática y 1 caso relacionado a secuelas de ojo seco . Todos los casos tratados con la terapia combinada mostraron protrombosis exitosa con regresión de la neovascularización, se observó el efecto máximo de tratamiento después de 8 semanas y persistió durante el seguimiento de 24 semanas. La regresión de neovasos corneales se verificó mediante angiografía corneal con fluoresceína mostrando una reducción significativa en la extensión de la zona afectada , reducción del diámetro de los vasos y fuga del colorante. Se utilizó test de t pareada y STATA 8.0 para el análisis estadístico encontrando diferencias antes y después del tratamiento con p=0.001. Seis de los casos (60%) mostraron una mejoría en la agudeza visual, sin observar efectos sistémicos secundarios.

Conclusiones. La administración combinada de la terapia fotodinámica con verteporfina y subconjuntival ranibizumab puede ser un procedimiento eficaz y seguro para el tratamiento de neovascularización corneal.

MARCO TEÓRICO

La córnea posee un privilegio angiogénico al carecer de vasos sanguíneos y linfáticos¹⁻³, la córnea humana es avascular en condiciones homeostáticas normales, lo cual permite preservar su transparencia para la visión óptima, sin embargo el privilegio angiogénico corneal no es absoluto^{3,4}. La neovascularización corneal es considerada un problema de salud mundial⁵ que puede conducir a un déficit visual severo y eventualmente incluso ceguera². De acuerdo a la OMS existen aproximadamente 285 millones de personas con déficit visual a nivel mundial; aproximadamente 39 millones son ciegas⁴;

La enfermedad corneal es la segunda causa de déficit visual no refractivo y la neovascularización corneal ocurre en un estimado de 1.4 millones de personas por año^{2,6}. La neovascularización corneal ocurre frecuentemente como parte de un proceso patológico secundario a diversas causas que pueden ser infecciosas, inflamatorias, isquémicas, como parte de enfermedades autoinmunes, distrofias, uso de lentes de contacto y deficiencia de células del limbo entre otras.

Dentro de las causas infecciosas encontramos infecciones virales, bacterianas y parasitarias, el tracoma es la principal causa infecciosa de ceguera⁷, se estima que hay 136 millones de casos de infección por *Chlamydia trachomatis* en todo el mundo y 5.9 millones de personas tienen ceguera o riesgo inminente de la misma asociada esta infección; la segunda causa infecciosa más común es la oncocercosis, (*Onchocerca volvulus*) infecta a un estimado de 37 millones de personas y hay más de 270 000 casos de ceguera atribuidos a esta infección⁸. En el mundo desarrollado la principal causa infecciosa de ceguera se atribuye al virus de Herpes simple, tan solo en EEUU las infecciones herpéticas afectan a 500 000 personas y los episodios recurrente pueden causar neovascularización, opacificación y cicatrización; El uso de lentes de contacto también se asocia a desarrollo de neovascularización por presunta inflamación e hipoxia, se estima que existen 9 millones de personas afectadas a nivel mundial y que el 11-23% de usuarios de lente de contacto desarrollaran neovascularización, dentro de los factores de riesgo se encuentra el uso prolongado de lentes de contacto, baja permeabilidad del material y contaminación del lente.⁹⁻
¹¹. Las quemaduras químicas son particularmente importantes debido a la respuesta inflamatoria intensa que producen así como la capacidad de daño al limbo, la disrupción del limbo conduce a daño corneal por deficiencia de células madre y permite una vía para extensión del epitelio conjuntival y vasos conjuntivales hacia la córnea¹². Respecto a las etiologías degenerativas el pterigión, la degeneración marginal de Terrien y la aniridia son las causas más frecuentes que inducen neovascularización corneal, sin embargo el mecanismo patológico se desconoce y se cree que la inflamación juega el papel más importante^{1,13}.

En México no existen datos estadísticos a nivel nacional que indiquen el número aproximado de personas con presencia de neovascularización corneal y las principales etiologías.

Un aspecto importante del tratamiento de la neovascularización corneal es su relación con el éxito o fracaso en el trasplante de córnea. El trasplante de córnea es el procedimiento de mayor éxito dentro de todos los trasplantes de órganos que se realizan en seres humanos. El rechazo inmunológico es en la actualidad la primera causa de fracaso de un trasplante. ;Más de un 30% de los trasplantes de córnea tiene al menos un episodio de rechazo y de 5-7% de todos ellos fracasan por esta causa.

La neovascularización perioperatoria es un factor de riesgo para fracaso y rechazo del injerto después del trasplante. La neovascularización incrementa el riesgo de fracaso del injerto en 30% y más del doble en el riesgo de rechazo del mismo. El fracaso del injerto y el riesgo de rechazo aumentan progresivamente conforme aumenta el número de cuadrantes del ojo que se encuentran afectados. En México en el año 2008 se reportó que en el Instituto Mexicano del Seguro Social se atendía cada año a cerca de 1600 derechohabientes con diversos padecimientos oftalmológicos, se reportó una demanda de consulta de entre 25-28 pacientes / día de entre los cuales 10 necesitan un trasplante de córnea (Notimex 2008)³¹. Al mes de Marzo de 2015 el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) informa que existen 7194 personas en espera de recibir un trasplante de córnea y en nuestra unidad (H.R. Lic Adolfo López Mateos) la lista de espera supera los 300 pacientes; El tratamiento de la neovascularización corneal en aquellos pacientes en espera de trasplante de córnea aumenta la posibilidad de éxito del trasplante.

La neovascularización corneal frecuentemente se acompaña de cicatrización, edema estromal, inflamación e infiltración lipídica; el mecanismo fisiopatológico no está totalmente definido sin embargo se sabe que el balance entre los factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos mantiene la avascularidad de la córnea, por lo que la alteración del mismo conduce a desarrollo de neovasos^{3,14-17}. Se han descrito numerosos mediadores involucrados en el proceso de neovascularización corneal como el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF)^{18,19}, el factor de crecimiento parecido a insulina^{20,21}, el factor de crecimiento epitelial²¹, leptina²², angiogenina²³, interleucina 2 (IL-2)^{24,25}, factor de crecimiento derivado de plaquetas²⁵ y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)²⁶⁻³⁰ entre otros.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es uno de los mediadores más importantes de la angiogénesis y su concentración aumenta en diversos procesos inflamatorios y de agresión corneal^{5,9,11,14,17}. La administración de agentes anti -VEGF puede ser una opción

terapéutica eficaz para el tratamiento de la neovascularización corneal; los agentes anti-VEGF son eficaces en el tratamiento de otras enfermedades oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad neovascular, retinopatía diabética proliferativa y glaucoma neovascular. Numerosos ensayos clínicos han demostrado la eficacia y la seguridad de los agentes anti-VEGF bevacizumab (Avastin ; Genentech/Roche) , Ranibizumab (Lucentis ; Genentech/Roche) , y el Pegaptanib (Macugen ; EyeTech , Inc) los agentes anti-VEGF han demostrado eficacia en la reducción de la neovascularización corneal en ambos modelos animales y ensayos clínicos con reducción parcial de la neovascularización de la córnea a través de la aplicación tópica, subconjuntival, e intraocular.^{3,4,15-17}. Específicamente, los anticuerpos anti-VEGF como el Ranibizumab (fracción de anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe al VEGF) han demostrado éxito terapéutico en el tratamiento de diversas enfermedades oculares neovasculares.

La terapia fotodinámica con Verteporfina (TFD) también ha sido utilizada como tratamiento para la neovascularización corneal, requiere de un compuesto fotosensibilizante, luz y oxígeno, que en combinación ejercen un efecto citotóxico mediante la liberación de radicales libres de oxígeno actuando sobre el endotelio vascular y provocando trombosis intravascular³²⁻³⁵. El uso de verteporfina se ha documentado en estudios clínicos con presencia de complicaciones oculares y sistémicas menores, sin embargo las desventajas de esta terapia son el alto costo, reacciones de fotosensibilidad y las posibles complicaciones locales y sistémicas que pueden provocar³⁶⁻³⁸; Además del alto costo del medicamento debe considerarse la necesidad de equipo láser y de personal capacitado.

Proporcionado en el prospecto del medicamento (Visudyne®) se especifica no debe emplearse en pacientes con Porfiria, hipersensibilidad al medicamento y mujeres embarazadas, existen reacciones de fotosensibilidad (2.2%) ya que el paciente es sensible a la luz brillante durante 48 horas después de la infusión y durante este tiempo debe proteger la piel y ojos. Se ha reportado visión borrosa transitoria, equimosis en el área de aplicación, náuseas, dolor en espalda y pecho en el momento de aplicación del medicamento que puede irradiarse a otras áreas y es transitorio, cefalea y sudoración.

Hasta ahora los estudios de terapia fotodinámica con Verteporfina han reportado buena respuesta a tratamiento sin observar complicaciones oculares y/o sistémicas graves³⁷.

Actualmente no existe tratamiento estandarizado para la neovascularización corneal y los tratamientos disponibles han demostrado eficacia clínica limitada al usarse en monoterapia^{9,38}.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La neovascularización corneal ocurre cuando existe un desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos en la córnea¹⁻³. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el mediador más importante hasta ahora conocido en el proceso de angiogénesis, y la concentración aumentada del mismo promueve la neovascularización³⁻⁵. Los vasos anormales bloquean la luz a través de la córnea, pueden causar cicatrices y conducir a edema e inflamación comprometiendo severamente la visión y se considera un problema de salud grave ya que la disminución visual puede resultar incapacitante²; También es conocido que la neovascularización corneal perioperatoria es el principal factor de riesgo para fracaso y rechazo del injerto posterior a un trasplante de córnea; . Según el Centro Nacional de Trasplantes, al mes de Marzo de 2015 existen 7194 personas en México en espera de un trasplante de córnea, en nuestra unidad (H.R. Lic Adolfo López Mateos) la lista de espera de trasplante de córnea supera los 300 pacientes; el tratamiento de la neovascularización corneal es fundamental ya que aumenta el riesgo de fracaso del injerto en un 30% y en más del doble el riesgo de rechazo corneal³¹. Actualmente no existe tratamiento estandarizado para la neovascularización corneal y los tratamientos actuales han demostrado eficacia clínica limitada al usarse en monoterapia. El presente estudio propone combinar dos terapias hasta ahora utilizadas para esta patología y probar su utilidad clínica.

HIPÓTESIS

La aplicación de Terapia Fotodinámica con Verteporfina (6 mg/m²) combinada con aplicación simultánea de 1.0mg de Ranibizumab subconjuntival reduce en forma sostenida la vascularización corneal.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la Terapia fotodinámica con Verteporfina combinada con aplicación subconjuntival de Ranibizumab es útil como tratamiento para la neovascularización corneal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la reducción de neovascularización corneal por cuadrantes específicos posterior a la terapia combinada.
- Detectar efectos adversos locales y sistémicos relacionados con la aplicación de Terapia fotodinámica.
- Detectar efectos adversos locales y sistémicos relacionados con la aplicación de Ranibizumab subconjuntival.
- Medir la mejor agudeza visual corregida (MAVC) inicial y a las 8 semanas posteriores al tratamiento.
- Identificar la recurrencia de neovascularización corneal a los 3 y 6 meses posteriores al tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

La reducción de neovascularización corneal puede relacionarse con mejoría en agudeza visual a corto plazo, la capacidad visual de una persona se relaciona directamente con su calidad de vida y su capacidad para el trabajo. La neovascularización corneal al estar presente en todos los grupos etarios por la diversidad de su etología puede condicionar discapacidad laboral y pobre calidad de vida en pacientes muy jóvenes. En cuanto al riesgo elevado que confiere para una falla o rechazo de trasplante corneal, el tratamiento efectivo de la vascularización corneal brindará un mejor pronóstico a los pacientes que reciban un trasplante, mejorando la función visual y calidad de vida. Los agentes anti-VEGF como Ranibizumab y Bevacizumab han demostrado eficacia en el tratamiento de la neovascularización así como la terapia fotodinámica. La combinación de estas terapias puede representar una opción segura y útil en la reducción de vascularización en forma sostenida mejorando el pronóstico oftalmológico general del paciente, su calidad de vida y su capacidad laboral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, experimental, no aleatorizado con una muestra determinada a conveniencia y en base a la disponibilidad de los medicamentos empleados: Lucentis® Novartis (Ranibizumab 1.0 mg/0.10 mL) y Visudyne® Novartis (Verteporfina 15mg). Se seleccionaron 10 ojos de 10 pacientes mayores de 18 años del servicio de Oftalmología del H.R. Lic. Adolfo López Mateos - ISSSTE con diagnóstico de neovascularización corneal atribuible a cualquier causa, que no hubieran recibido previamente tratamiento con Ranibizumab o Bevacizumab por padecimientos oculares ó no oculares y que tampoco hubieran sido sometidos a tratamientos previos con terapia fotodinámica por neovascularización corneal.

Se asignó a los 10 pacientes con neovascularización corneal a un grupo único, recibiendo terapia fotodinámica en una ocasión con Verteporfina (Visudyne®/Novartis) por vía intravenosa (IV), en infusión de 10 minutos a una dosis de 6 mg/m² de área de superficie corporal diluido con dextrosa al 5% a un volumen de 30 ml y láser diodo no térmico (689nm) (Opal Fotoactivador, coherente Inc.) adaptado en una lámpara de hendidura (Haag Streit), se aplicó directamente sobre la red vascular durante 83 segundos con un tamaño de punto de 5,4 mm, con una potencia de 600 mW / cm, con dosis de luz total de 50 J/cm² mediante cinco puntos de láser consecutivos administrados en sentido de las manecillas del reloj hasta cubrir el área corneal vascularizada y limbo adyacente.

En la mismo día posterior a la terapia fotodinámica se realizó la aplicación de 1.0mg Ranibizumab subconjuntival bajo observación microscópica en lámpara de hendidura (Haag Streit); Se realizó asepsia y antisepsia del ojo afectado con solución de yodopovidona al 5%, se aplicó anestesia tópica con tetracaína y se colocó blefarostáto, el medicamento se aplicó mediante una aguja de 30 G en el área cercana al vaso nutricio de mayor calibre identificado. La profilaxis antibiótica posterior a inyección se realizó con Ciprofloxacino 0.3% o Tobramicina 0.3% cada 4 horas durante cinco días.

Se valorará a los pacientes en la semana 8, 12 y 24 posterior a tratamiento, realizando en todas las visitas: exploración con microscópio, toma de agudeza visual con cartilla de Snellen, medición de presión intraocular y registro del porcentaje de vascularización corneal. Se tomaron fotos clínicas en cada visita y angiografía con fluoresceína previo a tratamiento y en las semanas 8 y 32.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes del servicio de Oftalmología del H.R. Lic. Adolfo López Mateos mayores de 18 años que presenten vascularización corneal secundaria a cualquier patología, con agudeza visual corregida igual o mejor a 20/800 que acepten participar en el estudio y firmen la carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

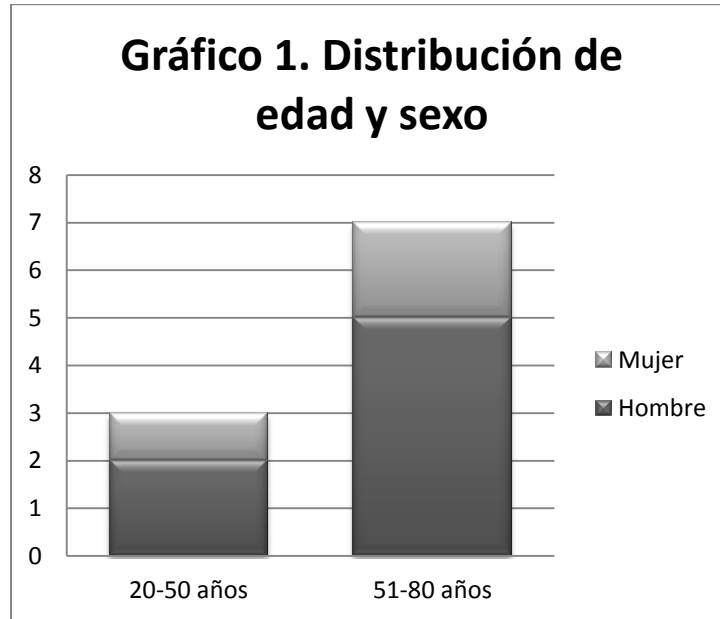
- Pacientes que hayan recibido previamente Ranibizumab/Bevacizumab por cualquier patología ocular/ no ocular.
- Pacientes que hayan recibido previamente terapia fotodinámica para tratamiento de neovascularización corneal.
- Pacientes con neovascularización menor a 1 cuadrante.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no deseen participar en el estudio.
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado.
- Pacientes que no cumplan con las citas de seguimiento.
- Pacientes que presenten reacción alérgica durante la aplicación de cualquiera de los medicamentos.

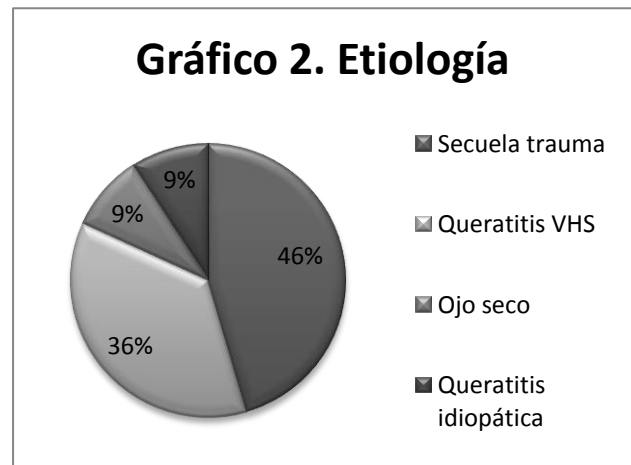
RESULTADOS

De 10 ojos de 10 pacientes con neovascularización corneal en nuestro grupo 6 correspondieron al sexo masculino (66.66%) y 3 al sexo femenino (33.33%). Las edad media del grupo fue de 62.55 años con un rango entre 20-78 años y una desviación estándar de 17.6 (Gráfico 1).



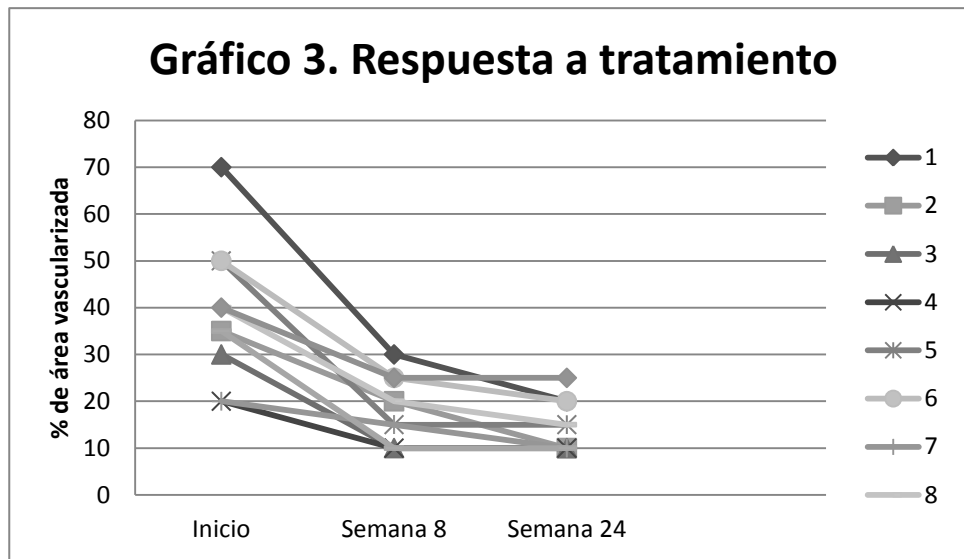
Las causas de neovascularización fueron atribuibles a secuelas de trauma 50% (5/10), queratitis herpética 36% (4/10), un caso de queratitis intersticial idiopática 9% (1/9) y un caso relacionado a complicaciones de ojo seco 9% (1/9). (Gráfico 2)

Distribución de etiología			
1	H	78	Queratitis herpética
2	M	50	Secuelas de trauma
3	H	69	Secuela de trauma
4	M	78	Queratitis herpética
5	H	20	Queratitis intersticial idiopática
6	H	73	Secuela de trauma
7	H	76	Secuela de trauma
8	H	56	Síndrome de Sjögren secundario AR
9	M	62	Secuelas de trauma
10	H	46	Queratitis herpética



Todos los casos tratados con la terapia combinada mostraron protrombosis exitosa con regresión de la neovascularización, se observó el efecto máximo de tratamiento después de 8 semanas y persistió durante el seguimiento de 24 semanas. La regresión de neovasos corneales se verificó mediante angiografía corneal con fluoresceína mostrando una reducción significativa en la extensión de la zona afectada, reducción del diámetro de los vasos y fuga del colorante. (Gráfico 3) (Anexo 3).

No se observaron efectos adversos locales graves en ninguno de los pacientes y no se reportaron efectos sistémicos.

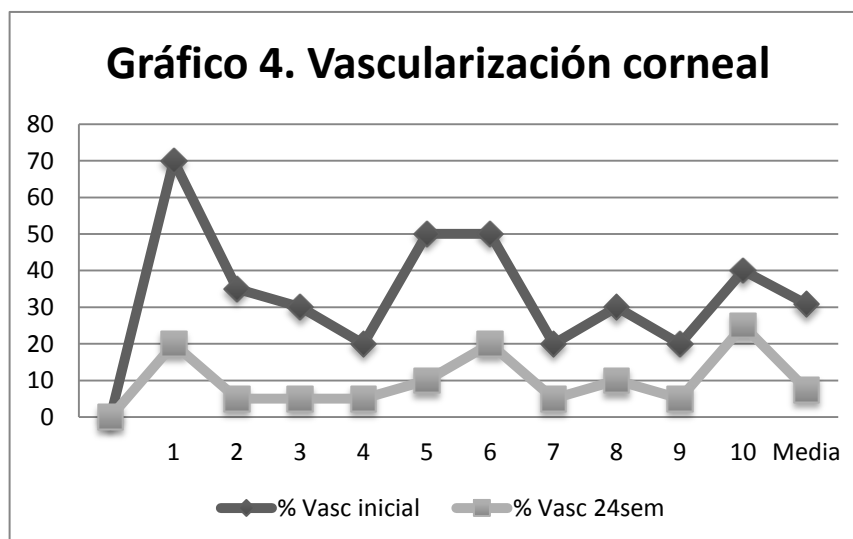


Se analizó el porcentaje de vascularización en función del área, calibre vascular y densidad vascular del área afectada así como la agudeza visual inicial y a las 24 semanas. (Gráfico 4)

PATOLOGIA	Agudeza Visual LogMAR al inicio	Porcentaje de Vascularización inicial %	Agudeza Visual LogMAR a los 6 meses	Porcentaje de Vascularización a los 12 meses %
1	2.0	70	2.0	20
2	0.47	35	0.47	5
3	2.0	30	2.0	5
4	1.0	20	0.84	5
5	1.0	50	0.60	10
6	0.84	50	0.69	20
7	1.0	20	0.84	5
8	0.84	30	0.84	10
9	1.0	20	0.84	5
10	0.60	40	0.47	25

Promedio	0.95	30.078	7.11
Mediana	1.00	30.084	5.00
Desviación Estándar	0.52	17.059	6.61

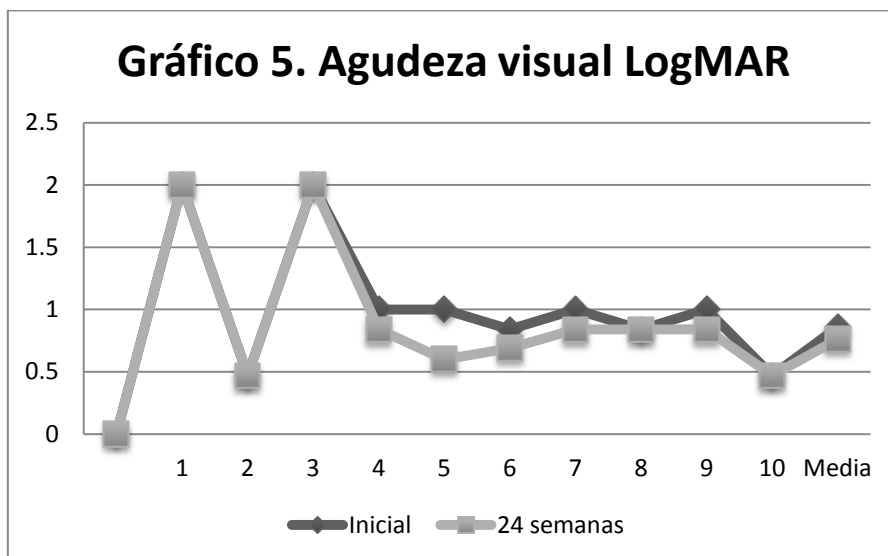
Columna1	Protocol 1	Protocol 2	Columna1
	% Vascularización inicial	% Vascularización 6 meses	% Variación
1	70	20	-71.4
2	35	5	-85.7
3	30	5	-83.3
4	20	5	-75.0
5	50	10	-80.0
6	50	20	-60.0
7	20	5	-75.0
8	30	10	-66.7
9	20	5	-75.0
10	40	25	-37.50
Media	30.81438004	7.462686567	-75.78



Se utilizó test de t pareada y STATA 8.0 para el análisis estadístico encontrando reducción de la vascularización con diferencias antes y después del tratamiento con $p=0.001$.

Seis pacientes (60%) presentaron mejoría en la agudeza visual, se observó que en aquellos casos con peor agudeza visual tienen menor posibilidad de mejoría de la misma. (Gráfico 5)

	Agudeza visual LogMAR inicial	Agudeza visual LogMAR 24 sem	% Variación
1	2	2	0.00
2	0.47	0.47	0.00
3	2	2	0.00
4	1	0.84	-16.00
5	1	0.6	-40.00
6	0.84	0.69	-17.86
7	1	0.84	-16.00
8	0.84	0.84	0.00
9	1	0.84	-16.00
10	0.47	0.47	0.00
Media	0.859381802	0.761431025	-11.40



DISCUSIÓN

Hasta ahora el tratamiento de la neovascularización corneal no se encuentra estandarizado, se han realizado diversos estudios experimentales en modelos animales y humanos con eficacia clínica limitada.

Yatoh et al. En 1998 y Cursiefen et al. En 2004 mostraron que neutralizar el VEGF redujo la vascularización del injerto corneal aumentando su supervivencia en modelos murinos.⁹ La mayoría de estudios con inhibidor de VEGF han utilizado Bevacizumab^{9,3,4,14,15}, mostrando reducción estadísticamente significativa en los parámetros que reflejan neovascularización corneal (área/densidad/longitud). El efecto ha sido mayor en los vasos de recién formación que en los ya establecidos, en este estudio el tratamiento se aplicó en corneas con vascularización crónica y estable mostrando buena respuesta.

Todos los estudios realizados hasta el momento reportan una reducción de la vascularización incompleta excepto por el de Papathanassious et al. En 2008 que reportó reducción total de la vascularización, en el presente estudio se obtuvo una reducción significativa en todos los casos sin embargo ninguno tuvo una regresión vascular total. Mackenzie et al. en 2009 utilizó Bevacizumab en monoterapia para NVC reportando no encontrar efecto, todos los casos tratados en este estudio experimentaron reducción de la neovascularización.⁹

Se ha utilizado Ranibizumab por vía tópica¹⁶ y se han realizado estudios comparando la eficacia de Ranibizumab vs Bevacizumab por vía tópica y subconjuntival, mostrando eficacia ligeramente mayor del Ranibizumab.²

Uno de los estudios más grandes realizados con terapia fotodinámica es el de Yoon et al. en 2007 trató 18 ojos con NVC establecida secundaria a diferentes etiologías con un seguimiento de 12 meses reportando buena respuesta a tratamiento a 1 año logando una oclusión completa de neovasos en 50% de los casos (9/18), oclusión parcial en 28% (5/18) de casos y fracaso en solo 11% (2/18) sin observar complicaciones oculares y/o sistémicas³⁷. En nuestro estudio encontramos resultados similares sin embargo puede haberse mostrado mejor respuesta en nuestros casos por la combinación con Ranibizumab ya que no hubo fracaso en ninguno de nuestros pacientes. Al igual que en este estudio no se observaron complicaciones sistémicas y/o oculares.

No encontramos en la revisión bibliográfica que combinen terapia fotodinámica con aplicación de Ranibizumab subconjuntival; Existe un estudio por You et al. en 2011 en el que se trató una muestra de 12 pacientes con neovascularización corneal estable con 2.5mg de Bevacizumab y terapia fotodinámica con seguimiento a 1 año, encontrando oclusión vascular completa en 66.7% , oclusión parcial en 25% y un ojo presento revascularización después de oclusión temporal, tampoco presentaron efectos adversos relevantes.14 Nuestros resultados se comportaron en forma similar sin embargo durante nuestro seguimiento de 24 semanas no se presento revascularización.

Actualmente el Ranibizumab es el único inhibidor de VEGF aprobado para uso intraocular, el estudio actual demuestra eficacia de la terapia combinada de Ranibizumab subconjuntival y terapia fotodinámica con Verteporfina, el alto costo de la terapia combinada representa una limitante para su uso habitual, se requiere de estudios prospectivos multicéntricos aleatorizados con una muestra mayor que permitan definir las pautas de tratamiento y de esa forma poder estandarizar su uso.

CONCLUSIONES

La administración combinada de la terapia fotodinámica con verteporfina y subconjuntival ranibizumab puede ser un procedimiento eficaz y seguro para el tratamiento de neovascularización corneal.

Se requiere de estudios prospectivos multicéntricos aleatorizados con una mayor muestra que permitan estandarizar su uso.

ANEXO 1 . CONSENTIMIENTO INFORMADO



Departamento de Oftalmología
H.R. Lic. Adolfo López Mateos



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TERAPIA FOTODINÁMICA CON VISUDYNE (VERTEPORFINA)

Esta información se le suministra par que pueda tomar una decisión informada. Tómese el tiempo que requiera para revisar este formato de consentimiento informado y asegúrese de que todas sus preguntas hayan sido respondidas a su satisfacción antes de formar este consentimiento.

INDICACIONES Y BENEFICIOS

Su oftalmólogo ha determinado que tiene una afección ocular que pone en riesgo su visión producida por el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos anormales conocidos como neovascularización corneal. Estos vasos sanguíneos dejan escapar sustancias, inflaman y pueden provocar cicatrices en la córnea con disminución permanente de la visión.

La terapia fotodinámica es una opción novedosa. Este tipo de láser frío permite cerrar los vasos sanguíneos anormales sin producir daño por calor a las capas de la córnea. Los beneficios incluyen mejoría potencial o estabilización de las lesiones corneales, disminuyendo así la tasa de pérdida visual. La terapia fotodinámica requiere inyectar el medicamento conocido como Visudyne.

Recibirá una infusión intravenosa (IV) de Visudyne durante 10 minutos. La dosis del medicamento se determina según la estatura y el peso corporal de cada paciente. Los problemas relacionados con la infusión de este medicamento incluyen escape de líquido en el sitio de la infusión que puede producir lesión a la piel, dolor de espalda y sensibilidad alérgica al medicamento infundido. Su ojo se iluminará con una luz (láser) activadora después de 5 minutos de aplicada la infusión. Este láser tiene una energía mucho más baja que la que se usa en la cirugía láser convencional y no tiene ningún efecto a menos que haya Visudyne dentro de la circulación sanguínea. El Visudyne® se elimina rápidamente a través del hígado. Por consiguiente, es posible que advierta que sus heces tienen un color oscuro durante algunos días después del tratamiento.

El objetivo de este tratamiento es disminuir la tasa de pérdida visual y reducir la vascularización de la córnea. Es un tratamiento que se ha utilizado en humanos con buenos resultados y sin observar efectos adversos locales o sistémicos graves, sin embargo su uso no esta estandarizado.

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Actualmente no existe tratamiento de elección para la neovascularización corneal opciones incluyen la aplicación de medicamentos en gotas, o inyecciones sin embargo por si solos tiene eficacia limitada. Antiguamente se utilizó láser de argón con fluoresceína y dihematoporfirina con buen resultado al disminuir la vascularización sin embargo con efectos como opacificación de la córnea, atrofia del iris, quemadura del iris, quemadura en la piel, por lo que ya no siguieron utilizándose o estudiándose.

PRECAUCIONES

Es muy importante que usted proporcione una historia médica y quirúrgica completa y que nos indique todos los medicamentos que esté tomando, incluyendo medicamentos de venta libre (es decir, que no requieran prescripción médica. Estos incluyen vitaminas, minerales y otros medicamentos. Si tiene historia de cualquier tipo de enfermedad o trastorno hepático, debe informárselo a su médico antes de recibir el tratamiento con Visudyne.

- Hasta donde yo sé, no tengo ninguna enfermedad o trastorno hepático. _____ (Iniciales del paciente)

No hay estudios adecuados y bien controlados sobre mujeres embarazadas o en período de lactancia. El Visudyne sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

- Hasta donde yo sé, no estoy embarazada. _____ (Iniciales de la paciente o N/A)

NECESIDAD DE EVITAR LA LUZ SOLAR Y LA LUZ INTENSA DESPUÉS DE LA INFUSIÓN

Los pacientes que reciben Visudyne experimentarán una fotosensibilidad temporal después de la infusión y deben evitar la luz solar directa durante 5 días. Durante ese período usted debe evitar exponerse al sol sin protección para la piel, los ojos u otros órganos directamente expuestos a luz solar o a luz artificial intensa. Esto incluye, sin limitación, salones de bronceado, luces halógenas intensas e iluminación intensa utilizada en quirófanos o consultorios odontológicos. Si debe salir a la intemperie durante los primeros 5 días después del tratamiento, debe proteger las partes de su cuerpo que queden directamente expuestas a la luz solar con ropa protectora y usar anteojos para el sol. Los filtros solares no son efectivos para proteger contra las reacciones de fotosensibilidad. No es necesario que permanezca "a oscuras" y, es más, se recomienda que, mientras esté dentro de la casa, deje su piel expuesta a la luz ambiental normal. Esto ayudará a desactivar el medicamento en la piel a través de un proceso que se conoce como fotoblanqueo. El no seguir estas recomendaciones podría llevar a lesiones graves incluyendo quemaduras de la piel.

RAZONES POR LAS QUE NOS DEBE CONTACTAR DE INMEDIATO

Si requiere cirugía de urgencia dentro de cinco (5) días después del tratamiento, o si va a la sala de urgencias o si va adonde otro médico/odontólogo durante los primeros cinco (5) días, informe al oftalmólogo o al médico de turno, de inmediato. Es muy importante que sus ojos, su piel y los órganos de su cuerpo no se expongan a luces artificiales intensas.

RIESGOS, COMPLICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

Los problemas más frecuentemente reportados en los estudios clínicos de aplicación de Visudyne por patologías oftalmológicas en general son dolor de cabeza, inflamación y enrojecimiento en el área de inyección, visión borrosa. Ocurre entre el 10-30% de los pacientes.

Los problemas más frecuentemente reportados por los pacientes que recibieron Visudyne comparados con los pacientes de control que recibieron placebo (1 a 10% de los pacientes) fueron: dolor de espalda (principalmente durante la infusión), reacciones de fotosensibilidad, generalmente en forma de quemadura de sol después de exposición a la luz solar; dolor torácico y otros dolores

musculoesqueléticos durante la infusión; reacciones de hipersensibilidad que pueden ser severas; síncope (desmayos); reacciones alérgicas severas con disnea y ruborización; fiebre; náusea, visión doble, trastornos prostáticos.

Los efectos inusuales (con una incidencia menor al 1%) incluyen desprendimiento de retina, ausencia de perfusión de los vasos retinianos o coroidales.

La sobredosis de Visudyne y/o luz en el ojo tratado pueden resultar en ausencia de perfusión de los vasos normales de la retina con la posibilidad de una severa disminución de la visión que podría ser permanente.

ADVERTENCIA

Después de la inyección de Visudyne, debe tenerse cuidado de evitar la exposición de la piel o los ojos a la luz solar directa o a luces artificiales intensas durante cinco (5) días. Si se produce una extravasación durante la infusión (escape del medicamento en el sitio de la inyección) el área de piel debe permanecer totalmente protegida de la luz directa hasta que la inflamación y la hematosi s hayan desaparecido a fin de evitar quemaduras locales en la piel que podrían ser severas. Si fuera necesario practicar una cirugía de urgencia durante los cinco días siguientes al tratamiento, todo el tejido interno que fuere posible deberá ser cubierto para protegerlo de la luz intensa.

Mi médico y/o su ayudante me han explicado el procedimiento. Todas mis preguntas se me han respondido a satisfacción y estoy seguro(a) de estar tomando una decisión informada.

Firma del Paciente (o de la Persona Autorizada para Firmar a Nombre del Paciente)

Fecha

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS



Departamento de Oftalmología
H.R. Lic. Adolfo López Mateos



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Folio	Sexo	Edad	Peso	Diagnóstico	AV _o	Log _o	PIO _o	%	AV _{max}	Log	PIO	%	AV _{max}	Log	PIO	%	AV _{max}	Log	PIO	%	VFOZS	Adversos		
1																								
2																								
3																								
4																								
5																								
6																								
7																								
8																								
9																								

ANEXO 3. FOTOGRAFIA DE CASOS

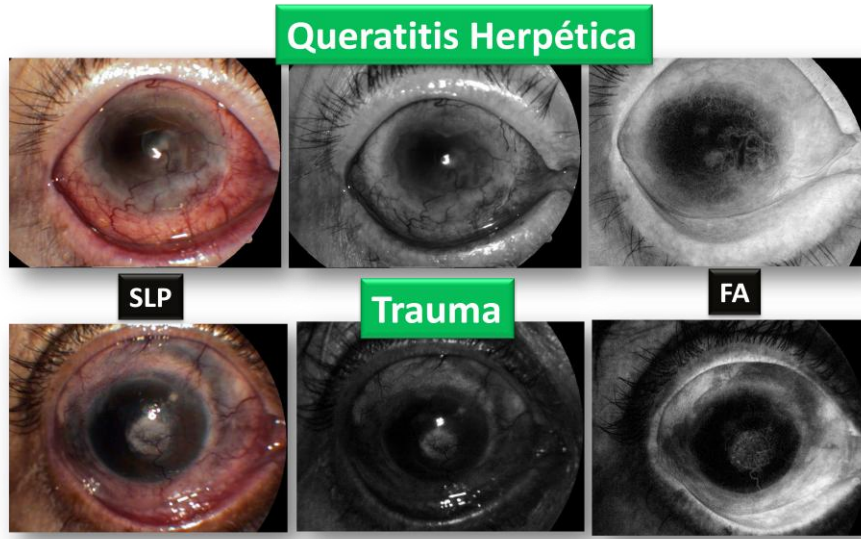


Fig.1 Presentación inicial de un caso de neovascularización corneal secundaria a queratitis herpética y otro secundario a secuelas de trauma en foto clínica en lámpara de hendidura (SLP), fotografía con filtro verde y angiografía con fluoresceína (FA). Se muestra opacidad corneal, un área extensa de vascularización y fuga de colorante en la angiografía.

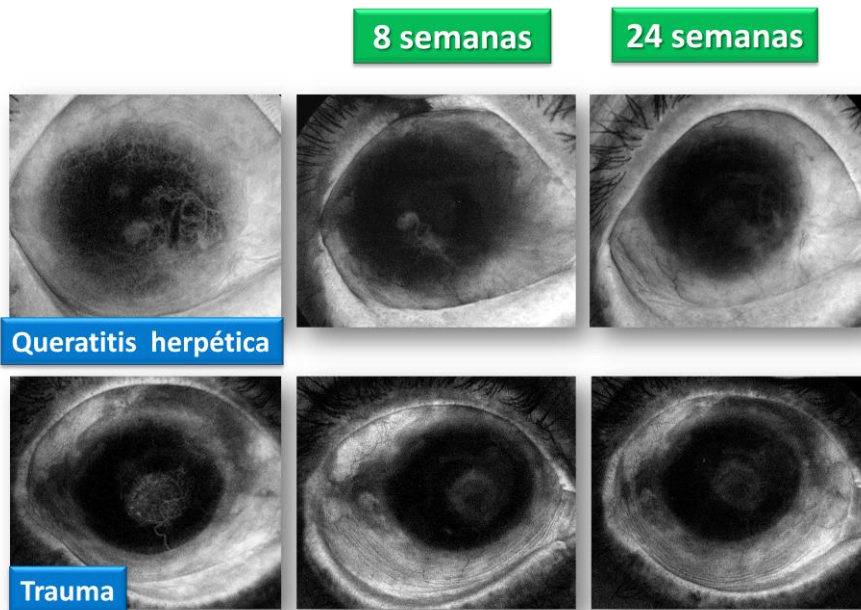


Fig.2 Angiografía con fluoresceína post tratamiento a las 8 y 24 semanas que muestran reducción importante del área vascularizada, con reducción del calibre vascular y menor fuga de colorante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang, JH, Gabison EE, Kato T, et al. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12:242–249.
2. Maddula, Surekha et al. Horizons in Therapy for Corneal Angiogenesis. *Ophthalmology* 2011; 118-3:591 – 599.
3. Chen WL, Chen HS, et al. Bevacizumab for the Treatment of Corneal Neovascularization. *Cornea* 2009; 28(Suppl.1):S26-S30.
4. Stevenson W, Cheng S, et al. Corneal Neovascularization and the Utility of Topical VEGF Inhibition: Ranibizumab (Lucentis) Vs Bevacizumab (Avastin) *Ocul Surf*. 2012 April ; 10(2): 67–83.
5. Lee P, Wang CC, Adamis AP. Ocular neovascularization: an epidemiologic review. *Surv Ophthalmol*. 1998;43:245–269.
6. Whitcher, JP, Srinivasan, . et al. Corneal blindness: a global perspective; *Bull World Health Organ*. 2001. p. 214-21
7. World Health Organization, 1996. Future Approaches to Trachoma Control. Report of a Global Scientific Meeting. Geneva: June 17–20, 1996.
8. World Health Organization, 1995. Onchocerciasis and its control. Report of a WHO expert committee on onchocerciasis control. Geneva Technical Report series 852:110, 1995.
9. Gupta D, Illingworth Treatments for corneal neovascularization: a review. *Cornea*. 2011 Aug; 30(8):927-938.
10. Roth HW. The etiology of ocular irritation in soft lens wearers: distribution in a large clinical sample. *Contact Intraocul Lens Med J*. 1978;4:38–37.
11. Safvati A, Cole N, et al. Mediators of neovascularization and the hypoxic cornea. *Curr Eye Res*. 2009; 34:501–14.
12. Lim P. et al. Limbal stem cell deficiency and corneal neovascularization. *Semin Ophthalmol*. 2009; 24:139–48.
13. Austin P, Brown SI et al. Inflammatory Terrien's marginal corneal disease. *Am J Ophthalmol*. 1981;92:189–192.
14. You IC, Im SK, et al. Photodynamic therapy with verteporfin combined with subconjunctival injection of bevacizumab for corneal neovascularization. *Cornea* 2011;30:30-33.
15. Priyanka P, Pooja V. et al. Subconjunctival Bevacizumab for Corneal Neovascularization. *Cornea* 2008;27:992-995.
16. Ferrari G, Dastjerdi MH. et al. Topical Ranibizumab as a treatment of corneal neovascularization. *Cornea* 2013;32:992-997.
17. Hosseini H, Nowroozzadeh MH. et al. Anti-VEGF Therapy with Bevacizumab for anterior segment eye disease. *Cornea* 2012;31:322-334.
18. Adamis AP, Meklir B, et al.. In situ injury-induced release of basic fibroblast growth factor from corneal epithelial cells. *Am J Pathol*. 1991; 139:961–967.
19. Hanneken A, de Juan E Jr., , et al. Altered distribution of basic fibroblast growth factor in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109:1005–1011.
20. Amano S, Rohan R, Kuroki M, et al. Requirement for vascular endothelial growth factor in wound- and inflammation-related corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:18–22.
21. Meyer-Schwickerath R, Pfeiffer A. et al. Vitreous levels of the insulin-like growth factors I and II, and the insulin-like growth factor binding proteins 2 and 3, increase in

- neovascular eye disease. Studies in nondiabetic and diabetic subjects. *J Clin Invest.* 1993;92:2620–2625.
22. Park HY, Kwon HM, et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med.* 2001;33:95–102.
 23. Shin SH, Kim JC, et al. Recombinant kringle 1-3 of plasminogen inhibits rabbit corneal angiogenesis induced by angiogenin. *Cornea.* 2000;19:212–217.
 24. Koch AE, Polverini PJ, et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science.* 1995;268:447–448.
 25. Risau W. Angiogenic growth factors. *Prog Growth Factor Res.* 1990;2:71–79.
 26. Qazi Y, Wong G, et al. Corneal transparency: genesis, maintenance and dysfunction. *Brain Res Bull.* 2010; 81(2-3): 198–210.
 27. Zhang SX, Ma JX. Ocular neovascularization: implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26:1–37.
 28. Kim JH, Seo HW et al. The effect of bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of corneal neovascularization: a preliminary study. *Korean J Ophthalmol* 2013; 27(4):235-242.
 29. Ambati BK, Anand A, et al. Sustained inhibition of corneal neovascularization by genetic ablation of CCR5. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44:590–3.
 30. Ambati BK, Patterson E, et al.. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 contributes to the corneal antiangiogenic barrier. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91:505–8.
 31. QUERATOPLASTIA PENETRANTE, Mexico: Secretaria de Salud 2011.
 32. Gomer CJ, Ferrario A, et al. Molecular, cellular, and tissue responses following photodynamic therapy. *Laser SurgMed.* 1988; 8:450–463.
 33. Reed MW, Miller FN, et al. The effect of photodynamic therapy on the microcirculation. *J Surg Res.* 1988; 45:452–459.
 34. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol.* 1992; 55:145–157.
 35. Randleman JB, et al. Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns. *Cornea.* 2006; 25:286–290.
 36. Gordon YJ, Mann RK, et al. Fluorescein-potentiated argon laser therapy improves symptoms and appearance of corneal neo-vascularization. *Cornea.* 2002; 21:770–773.
 37. Yoon KC, You IC, Kang IS, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for corneal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144:390–395.
 38. Fossarello M, Peiretti E, et al. Photodynamic therapy of corneal neovascularization with verteporfin. *Cornea.* 2003;22:485–488.