

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGIA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
SERVICIO DE OFTALMOLOGIA



Manejo de la Hemorragia Submacular con Tenecteplase Intravitreo y Gas Expansible.

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA
PRESENTA:

DR. HÉCTOR HOMERO HERNÁNDEZ TORRES

ASESOR:

DR. ROBERTO ORTIZ LERMA

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2011



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Manejo de la Hemorragia Submacular con Tenecteplase Intravítreo y Gas Expansible.

DRA LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRRO
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

DR ROBERTO ORTIZ LERMA
PROFESOR TITULAR DEL CRUSO DE ESPECIALIZACION EN OFTLAMOLOGIA
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

DR. ROBERTO ORTIZ LERMA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RETINA Y VITREO
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

DR. HÉCTOR HOMERO HERNÁNDEZ TORRES
RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGIA
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, 2 NORESTE DEL D.F.

FECHA 04/11/2010

DR. ROBERTO ORTIZ LERMA

P R E S E N T E

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

Manejo de la Hemorragia Submacular con Tenecteplase Intraviteo y Gas Expansible.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2010-3502-79

ATENTAMENTE

DR. (A). JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGIA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Manejo de la Hemorragia Submacular con Tenecteplase Intravítreo y Gas Expansible.

Alumno:

Dr. Héctor Homero Hernández Torres (1)
Residente de Tercer Grado de la Especialidad en Oftalmología
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional "LA RAZA "

Asesor:

Dr. Roberto Ortiz Lerma (2)
Médico Adscrito al Servicio de Retina y Vítreo
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional "LA RAZA "

Domicilio y teléfono

1. Vallejo esq. Jacarandas S/N, Col La Raza. Tel. 5724 5900 ext. 23470.
2. Vallejo esq. Jacarandas S/N, Col La Raza. Tel. 5724 5900 ext. 23470

Resumen

Título: Manejo de la Hemorragia Submacular con Tenecteplase Intravítreo y Gas Expansible.

Planteamiento del problema: ¿Cuál es la mejoría en la agudeza visual posterior al tratamiento con tenecteplase intravítreo y gas expansible en los pacientes con hemorragia submacular, atendidos en el servicio de retina y vítreo del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza?

Hipótesis: Los pacientes con hemorragia sub macular mejoran su agudeza visual posterior al tratamiento con tenecteplase y gas expansible

Objetivo del estudio: Conocer la mejoría en la agudeza visual posterior al tratamiento con tenecteplase y gas expansible de los pacientes con hemorragia submacular en el departamento de retina y vítreo del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

Diseño del estudio: Retrospectivo, observacional, serie de casos

Variabes: Edad, género, agudeza visual, tratamiento, desplazamiento anatómico del coagulo.

Descripción general del estudio: Una vez que sea aceptado el proyecto de investigación por el comité, se revisaran los expedientes de los pacientes tratados con tenecteplase y hemorragia submacular, se realizara la recolección de datos, posteriormente se realizara el análisis de los resultados, sus gráficas y la obtención de conclusiones.

Resultados: 6 de los 7 pacientes (86%) presentaron, mejoría en 2 líneas de visión a los 3 días y 3 líneas a las 4 semanas. En 100% pacientes la HSM fue desplazada, no se presentaron complicaciones.

Conclusión: Esta técnica demostró mejorar la agudeza visual y desplazar a corto plazo la hemorragia submacular.

Índice

I.	Antecedentes	1
II.	Planteamiento del problema	3
III.	Hipótesis	3
IV.	Justificación	3
V.	Objetivos	3
VI.	Diseño del estudio	3
VII.	Universo de trabajo	3
VIII.	Criterios de selección	4
IX.	Variables	5
X.	Descripción general del estudio	6
XI.	Análisis estadístico	6
XIII.	Aspectos y consideraciones éticas	6
XIV.	Organización de la investigación	6
XV.	Resultados	7
XVI.	Discusión	9
XVII.	Conclusión	10
XIX.	Cronograma	11
XX.	Bibliografía	12

I. Antecedentes

La hemorragia submacular es un evento serio causado por varias condiciones incluyendo trauma, macroaneurisma, degeneración macular relacionada a la edad, miopía alta y complicaciones de la cirugía vitroretiniana.¹ El pronóstico natural de los ojos que cursan con hemorragia submacular generalmente es pobre. El hierro liberado de la sangre submacular es tóxico para la microcirculación y la coriocapilaris, mientras que las fuerzas ejercidas por la contracción del coágulo dañan a los fotorreceptores. El resultado visual final de una hemorragia submacular puede ser devastador, ya que la hemorragia constituye una barrera mecánica que impide el intercambio metabólico entre la retina y la coriocapilaris.²⁻⁷

El manejo de las hemorragias submaculares ha evolucionado en los últimos 15 años. Una variedad de apegos terapéuticos se han desarrollado, con el objetivo de eliminar la sangre submacular y minimizar el daño permanente a los fotorreceptores y al epitelio pigmentario retiniano (EPR).⁸ Inicialmente los procedimientos quirúrgicos mediante vitrectomía vía pars plana y cirugía submacular fueron propuestos con o sin la asistencia del factor activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA).⁹⁻¹² El rt-PA es un activador del plasminógeno recombinante con un masa molecular de 70 kDA,¹³ que forma un complejo con la fibrina para activar el plasminógeno a plasmina, lo cual provoca lisis de la fibrina y otras proteínas procoagulantes, convirtiéndolos en productos solubles de degradación y facilitando la disolución del coágulo.¹⁴ Los perfiles tóxicos de rt-PA inyectados intravítreos han sido establecidos en gatos¹⁵ y conejos.¹⁶⁻¹⁷

Existiendo evidencia de que al ser inyectado intravítreo accesa al espacio subretiniano en suficientes cantidades para inducir licuefacción del coágulo.¹⁸⁻¹⁹ El uso de rt-PA durante la remoción de una hemorragia submacular requiere un periodo de 45 minutos de espera para que ocurra la licuefacción del coágulo, frecuentemente seguido por manipulación subretinal que inevitablemente causa un grado de trauma a la retina, el EPR o ambos.²⁰ Para evitar el trauma de la manipulación subretiniana, Kamei et al²¹ propusieron una técnica que consistía en realizar vitrectomía pars plana e inyección de rt-PA, seguida de la evacuación de la sangre licuefactada a través de una retinotomía de 500-um con la ayuda de la compresión de perflurocarbono sobre la retina adyacente.

Más recientemente, técnicas menos invasivas han sido descritas con la inyección intravítreo de gas y el desplazamiento neumático de la hemorragia submacular. La técnica originalmente descrita por Heriot (Heriot WJ Intravitreal gas and TPA: An outpatient procedure for submacular hemorrhage. Paper presented at: AAO Annual Vitroretinal Update; 1996 Chicago, Illinois) asociaba la inyección de intravítreo de rt-PA y gas perfluoropropano con el intento de lisar el coágulo y desplazarlo del área macular.

Recientes estudios han demostrado que el desplazamiento de la sangre subretiniana con gas intravítreo sin la disolución del coágulo previo causa daño irreparable a los fotorreceptores adyacentes al coágulo subretiniano. (Lewis H, Sakaguchi H. Pneumatic displacement of subretinal hemorrhage damages the retinal photoreceptors. Paper presented at: Macula Society Annual

Meeting, 2003; Naples Florida) Recientemente un agente trombolítico de tercera generación se ha desarrollado, tenecteplase (TNK) el cual es una variante de rt-PA que ha sido producida mediante tecnología recombinante de DNA, el cual ha sido llevado a múltiples mutaciones en los dominios T, N, K.²²⁻²³ Estudios han demostrado que tenecteplase penetra todas las capas de la retina hasta el espacio subretinino y sugiriendo una mejor penetración y mayor efectividad en la disolución de coágulos subretinianos que rt-PA.²⁴ En estudios realizados en conejos se ha demostrado que bastan dosis de 50 a 100 mg para obtener resultados adecuados y seguros.²⁵

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la mejoría de la agudeza visual, desplazamiento de la hemorragia submacular y disminución o licuefacción de ésta en los pacientes con hemorragia submacular tratados con una combinación de tenecteplase más desplazamiento neumático.

II. Planteamiento del problema

¿Cuál es la mejoría en la agudeza visual posterior al tratamiento con tenecteplase intravítreo y gas expansible en los pacientes con hemorragia submacular, atendidos en el servicio de retina y vítreo del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza?

III. Hipótesis

Los pacientes con hemorragia sub macular mejoran su agudeza visual posterior al tratamiento con tenecteplase y gas expansible

IV. Justificación

La hemorragia submacular es un padecimiento que puede ser tratado con la aplicación de tenecteplase intravítreo y el desplazamiento neumático. El motivo del presente estudio es conocer cuál es el resultado final en la agudeza visual del paciente con este padecimiento para evaluar la eficacia del mismo.

V. Objetivo general

Conocer la mejoría en la agudeza visual posterior al tratamiento con tenecteplase y gas expansible de los pacientes con hemorragia submacular en el departamento de retina y vítreo del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

Objetivos específicos

- Compara la mejoría de la agudeza visual al inicio del padecimiento y postratamiento
- Comparar el tamaño de la hemorragia submacular al inicio y posterior al tratamiento

VI. Diseño

Retrospectivo, observacional, serie de casos.

VII. Universo de trabajo

Pacientes con Hemorragia submacular traumática atendidos en el servicio de retina y vítreo de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza de enero a diciembre del 2009

VIII. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes con hemorragia submacular, menor de 14 días de evolución valorada y tratados con desplazamiento neumático y tenecteplase por el servicio de retina y vítreo de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza
- Expedientes que cuenten con la agudeza visual al inicio y durante todo el seguimiento del paciente posterior al tratamiento

Criterios de exclusión

- Expedientes que se encuentren incompletos,
- Expedientes no encontrados
- Expedientes que no refieran la agudeza visual

Criterios de eliminación

- Paciente que no hayan acudido a sus citas de seguimiento
- Pacientes que presenten alguna patología ocular subyacente

IX. Variables de estudio

Variables dependientes

Agudeza visual

- Definición conceptual: Representa el grado de capacidad visual, se basa en la distancia existente entre dos puntos que el ojo puede distinguir como tales.
- Definición operacional: Se evaluará utilizando la cartilla de Snellen y se expresara en un número fraccionario (20/20, 20/30, 20/40, 20/50, 20/70, 20/10, 20/200) en algunos pacientes se expresara como cuenta dedos, (CD), percibe movimiento de manos (PMM) o percibe luz (PL).
- Escala: cualitativa nominal

Desplazamiento del coagulo

- Definición conceptual: Representa el movimiento del coagulo respecto a la región macular.
- Definición operacional: se evaluara mediante la confrontación de fotografías clínicas, antes y después del tratamiento empleado y se medirá en micras.
- Escala: numérica

Variables independientes

Tratamiento recibido:

- Definición conceptual: Se refiere a la aplicación de 0.3 ml de hexafloruro de azufre y 25 microgramos/0.1 ml de tenecteplase intravitreo en el ojo afectado por la hemorragia submacular en dosis única.
- Definición operacional: Será evaluado en función de presencia o ausencia
- Escala: Nominal dicotómica

X. Descripción general del estudio

Este es un estudio retrospectivo observacional serie de casos, que evaluará la mejoría de la agudeza visual en los pacientes con hemorragia submacular traumática atendidos en el servicio de retina y vítreo de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza de enero a diciembre del 2009. Una vez que sea aceptado el proyecto de investigación por el comité, se revisaran los expedientes de los pacientes tratados con tenecteplase y hemorragia submacular, se realizara la recolección de datos, posteriormente se realizara el análisis de los resultados, sus gráficas y la obtención de conclusiones.

XI. Análisis estadístico

Se realizará el cálculo de las variables numéricas por promedio y desviación estándar y para las nominales se obtendrán frecuencia y porcentajes.

XII. Aspectos y consideraciones éticas

Todos los datos obtenidos del expediente y el examen oftalmológico del paciente solo se utilizarán en forma estadística sin revelar su identidad, con la finalidad de investigación únicamente.

XIII. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Factibilidad del estudio

Se considera al estudio factible ya que es un estudio retrospectivo donde se podrán localizar los expedientes lo cual no requiere de una preparación especial y no implica tiempo o gastos al paciente así mismo no requiere de recursos financieros proporcionados por la institución, el paciente o de organizaciones externas.

Recursos:

Físicos: Expedientes clínicos.

XIV. Resultados

Las características clínicas de los siete pacientes revisados en este estudio se encuentran en la tabla 1.

Características clínicas		
Sexo	Femenino : 2	Masculino: 5
Edad	Media 40 (17-62) SD (16.36)	
Días de evolución previo al procedimiento	Media 3 (1-7) SD (2.08)	
Ojo afectad	Derecho: 4	Izquierdo: 3

La muestra incluyo dos mujeres y cinco hombres con una media de edad de 40 años (rango de 17-62), la agudeza visual inicial media fue de 20/851, la media del inicio de los síntomas hasta la realización del procedimiento quirúrgico fue de 3 días.

La etiología de le hemorragia submacular en dos pacientes fueron secundarias a degeneración macular relacionada a la edad (28%), en un paciente secundario a miopía patológica (15%) y en cuatro pacientes secundario a trauma (57%).

Todos los pacientes recibieron una inyección intravitrea de 50 mcg/ 0.1 ml+ 0.3 ml SF6 via pars plana. Todos los pacientes se completaron el seguimiento a 6 meses.

La distribución de la agudeza visual de los pacientes en este estudio a la semana, al mes, a los tres meses y a los seis meses se encuentra en la tabla 2. Seis de los pacientes (86%) presentaron una mejoría de dos líneas de visión a la semana post tratamiento, cuatro pacientes (57%) presentaron una mejoría en una línea más de visión al mes post tratamiento.

Paciente	Base	Agudeza visual a 1 semana, a 1 mes, 3 meses y 6 meses posterior al procedimiento								
		Log mar	1 semana (Snellen)	Log mar	1 mes (Snellen)	Log mar	3 meses (Snellen)	Log mar	6 meses (Snellen)	Log mar
1	20/400	1.301	20/100	0.698	20/100	0.698	20/100	0.698	20/100	0.698
2	20/400	1.301	20/200	1	20/40	0.301	20/40	0.301	20/40	0.301
3	20/200	1	20/70	0.544	20/50	0.397	20/50	0.397	20/50	0.397
4	20/8000	2.602	20/100	0.698	20/70	0.544	20/70	0.544	20/400	1.301
5	20/8000	2.602	20/70	0.544	20/70	0.544	20/70	0.544	20/70	0.544
6	20/8000	2.602	20/70	0.544	20/40	0.3001	20/40	0.3001	20/40	0.3001
7	PL	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Media	20/851	1.629	20/75	0.575	20/49	0.397	20/49	0.397	20/64	0.506
SD		1.008		0.301		0.227		0.227		0.412

Post tratamiento se encuentro en dos de los pacientes neovascularización coroidea (28%) la cual fue diagnosticada por angiografía con fluoresceína, y tomografía de coherencia óptica, siendo candidatos a tratamiento con terapia fotodinámica y antiangiogénicos a discreción del médico retinólogo, cuatro de los pacientes (57%) presentaron fractura coroidea secundaria al trauma, un paciente (15%) presentó atrofia óptica en la revisión de la semana. En el 100% de los pacientes se logró el desplazamiento anatómico de la sangre submacular de la fóvea. La media de la hemorragia fue de 3.5 AD (rango 5 AD-1 AD) pre-tratamiento y de 1.67 AD (rango de 3.5 AD-0.25 AD) con un rango de porcentaje de licuefacción de 30-75 %, mostrado en la tabla 3.

Paciente	Tamaño de HSM al inicio (AD)	Tamaño de HSM a la semana de tratamiento (AD)	Porcentaje de licuefacción	Desplazamiento del área foveal
1	4.5	2	55%	Si
2	4.5	1.5	66%	Si
3	1	0.25	75%	Si
4	3	2	33%	Si
5	3.5	0.25	85 %	Si
6	3	2	66%	Si
7	5	3.5	30%	Si
Media	3.5	1.67		
SD	1.35	1.08		

XV. Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la mejoría de la agudeza visual, desplazamiento de la hemorragia submacular y disminución o licuefacción de esta en los pacientes con hemorragia submacular tratados con una combinación de tenecteplase más desplazamiento neumático

Sin embargo evaluar la efectividad de las técnicas para el manejo de la hemorragia submacular es difícil debido a que la agudeza visual final es dependiente de la patología subyacente. Varios estudios en los que se ha utilizado desplazamiento neumático y colocación de tPA bajo varias condiciones patológicas han sugerido esto, en nuestro estudio aunque la muestra es pequeña esta tendencia fue demostrada, cuando un paciente con degeneración macular relacionada a la edad tuvo una disminución de la agudeza visual a los 6 meses de tratamiento a pesar del desplazamiento total de la hemorragia submacular secundaria a su patología de base. Seis de los pacientes (86%) presentaron una mejoría de dos líneas de visión a la semana post tratamiento, cuatro pacientes (57%) presentaron una mejoría en una línea más de visión al mes post tratamiento, lo cual es comparable con lo encontrado por Heriot et al, en una serie de 104 ojos en la que 43 ojos (51%) ganaron dos líneas de visión a la semana de tratamiento y 49 (63%) a tres meses de seguimiento, en las que fue utilizada dosis de 30-100 mcg de rtPA convencional, Kepler et al en una serie de 11 ojos en la que utilizaron 25 mcg de rtPA, 5 (45%) presentaron mejoría a 4.5 meses de seguimiento total.

La inyección de tenecteplase y aunado al desplazamiento neumático para el manejo de la hemorragia submacular físicamente realiza un desplazamiento de la hemorragia y lisa la misma, disminuyendo la toxicidad retiniana y reduciendo la formación de cicatrización disciforme secundaria a esta. Minimizar la toxicidad retiniana y disminuir la cicatrización pudieran justificar su importancia para optimizar mejores resultados visuales en combinación con los agentes antiangiogénicos en la degeneración macular relacionada a la edad.

En esta serie tenecteplase y gas expansible fueron exitosos en lograr un desplazamiento anatómico de la sangre submacular, y aunque ha habido algunas dudas sobre la capacidad de tenecteplase para penetrar el espacio subretiniano en cantidades suficientes para lograr una licuefacción del coágulo, estudios en modelos de animales han demostrado que tenecteplase puede penetrar todas las capas de la retina después de su inyección intravítrea. Todos los casos recibieron una dosis de 50 mcg de tenecteplase, ninguno de los pacientes presentaron retinopatía pigmentaria macular secundaria a toxicidad del medicamento. La dosis documentada en estudio animal en gatos y reportes de casos aislados es de 100 mcg de tPA, por lo que en este estudio ningún paciente recibió más de 50 mcg de tenecteplase y una segunda dosis.

XVI. Conclusión

La falta de controles, el tamaño reducido de la muestra y la incapacidad para comparar los resultados visuales finales de los pacientes en los que se realizó inyección intravítrea de tenecteplase mas gas expansible comparado con la historia de natural de la enfermedad son las mayores limitaciones de este estudio.

Sin embargo el uso de tenecteplase y gas expansible demostró ser una técnica, sencilla efectiva y segura de manejar la hemorragia submacular en esta serie. Esta técnica mejoro la agudeza visual de todos los pacientes aun sin tratar la causa subyacente en los pacientes con degeneración macular relacionada a la edad. Por lo tanto una técnica mínima invasiva como esta puede facilitar el rápido diagnóstico de las causas subyacentes de la hemorragia submacular y pudiera ser una herramienta coadyuvante para lograr mejores resultados visuales en los pacientes con hemorragia submacular secundaria a degeneración macular relacionada a la edad. Sin embargo se necesita realizar un ensayo clínico aleatorizado con una muestra mayor para poder comparar afianzar estos resultados

XVII. Cronograma

ACTIVI- DADES	MARZO Y ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	JULIO	AGOSTO, SEPTIEMBRE, OCTUBRE	NOVIEMBRE, DICIEMBRE Y ENERO	FEBRERO 2011
Realización de Protocolo	x							
Entrega de protocolo		x						
Correcciones protocolo			x	x				
Aceptación de protocolo					x			
Recolección y análisis de datos						x	x	
ENTREGA TESIS								x

XVIII. Bibliografía

1. Hochman MA, Seery CM, Zarbin MA. Pathophysiology and management of subretinal hemorrhage. *Surv Ophthalmol* 1997;42:195-213.
2. Bennet SR, Folk JC, Blodi CF, Klugman M. Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1990;109:33-7.
3. Berrical MH, Lewis ML, Flynn HW JR. Variations in the clinical course of submacular hemorrhage. *Am j Ophthalmol* 1996;122:486-93.
4. Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, Bressler NM. Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 1996;16:183-9
5. Scupola A, Coscas G, Soubrane G, Balestrazzi E. Natural history of subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999;213:97-102.
6. Glatt H, Machemer R. Experimental subretinal hemorrhages in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1982;94:762-63.
7. Toth CA, Morse LS, Hjelmeland LM, Landers MB III. Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1991;109:723-9.
8. Tennant MT, Borrillo JL, Regillo CD. Management of submacular hemorrhage. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15: 445-52, vi.
9. Peyman GA, Nelson NC Jr, Alturki W, et al. Tissue plasminogen activating factor assisted removal of subretinal hemorrhage. *Ophthalmic Surg* 1991;22:575-82.
10. Lewis H. Intraoperative fibrinolysis of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and surgical drainage. *Am J Ophthalmol* 1994;118:559-68.
11. Lim JI, Drews-Botsh C, Sternberg P Jr, et al. Submacular hemorrhage removal. *Ophthalmology* 1995;102:1393-9.
12. Scheider A, Gundisch O, Kampik A. Surgical extraction of subfoveal choroidal new vessels and submacular haemorrhage in age-related macular degeneration: results of a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:10-5.
13. Collen D, Lijnen HR. Tissue-type plasminogen activator: mechanisms of action and thrombolytic properties. *Haemostasis*. 1986; 16(suppl 3):25-32.
14. Kamei M, Misono K, Lewis H. A study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:739- 746.
15. Irvine WD, Johnson MW, Hernandez E, Olsen KR. Retinal toxicity of human tissue plasminogen activator in vitrectomized rabbit eyes. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:718-722.
16. Benner JD, Morse LS, Toth CA, Landers MB III, Hjelmeland LM. Evaluation of a commercial recombinant tissue-type plasminogen activator preparation in the subretinal space of the cat. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1731-1736.
17. Hrach CJ, Johnson MW, Hassan AS, Lei B, Sieving PA, Elnor VM. Retinal toxicity of commercial intravitreal tissue plasminogen activator solution in cat eyes. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:659-663.
18. Boone DE, Boldt HC, Ross RD, et al. The use of intravitreal tissue plasminogen activator in the treatment of experimental subretinal hemorrhage in the pig model. *Retina* 1996;16:518- 24.

19. Kamei M, Misono K, Lewis H. A study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1999;128: 739–46.
20. Submacular Surgery Trials Pilot Study Investigators. Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. I. Ophthalmic outcomes Submacular Surgery Trials Pilot Study report number 1. *Am J Ophthalmol* 2000 Oct;130:387–407.
21. Kamei M, Tano Y, Maeno T, et al. Surgical removal of submacular hemorrhage using tissue plasminogen activator and perfluorocarbon liquid. *Am J Ophthalmol* 1996;121:267–75.
22. Davydov L, Cheng JW. Tenecteplase: a review. *Clin Ther.* 2001; 23:982–997.
23. Nordt TK, Bode C. Thrombolysis: newer thrombolytic agents and their role in clinical medicine. *Heart.* 2003;89:1358–1362.
24. Anthony S. L. Kwan, Sarojini Vijayasekaran, Ian L. McAllister, Paula K. Yu, and Dao-Yi Yu. A Study of Retinal Penetration of Intravitreal Tenecteplase in Pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2662–2667.
25. SA Rowley, S Vijayaserkaran, P K Yu, I L McAllister, D-Y Yu. Retinal toxicity of intravitreal tenecteplase in the rabbit. *Br J Ophthalmol* 2004;88:573-578