



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 PARA EL TRATAMIENTO DE  
NEOVASCULARIZACIÓN CORNEAL.**

**TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MEDICO CIRUJANO OFTALMÓLOGO  
PRESENTA:**

**DR. RODRIGO BOLAÑOS JIMENEZ**

**TUTOR PRINCIPAL:**

**DRA. JUDITH SANDRA SARMINA**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:**

169.2015

**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 E INVESTIGACIÓN

---

DR. GUILBALDO 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

## **RESUMEN:**

**Introducción:** La neovascularización corneal (NVC) puede ser una respuesta fisiológica a diversos estímulos, pero una regulación al alza crónica y persistente de la neoangiogénesis patológica puede resultar en la NVC.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, experimental, no aleatorizado. Diez ojos de diez pacientes con NVC fueron tratados con verteporfina (Visudyne, Novartis Ophthalmics AG, Hetingen, Suiza) se administró por vía intravenosa (IV), como una infusión de 10 minutos a una dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal diluido con dextrosa al 5% a un volumen de 30 ml. Quince minutos después del inicio de administración se administró una luz láser no térmica de 689-nm montado en una lámpara de hendidura se aplicó directamente sobre la red neovascular durante 83 segundos con un tamaño de punto de 5,4 mm, con una potencia de 600 mW / cm, dando una dosis de luz total de 50 J/cm<sup>2</sup>. Después de la sesión de TFD, se tomó agudeza visual y presión intraocular en los días 2, 15, 30, y posteriormente de forma mensual, por un mínimo de 12 meses.

**Resultados:** se obtuvo fototrombosis con éxito de la neovascularización NVC en los diez pacientes, y la regresión fue verificada fluorangiografía corneal y fotos clínicas con ICG. No se observaron efectos secundarios relevantes en nuestros casos.

**Discusión :** La ventaja del tratamiento TFD incluye su mínima invasión, el potencial de destruir selectivamente la red neovascular sin dañar el tejido circundante normal, el corto tiempo de las sesiones de láser, el tiempo de recuperación corto, y la posibilidad de repetir el tratamiento varias veces. Las desventajas son el coste de la verteporfina, particularmente cuando se requieren varios tratamientos.

**ABSTRACT:**

**Purpose:** To describe the effect of photodynamic therapy (PDT) using verteporfin (Visudyne) on corneal neovascularization (CNV).

**Methods:** Ten eyes of ten patients with corneal neovascularization were treated with a nonthermal laser light at 689 nm delivered 15 minutes after an intravenous infusion of verteporfin. Postoperative outcome of neovascularization was followed clinically (inflammation, intraocular pressure, and visual acuity) and photographically [color photographs and corneal fluorescein and indocyanine green (ICG) angiography] each month for a minimum of 12 months.

**Results:** Successful photothrombosis of corneal neovascularization was obtained immediately after treatment in the ten patients, and regression was verified by corneal fluorescein and ICG angiography. In five cases, partial vessel recanalization was observed after 6 weeks, and treatment was repeated, with complete regression of new vessels. No relevant side effects were observed in our cases.

**Conclusions:** PDT with verteporfin could be an effective and safe procedure indicated for patients with corneal neovascularization; however, multiple sessions may be required.

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mi esposa María Esther, por ser parte de esto, su amor incondicional, paciencia y apoyo infinito.

A mis padres Martha Patricia y Lausen, por brindarme mi educación, amor y apoyo incondicional en toda mi vida, por formarme como persona y darme la educación que hasta la fecha he recibido.

A el Dr. Alejandro Navas Pérez por su paciencia, compartir su sabiduría y siempre estar disponible en cualquier momento para resolver dudas, aclarar y resolver problemas en la práctica clínica.

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.

## INDICE

RESUMEN.....	4
SUMMARY / ABSTRACT.....	5
MARCO TEÓRICO.....	8
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	10
HIPÓTESIS NULA.....	10
HIPÓTESIS ALTERNA.....	10
OBJETIVO GENERAL.....	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	15
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	15
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	38
CONCLUSIONES.....	39
ANEXOS.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	41



## MARCO TEÓRICO

La córnea normal es una estructura avascular.<sup>4-6</sup> La avascularidad se mantiene activamente<sup>4,7-9</sup> y es necesaria para la transparencia corneal,<sup>7,10</sup> y privilegio inmune de la córnea.<sup>11-13</sup> En condiciones basales de reposo, un alto nivel de nivel de antiangiogénico y bajo de moléculas angiogénicas se encargan de mantener la homeostasis. Un número de factores angiogénicos y antiangiogénicos han sido identificados. Estos son útilmente resumidos por Chang et al.<sup>14</sup> y Qazi et al.<sup>10</sup> Además, hay una serie de mecanismos de defensa que protegen contra la angiogénesis. Críticamente, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) del receptor -1 (sFlt-1) inhibe los efectos angiogénicos de VEGF al actuar como un receptor señuelo y la inactiva Flt, un receptor de VEGF unido a la membrana.<sup>15</sup> El ligando de Fas (FasL) induce la apoptosis a la invasión de células inflamatorias y células endoteliales que son Fas positivo.<sup>16</sup> La trombospondina -1 reduce la respuesta angiogénica a la lesión de la córnea mediante la activación de CD-36, una proteína transmembrana que se encuentra en macrófagos y células endoteliales, que regula a la baja la secreción y objetivos de células endoteliales para la apoptosis de VEGF.<sup>17</sup> El sistema de hemo-oxigenasa también ha demostrado ser un sistema citoprotector y antiinflamatorio intrínseco en la córnea.<sup>18</sup>

La presencia de nuevos vasos corneales indica un desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos, a favor de la angiogénesis.<sup>19-22</sup> No sólo hay una regulación por incremento de factores angiogénicos, pero esto está acompañado por una regulación a la baja de factores antiangiogénicos.<sup>23</sup> La NVC puede ser una respuesta fisiológica a una alergia, infección, estímulo anóxico, trauma o degeneración,<sup>24</sup> pero es la regulación a la alza crónica y persistente de la respuesta angiogénica, por una reacción del tejido local apropiado al insulto primario que resulta una NVC patológica.<sup>25</sup>

La NVC implica el surgimiento de nuevos vasos a partir de los capilares y vénulas del del plexolimboparacorneal.<sup>26-28</sup> Patrones de NVC incluyen vascularización superficial, pannus y la vascularización del estroma. La vascularización superficial se extiende sólo por debajo del epitelio; el pannus vascular implica el crecimiento de colágeno en la córnea periférica y se asocia principalmente con los trastornos de la superficie ocular, y la invasión del estroma puede extenderse entre las capas de Bowman y Descemet.

La NVC puede ser ampliamente dividida en una fase latente prevascular , una fase de neovascularización activa (NV) , una maduración de los vasos y finalmente la fase de regresión. <sup>29</sup>Klintworth<sup>30</sup> describe una secuencia de superposición y fases discretas , con un período de latencia entre la lesión corneal y el inicio de la angiogénesis , caracterizado por dilatación pericorneal de los vasos , el aumento de permeabilidad (lo que provoca edema inflamatorio y opacificación) y migración de leucocitos y plaquetas ; la aparición de NV se relaciona directamente con el momento de la infiltración de leucocitos. <sup>31,32</sup> Se continúa de una fase de activación de células endoteliales con retracción celular y la disminución de los cruces de células endoteliales, lo cual promueve la permeabilidad . Esto se continúa por degradación de la lámina endotelial, replicación y migración de células endoteliales en la matriz extracelular que la rodea. La degradación de la matriz extracelular requiere la activación de metaloproteinasas que permiten a las células endoteliales de los vasos invadir y formación de neovasos. <sup>33-35</sup> Esto es seguido por el surgimiento vascular, formación del lumen del vaso y anastomosis con formación de una lámina basal de soporte alrededor de los nuevos vasos antes de una fase de regresión capilar y maduración de los nuevos vasos.

Los macrófagos <sup>36</sup> y pericitos juegan un papel destacado. Los Vasos maduros se vuelven un factor angiogénico independiente y ya no requieren dicho apoyo. No obstante, los vasos que no son compatibles con los pericitos más allá de esta etapa se someten a apoptosis a menos que tengansoporte de un factor angiogénico. El periodo de ventana entre la creación de la red endotelial vascular y el reclutamiento de pericitos es un objetivo potencial para las terapias antiangiogénicas.

La principal diferencia entre la salud y la enfermedad es que, en el primer caso, la angiogénesis es controlada y regulada, y en el segundo, es regulada. Los vasos sanguíneos patológicos son inmaduros y carecen de integridad estructural; su aumento de la permeabilidad vascular provoca edema crónico de la córnea, la exudación de lípidos, la inflamación y la cicatrización. Por lo tanto, <sup>14,37,38</sup> la NVC puede convertirse en una afección potencialmente cegadora. Por otra parte, la CNV puede empeorar el pronóstico de la queratoplastia penetrante posterior.

El tratamiento de la NVC puede ser difícil y problemático. Muchas opciones médicas y quirúrgicas están disponibles para la gestión de la NVC, los cuales se han reunido con diversos grados de éxito. El abordaje terapéutico de la NVC tiene como objetivo lograr regresión de los neovasos. La terapia antiangiogénica tiene como objetivo detener la neoangiogénesis en una córnea angiogénicamente estimulada y es más eficaz si se aplica temprano en el curso de la NVC. La terapia regresiva tiene como objetivo inducir la regresión de los vasos inmaduros o viejos ya formados. Las modalidades de tratamiento pueden clasificarse ampliamente ya sea médico o quirúrgico.

La terapia fotodinámica (TFD) ha sido descrita como un tratamiento para la NVC. La TFD requiere de 3 componentes: un compuesto fotosensibilizante, la luz y el oxígeno. Individualmente, estos componentes son inofensivos, pero en combinación, son citotóxicos. El compuesto fotosensibilizante es absorbido y retenido por los tejidos perivasculares de los neovasos y asociados de forma selectiva. El compuesto es activado por la energía láser provocando la liberación de radicales libres de oxígeno citotóxicos que causan daño tisular dirigido, daño endotelial vascular y trombosis intravascular.<sup>39-42</sup> La trombosis inducida por fototrombosis se compone en su totalidad de los agregados de fibrina pobres y en consecuencia son resistentes a la lisis.<sup>43</sup> Los estudios sugieren que el mecanismo de la respuesta de la TFD puede implicar tanto la apoptosis y la necrosis. Generalmente, los fotosensibilizadores hidrófilos dañan los vasos sanguíneos, y sensibilizadores hidrófobos atacan directamente a las células tumorales.<sup>44</sup>

La TFD se había investigado clínicamente utilizando láser de argón o láseres de diodos apropiados. Las investigaciones clínicas han involucrado a la verteporfina, fluoresceína (FL),<sup>45</sup> y Dihematoporfirina (DHE). Park y Kim,<sup>46</sup> usaron rosa de bengala, encontrando que la TFD es eficaz si se aplica a una córnea no inflamada. Una córnea inflamada, con vasos que han aumentado la permeabilidad, las fugas de colorante en el estroma puede ser activado por la energía del láser, lo que agrava la reacción inflamatoria y es más probable que cause la reperfusión.<sup>47</sup> Los vasos no inflamados retendrán el colorante, por lo que la reacción de foto-oxidación se limita a los vasos sanguíneos.

Gordon et al<sup>45</sup> investigaron el tratamiento con fluoresceína y láser de argón (azul-verde) de la NVC en 15 pacientes en un estudio piloto abierto, no aleatorizado y no controlado. Todos los pacientes mostraron una reducción clínicamente significativa del edema corneal secundaria a la inflamación de vasos sanguíneos. Se requieren múltiples tratamientos. En 14 de 15 pacientes, hubo una regresión lenta de NV. El efecto de la presencia de lípidos fue variable, casos leves mostraron una reducción en la opacificación; casos graves no lo hicieron. Atrofia del iris asintomática se observó en la periferia de algunos pacientes. Llegaron a la conclusión de que el procedimiento era seguro, eficiente y la reducción de la dependencia de los esteroides a largo plazo. Sheppard et al investigó<sup>48</sup> DHE en una serie de 7 pacientes con NVC secundario a varias etiologías y llegó a la conclusión de que el agente fue efectivo en la reducción de NVC inactiva, pero los efectos secundarios significativos del colorante (angioedema reacción cutánea) y locales (quemaduras de iris, iritis y atrofia del iris con corectopia), fueron de especial preocupación. Sin embargo no se han realizado más estudios.

El uso de verteporfina se ha documentado en 3 estudios clínicos.<sup>49, 50, 51</sup> La más grande, por Yoon et al,<sup>51</sup> utiliza la verteporfina en 18 ojos con NVC secundaria a distintas etiologías, principalmente queratitis herpética (8 de 18) y queratitis fúngica (5 de 18). A los 12 meses de

seguimiento, 9 de las 18 fueron clasificados como completamente ocluido; 5 de 18 parcialmente ocluida; 2 de 18 recanalizados y 2 fueron considerados como fracasos. Once de los 18 pacientes requirieron más de 1 TFD. No hubo complicaciones sistémicas u oculares observadas con el tinte. Las desventajas de la verteporfina incluyen su alto costo, reacciones de fotosensibilidad y lumbalgia asociada con la infusión del medicamento.<sup>52</sup>

Fossarello et al,<sup>50</sup> señalaron que los costos pueden reducirse considerablemente si la verteporfina subconjuntival demostrara ser más eficaz y seguro, ya que se ha demostrado para el tratamiento del pterigión. En general, la TFD ha logrado una aceptación limitada en el tratamiento de la NVC debido a los altos costos de los colorantes, los altos costos de los láseres de diodo y las posibles complicaciones locales y sistémicas que pueden provocar.<sup>13, 45</sup>

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

A nivel mundial, la neovascularización corneal (NVC) es una condición que pone en peligro la vista y afecta a millones de personas. La ceguera producida por la NVC es una secuela de diversas condiciones. Las infecciones por chlamydia se estiman producen ceguera a 6 millones de personas en el mundo (es decir 15% del total causante de ceguera mundial) con un total de 146 millones de casos con enfermedad activa. La oncocercosis activa se estima que ha cegado 270.000 personas en todo el mundo. Las infecciones herpéticas reportan han afectado a más de 500.000 personas en los Estados Unidos. NVC es también una característica en pacientes usuarios de lentes de contacto, en particular el uso prolongado de lentes de hidrogel blandas, con 120.000 (1,3%) de 9 millones de personas que se estima tienen NVC. La angiogénesis es una característica histopatológica común de enfermedades de la córnea que conducen a trasplante de córnea, se ha reportado en el 19,9% de los botones corneales humanos extirpados en 1 estudio.

¿En pacientes con diagnóstico de neovascularización corneal, la administración de terapia ocular fotodinámica con Verteporfina intravenosa disminuye la neovascularización corneal comparada con la administración de un placebo?

## **HIPÓTESIS NULA**

En pacientes con diagnóstico de neovascularización corneal, la administración de terapia ocular fotodinámica con Verteporfina intravenosa disminuye la neovascularización corneal comparada con la administración de un placebo.

## **HIPÓTESIS ALTERNATIVA**

En pacientes con diagnóstico de neovascularización corneal, la administración de terapia ocular fotodinámica con Verteporfina intravenosa es igual a la neovascularización corneal comparada con la administración de un placebo.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar en pacientes con diagnóstico de neovascularización corneal, la administración de terapia ocular fotodinámica con Verteporfina intravenosa disminuye la neovascularización corneal comparada con la administración de un placebo.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la presencia de reducción de neovascularización corneal por cuadrantes específicos posterior a la terapia combinada.
2. Determinar presencia de efectos adversos locales y sistémicos relacionados con la aplicación de Terapia fotodinámica.
3. Determinar la mejoría en la agudeza visual corregida inicial y a las 8 semanas posteriores al tratamiento.
4. Determinar la recurrencia de neovascularización corneal a los 3 y 6 meses posteriores al tratamiento.
5. Comparar ambos grupos para determinar si las diferencias son estadísticamente significativa.

## **JUSTIFICACIÓN**

La neovascularización corneal puede ser una respuesta fisiológica a varios estímulos y una regularización a la baja de la angiogénesis puede resultar en una neovascularización corneal patológica, los vasos sanguíneos corneales, son vasos completamente patológicos, con una alteración en su estructura histológica, predisponen a la cornea a exudaciones lipídicas, inflamación y cicatrización anómala, todos éstos factores pueden predisponer a ceguera en el paciente. La reducción de neovascularización corneal puede relacionarse con mejoría en agudeza visual a corto plazo y reduce el riesgo de rechazo para trasplante corneal. 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 del paciente.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Previa autorización del comité investigación y ética en investigación, se seleccionaron pacientes de sexo masculino o femenino de 20 a 30 años de edad con antecedente de infección corneal por virus herpes simple, virus herpes zóster o degeneración lipoidea, que tengan neovascularización corneal cuando mínimo en 1 cuadrante corneal, que tengan una AVMC mínima de 20/800, que tengan posibilidad de acudir a consulta de manera periódica durante el tiempo de estudio y acepten se realice el procedimiento previo consentimiento informado.

Estudio prospectivo, experimental, no aleatorizado. Diez ojos de diez pacientes con NVC fueron tratados con verteporfina (Visudyne, Novartis Ophthalmics AG, Hetingen, Suiza) se administró

por vía intravenosa (IV), como una infusión de 10 minutos a una dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal diluido con dextrosa al 5% a un volumen de 30 ml. Quince minutos después del inicio de administración se administró una luz láser no térmica de 689-nm montado en una lámpara de hendidura se aplicó directamente sobre la red neovascular durante 83 segundos con un tamaño de punto de 5,4 mm, con una potencia de 600 mW / cm, dando una dosis de luz total de 50 J/cm<sup>2</sup>. Después de la sesión de TFD, se tomó agudeza visual y presión intraocular en los días 2, 15, 30, y posteriormente de forma mensual, por un mínimo de 12 meses. STATA 8.0 y prueba t pareada se utilizaran para el análisis estadístico de las diferencias antes y después del tratamiento para la neovascularización corneal con un error alfa P = 0,001 para determinar las diferencias estadísticamente significativas.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes de 40 años a 70 años de ambos sexos.
- Pacientes que hayan sido diagnosticados con infección corneal por virus herpes simple, virus herpes zóster o degeneración lipoidea
- AVMC mínima de 20/800
- Pacientes que tengan posibilidad de acudir a consulta de manera periódica durante el tiempo de estudio.
- Pacientes que acepten se realice el procedimiento previo consentimiento informado.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con Terapias fotodinámicas previas.
- Ojo único funcional
- Con antecedentes en los últimos seis meses de alguna de las siguientes patologías oftalmológicas: uveítis, enfermedades autoinmunes, conjuntivitis cicatriciales, blefaritis activa y cicatrización queloide.
- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que no sean constantes en la consulta y tratamientos indicados.
- Abandono del estudio, se determinara la causa de abandono.

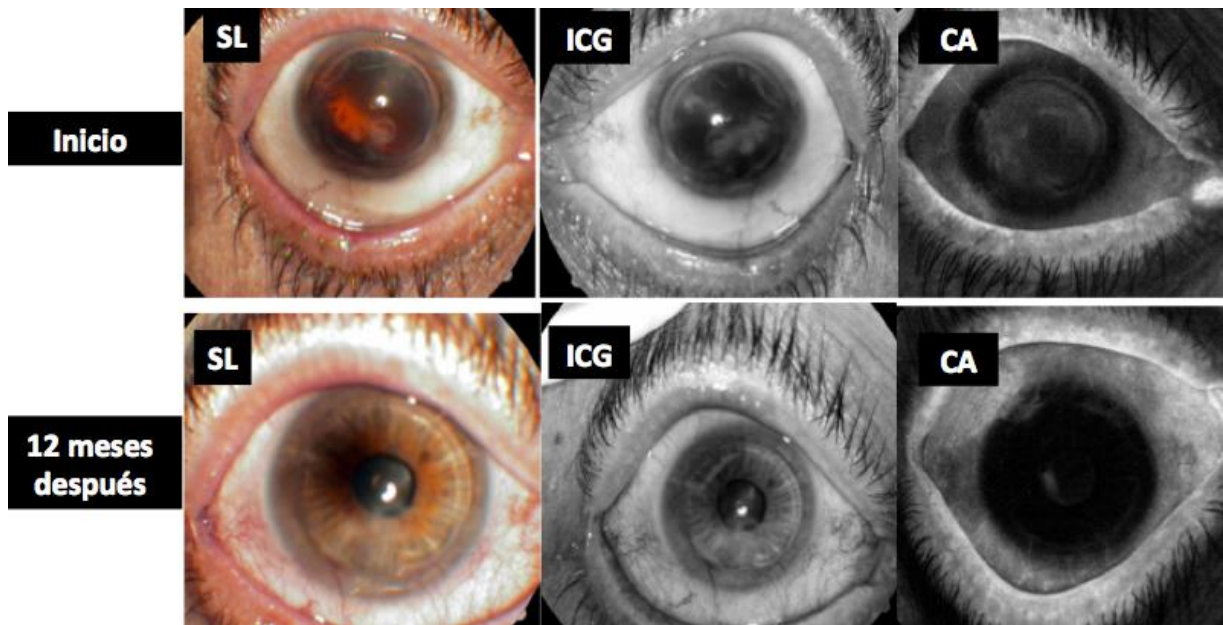
## **RESULTADOS**

Se obtuvo fototrombosis con éxito de la neovascularización NVC en los diez pacientes, y la regresión fue verificada mediante fluorangiografía corneal y fotos clínicas con verde indocianina. No se observaron efectos secundarios relevantes en nuestros casos.

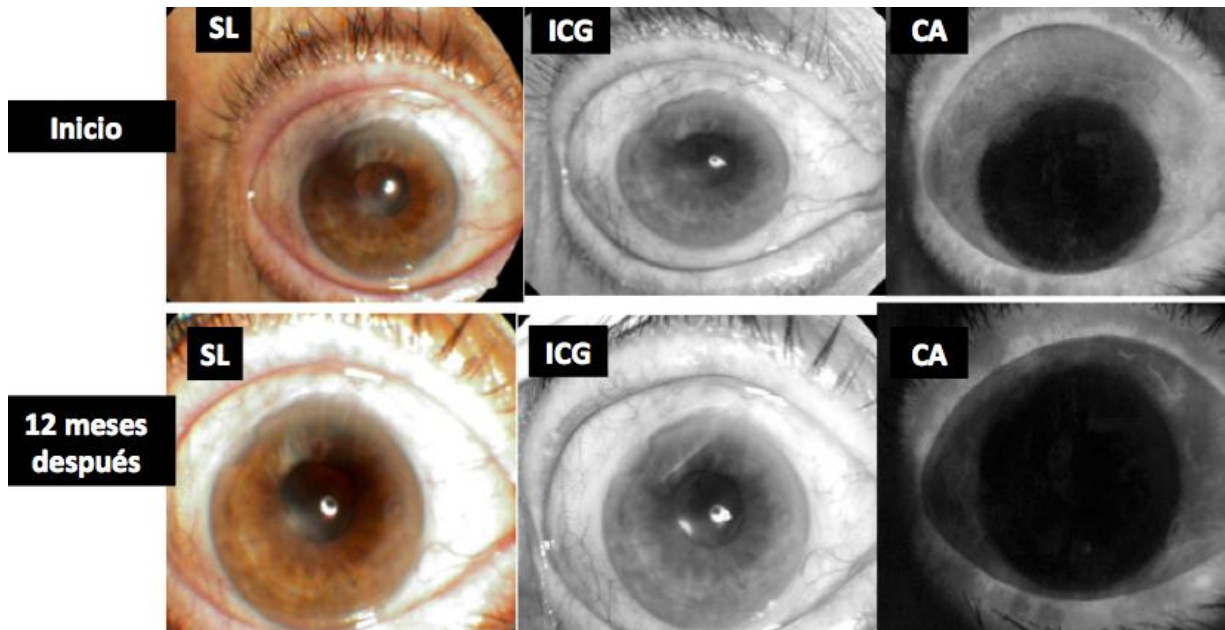
En dos casos, la recanalización parcial se observó después de 6 semanas, y el tratamiento se repitió, con regresión completa de nuevos vasos. Tampoco se observaron efectos secundarios relevantes en estos casos .



<b>PATOLOGIA</b>	<b>Agudeza Visual LogMAR al inicio</b>	<b>Porcentaje de Vascularización inicial %</b>	<b>Agudeza Visual LogMAR a los 12 meses</b>	<b>Porcentaje de Vascularización a los 12 meses %</b>
<b>Herpes Simple Virus</b>	1.30	50	1.0	15
<b>Herpes Zoster</b>	1.30	60	0.84	15
<b>Herpes Simple Virus</b>	1.30	80	0.84	15
<b>Herpes Simple Virus</b>	1.0	30	0.84	5
<b>Secuelas de trauma</b>	1.0	30	0.69	5
<b>Queratitis intesticial</b>	1.30	60	0.60	15
<b>Secuelas de trauma</b>	1.0	30	0.84	5
<b>Secuelas de trauma</b>	0.84	30	0.69	5
<b>Síndrome Sjögren's</b>	0.69	30	0.60	15
<b>Herpes Zoster</b>	1.0	30	1.0	15

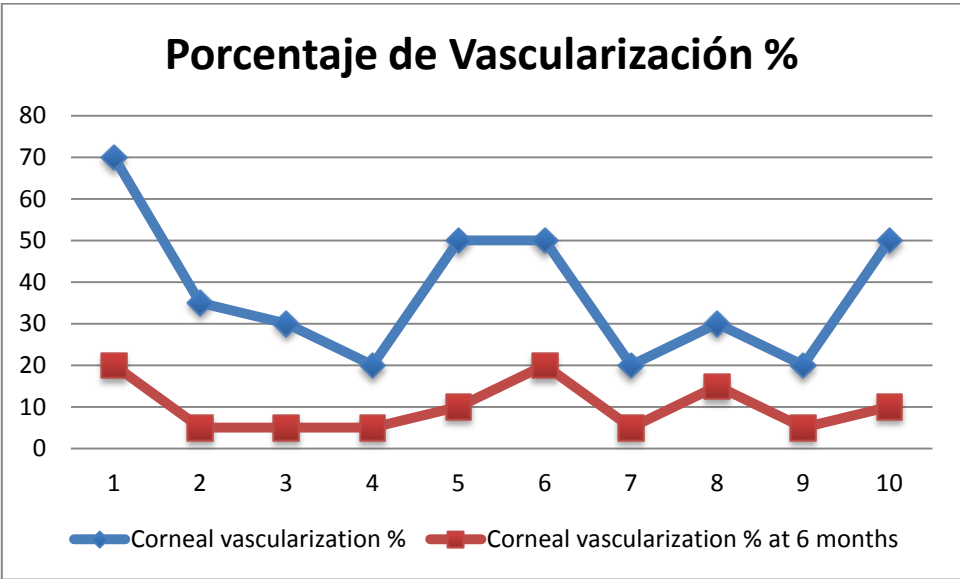
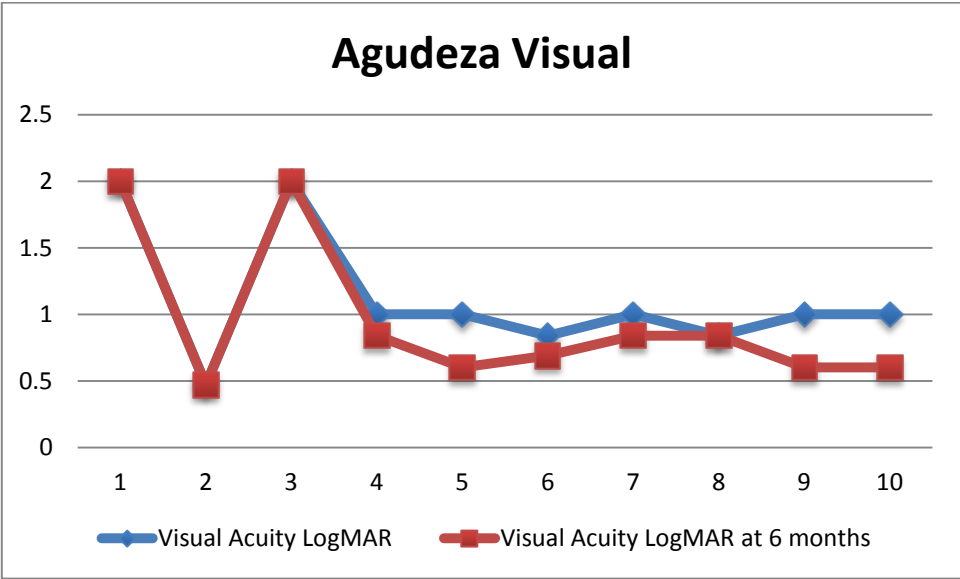


Fotografía clínica De alta magnificación: la red neovascular de la córnea y el círculo periquerático están marcadamente congestionadas con edema y hemorragias superficiales. Doce meses después del segundo tratamiento, la córnea mostraba notable mejoría de la vascularización. La Imagen en la lámpara de hendidura (SL) , verde indocianina ( ICG ) y la Angiografía corneal (CA) .



Se muestra al momento de diagnóstico, fotografías clínicas en lámpara de hendidura, con verde indocianina y angiografía corneal, mostrando la perfusión y las fugas de la red neovascular. Abajo la fase de angiografía córnea e ICG tomado 6 meses después de la segunda TFD; en particular se encontró disminuida neovascularización cornea.

<b>Promedio</b>	1.03	37.62	0.77	8.33
<b>Mediana</b>	1.00	30.00	0.84	15.00
<b>Desviación Estándar</b>	0.22	18.29	0.15	5.16



## **DISCUSIÓN**

La ventaja del tratamiento TFD incluye su mínima invasión, el potencial de destruir selectivamente la red neovascular sin dañar el tejido circundante normal, el corto tiempo de las sesiones de láser, el tiempo de recuperación corto, y la posibilidad de repetir el tratamiento varias veces. Las desventajas son el coste de la verteporfina, particularmente cuando se requieren varios tratamientos.

## **CONCLUSIONES**

La TFD con verteporfina podría ser un procedimiento eficaz y seguro indicado para pacientes con neovascularización corneal ; sin embargo, pueden ser necesarias varias sesiones.

Sugerimos a la TFD con Verteporfina, como una herramienta útil y segura para el tratamiento de la neovascularización corneal en múltiples patologías corneales, ya que destruye la red neovascular sin dañar el tejido ocular y su administración es sistémicamente segura, pudiendo ser útil inclusive en el tratamiento de pacientes que serán sometidos a trasplante de córnea, reduciendo los vasos circundantes y así disminuir el riesgo de rechazo del injerto corneal recibido.



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 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 <sub>0</sub>	Log <sub>0</sub>	PIO <sub>0</sub>	%	AV <sub>max</sub>	Log	PIO	%	AV <sub>max</sub>	Log	PIO	%	AV <sub>max</sub>	Log	PIO	%	VFQ25	Adversos		
1																								
2																								
3																								
4																								
5																								
6																								
7																								
8																								
9																								

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roodhooft JMJ. Leading causes of blindness world wide. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 2002;283:19-25.
2. Lee P, Wang CC, Adamis AP. Ocular neovascularization: an epidemiologic review. *Surv Ophthalmol.* 1998;43:245-269.
3. 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.
4. Cursiefen C, Kuchle M, Naumann GOH. Angiogenesis in corneal disease: histopathologic evaluation of 254 human corneal buttons with neovascularization. *Cornea.* 1998;17:611-613.
5. Cursiefen C, Hofmann-Rummelt C, Kuchle M, et al. Pericyte recruitment in human corneal angiogenesis: an ultrastructural study with clinicopathological correlation. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:101-106.
6. Usui T, Sugisaki K, Iriyama A, et al. Inhibition of corneal neo-vascularization by blocking the angiotensin type 1 receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4370-4376.
7. Cursiefen C, Chen L, Reza Dana M, et al. Corneal lymphangiogenesis: evidence, mechanisms and implications for corneal transplant immunology. *Cornea.* 2003;22:273-281.
8. Cursiefen C, Masli S, Ng TF, et al. Roles of thrombospondin-1 and -2 in regulating corneal

- and iris angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:1117–1124.
9. Lindstrom RL. Advances in corneal transplantation. *N Engl J Med.* 1986; 315:1–2.
  10. Qazi Y, Wong G, Monson B, et al. Corneal transparency: genesis, maintenance and dysfunction. *Brain Res Bull.* 2009;27;198–210.
  11. Niederhorn JY. Immuneprivilege and immunoregulation in the eye. *Adv Immunol.* 1990;48:191–226.
  12. Panda A, Vanathi M, Kumar A, et al. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:375–396.
  13. Pillai CT, Dua HS, Hossain P. Fine needle diathermy occlusion of corneal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2148–2153.
  14. Chang JH, Gabison EE, Kato T, et al. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12:242–249.
  15. Ambati BK, Nozaki M, Singh N, et al. Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1. *Nature.* 2006;443:993–997.
  16. Stuart PM, Pan F, Plambeck S, et al. FasL-Fas interactions regulate neovascularization in the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44: 4010–4015.
  17. Mwaikambo BR, Sennlaub F, Ong H, et al. Activation of CD36 inhibits and induces regression of inflammatory corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4356–4364.
  18. Bellner L, Vitto M, Patil KA, et al. Exacerbated corneal inflammation and neovascularization in the HO-2 null mice is ameliorated by biliverdin. *Exp Eye Res.* 2008;87:268–278.

19. Azar DT. Corneal angiogenic privilege: angiogenic and antiangiogenic factors in corneal avascularity, vasculogenesis and woundhealing (an American Ophthalmological Societythesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2006;104:264–302.
20. BenEzra D, Griffin BW, Maftzir G, et al. Topical formulations of novel angiostatic steroids inhibit rabbit corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:1954–1962.
21. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *NatMed.* 1995;1:27–36.
22. Kaminska G, Niederkorn J. Spontaneous corneal neovascularization in nude mice: local imbalance between angiogenic and antiangiogenic factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:222–230.
23. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J BiolChem.* 1992;267: 10931–10934.
24. Kwitko S, Marinho D, Barcaro S, et al. Allograft conjunctival transplantation for bilateral ocular surface disorders. *Ophthalmology.* 1995;102:1020–1025.
25. BenEzra D. Neovascuogenesis: triggering Factors and possible mechanisms. *Surv Ophthalmol.* 1979;24:167–176.
26. Burger PC, Chandler DB, Klintworth GK. Experimental corneal neovascularization: biomicroscopic, angiographic and morphologic correlation. *Cornea.* 1985;4:35–41.
27. Cogan DG. Corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1962;1:253–261.
28. Yayli V, Ohat T, Kaufman SC, et al. In vivo confocal imaging of corneal neovascularization. *Cornea.* 1998;17:646–653.
29. Scroggs MW, Proia AD, Smith CF, et al. The effect of total-body irradiation on corneal neovascularization in the Fischer 344 rat after chemical Cauterization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:2105–2111.

30. Klintworth GK. Corneal Angiogenesis: A Comprehensive Critical Review. New York, NY: Springer-Verlag; 1991:5-10.
31. Fromer CH, Klintworth GK. Anevaluation of the role of leukocytes in thepathogenesis of experimentallyinduced corneal neovascularization. Comparison of experimental models of corneal neovascularization. *Am J Pathol.* 1975;79:537-554.
32. van Haeringen NJ, Bolkova A, Oosterhuis JA, et al. Enzyme activities in the rabbit cornea during immunogenic keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1986;224:288-289.
33. Kato T, Kure T, Chang JH, et al. Diminished corneal angiogenesis in gelatinase A-deficient mice. *FEBS Lett.* 2001;508:187-190.
34. Ma DH, Chen JK, Kim WS, et al. Expression of matrix metal- loproteinases 2 and 9 and tissue Inhibitors of metalloproteinase 1 and 2 in inflammation-induced corneal neovascularization. *Ophthalmic Res.* 2001;33:353-362.
35. Samolov B, Steen B, Seregard S, et al. Delayed inflammation-associated corneal neovascularization in MMP-2-defiecient mice. *Exp Eye Res.* 2005;80:159-166.
36. Ambati BK, Joussea AM, Kuziel WA, et al. Inhibition of corneal neovascularization by genetic ablation of CCR2. *Cornea.* 2003;22: 465-467.
37. Ahmad N, Mukhtar H. Solid mechanisms of photodynamic therapy- induced cell death. *Methods Enzymol.* 2000;319:342-348.
38. Zheng M, Deshpande S, Lee S, et al. Contribution of vascular endothelial growth factor in the neovascularization process during the pathogenesis of herpetic stromal keratitis. *J Virol.* 2001;75:9828-9835.
39. Gomer CJ, Ferrario A, Hayashi N, et al. Molecular, cellular, and tissue responses following photodynamic therapy. *Laser Surg Med.* 1988;8:450-463.

40. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol.* 1992;55:145–157. 247.
41. Randleman JB, Stulting RD. Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns. *Cornea.* 2006;25:286–290. 248. Reed MW, Miller FN, Wieman TJ, et al.
42. The effect of photodynamic therapy on the microcirculation. *J Surg Res.* 1988;45:452–459. 249.
43. Fankhauser F, Kwasniewska S, Zypen E van der. Basic mechanisms underlying laser thrombogenesis in the vascular structures of the eye. *Laser Light Ophthalmol.* 1989;2:223–231. 250.
44. Ochsner M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours. *J Photochem Photobiol.* 1997;39:1–18.
45. Gordon YJ, Mann RK, Mah TS, et al. Fluorescein-potentiated argon laser therapy improves symptoms and appearance of corneal neovascularization. *Cornea.* 2002;21:770–773. 255.
46. Sang-Chul Park, Jae-Ho Kim. Effects of laser photocoagulation on corneal neovascularization in rabbits. *J Cataract Refract Surg.* 1994;10; 631–639. 256.
47. Corrent G, Roussel TJ, Tseng SCG, et al. Promotion of graft survival by photothrombotic occlusion of corneal neovascularization. *Arch Ophthalmol.* 1989;107:1051–1056.
48. Sheppard JD Jr, Epstein RJ, Lattanzio FA Jr, et al. Argon laser photodynamic therapy of human corneal neovascularization after intravenous administration of dihematoporphyrin ether. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:524–529.
49. Brooks BJ, Ambati BK, Macrus DM, et al. Photodynamic therapy for corneal neovascularization and lipid degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:840. 252.

50. Fossarello M, Peiretti E, Zucca I, et al. Photodynamic therapy of corneal neovascularization with verteporfin. *Cornea*. 2003;22:485–488. 253.
51. Yoon KC, You IC, Kang IS, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for corneal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:390–395.
52. Treatment of Age Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trial-TAP report. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1329–1345.