



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTADO DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ, I.A.P.

DEPARTAMENTO DE RETINA Y VÍTREO.

**VITREOLISIS CON r-TPA COMO ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
PARA SÍNDROME DE TRACCIÓN VÍTREO-MACULAR.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO OFTALMÓLOGO

PRESENTA

DR. VICTOR HUGO MARTINEZ FIERRO

ASESOR DE TESIS:

DR. SERGIO ROJAS JUÁREZ

DR. JUAN ABEL RAMÍREZ ESTUDILLO

DR. ARTHUR LEVINE BEREICHEZ

DR. BENITO CÉLIS SUAZO

DRA. CARLA ROCÍO PÉREZ

DRA. ADRIANA SAUCEDO CASTILLO

CD. MÉXICO, D. F. FEBRERO 2013.





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. SERGIO ROJAS JUÁREZ
MEDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE RETINA Y VÍTREO FUNDACIÓN
HOSPITAL “NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” I.A.P.

DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA
JEFE DE ENSEÑANZA
FUNDACIÓN HOSPITAL “NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” I.A.P.

DR. JAIME LOZANO ALCÁZAR
PROFESOR TITULAR UNAM
FUNDACIÓN HOSPITAL “NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” I.A.P.

DR. OSCAR BACA LOZADA
DIRECTOR MÉDICO
FUNDACIÓN HOSPITAL “NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ” I.A.P

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR PERMITIRME VIVIR PLENAMENTE CADA DIA.

A MIS PADRES, DAVID Y ANTONIA POR SU AMOR Y APOYO INCONDICIONAL. MEJOR EJEMPLO EN ESTA VIDA NO PUDE HABER TENIDO.

A MI ESPOSA NIDYA, MI COMPAÑERA DE VIDA, GRACIAS POR ACOMPAÑARME EN ESTA AVENTURA, ERES LO MEJOR QUE ME HA PASADO EN LA VIDA.

A MI HIJO DAVID, EL MOTOR QUE ME MUEVE A QUERER SE MEJOR CADA DIA, A PESAR DE SER TAN PEQUEÑO COMPRENDES MUY BIEN MI CARRERA, ESPERO SER LA GUIA QUE HAGA DE TI UNA PERSONA DE BIEN.

A MIS HERMANOS, ALEJANDRO, MARCO Y CARLOS, POR SUS VALIOSOS CONSEJOS QUE ME AYUDARAN SIEMPRE.

ÍNDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Marco Teórico	4
Objetivo.....	10
Justificación	10
Material y Métodos	11
Resultados	13
Discusión	16
Conclusión	18
Anexo	19
Bibliografía	20

RESUMEN

Objetivo: Valorar si el activador tisular del plasminógeno intravítreo, es útil en el tratamiento para síndrome de tracción vítreo macular, como alternativa al tratamiento quirúrgico convencional.

Material y métodos: Estudio piloto, prospectivo, y de intervención terapéutica. En pacientes con diagnóstico de síndrome de tracción vítreo macular corroborado con tomografía de coherencia óptica 3D, se dio tratamiento con dosis única de activador tisular de plasminógeno recombinante a una dosis de 0.25µg de aplicación intravítrea, con el fin de realizar una vitreolisis farmacológica.

Resultados: Incluimos un total de 8 pacientes con diagnóstico de síndrome de tracción vítreo macular, 4 ojos fágquicos y 4 pseudofágquicos, 6 mujeres y 2 hombres con una edad promedio de 75 años (rango de 68 a 87 años). Se pudo documentar un desprendimiento del vítreo posterior en el 75 % de los pacientes, en un tiempo promedio de 15.8 días (rango de 5 a 30 días). Los pacientes en los que se logró la separación del vítreo posterior mejoraron su agudeza visual en promedio 2.6 líneas de visión.

Conclusiones: La vitreolisis farmacológica con activador tisular de plasminógeno puede ser una herramienta útil para el tratamiento del síndrome de tracción vítreo macular, sin embargo se necesitan estudios controlados para establecer su eficacia.

Palabras clave: Síndrome de tracción vítreo macular, vitreolisis farmacológica, activador tisular plasminógeno.

ABSTRACT

Objective: To evaluate whether the tissue plasminogen activator intravitreal, is useful in the treatment for macular vitreous traction syndrome, as an alternative to conventional surgical treatment.

Methods: A pilot study, prospective, and therapeutic intervention. In patients diagnosed with macular vitreous traction syndrome corroborated by 3D optical coherence tomography, gave single dose treatment with recombinant tissue plasminogen activator to 0.25µg dose of intravitreal application, in order to conduct a drug vitreolysis.

Results: We included a total of eight patients with vitreous macular traction syndrome, 4 pseudophakic and 4 phakic eyes, 6 women and 2 men with a mean age of 75 years (range 68-87 years). It was document a posterior vitreous detachment in 75% of patients, with an average time of 15.8 days (range 5-30 days). Patients who achieved the posterior vitreous detachment improved visual acuity in his sight with an average of 2.6 sight lines

Conclusions: The pharmacological vitreolysis with tissue plasminogen activator can be a useful tool for the treatment of vitreous macular traction syndrome, but controlled studies are needed to establish its efficacy.

Keywords: Vitreous macular traction syndrome, vitreolysis drug, tissue plasminogen activator.

INTRODUCCIÓN.

El síndrome de tracción vítreo retiniana se define como un trastorno de etiología multifactorial, en el cual la hialoides posterior se separa parcialmente de la retina, con zonas de hialoides unidas a la macula causando tracción.

Los principales síntomas que produce son producidos por la distorsión y edema del área macular, causando al paciente principalmente metamorfopsias, disminución de agudeza visual, micropsias y fropsias. Los estudios histopatológicos de hialoides en pacientes con este síndrome, demuestran gran cantidad de miofibroblastos y fibras de colágena tipo I.

Existen varias alternativas de tratamiento, la más utilizada es el tratamiento quirúrgico a base de vitrectomía, para separar mecánicamente la hialoides posterior de la macula y así eliminar las tracciones. Un método alternativo y que se ha estudiado recientemente es la vitreolisis farmacológica. Esta consiste en la aplicación de fármacos intravítreos, específicos (enzimas) o inespecíficos, como el activador tisular de plasminógeno, con el fin de degradar químicamente la tracción.

El activador tisular de plasminógeno es un fármaco trombolítico aprobado por la FDA como tratamiento para la fase aguda de infarto al miocardio desde 1998. Es una proteína compuesta de varias cadenas de aminoácidos, cuya cadena terminal se une al plasminógeno, transformándolo en plasmina, la cual es capaz de degradar la fibrina. Se han realizado algunos estudios donde se logra inducir un desprendimiento de hialoides posterior en pacientes diabéticos en un 69% de los pacientes a los que se les aplico activador tisular de plasminógeno.

MARCO TEÓRICO.

Se define como interfase vítreo-retiniana, o también como unión vítreo-retiniana, la superficie de contacto entre el cuerpo vítreo y las capas internas de la retina.

El vítreo es una estructura biológica de tipo gel que ocupa aproximadamente el 70-80 % del volumen del globo ocular. En la edad adulta tiene un volumen aproximado de 4 cm³ y un peso de 4 gr y por ello una densidad resultante muy similar a la acuosa.

El vítreo está compuesto fundamentalmente por agua (en más del 90 %). No obstante, al tratarse de un gel, la rigidez y viscosidad del cuerpo vítreo vienen dadas por la matriz extracelular tan característica que lo constituye. En ella se han identificado fibrillas de colágeno tipo II, que se concentran fundamentalmente en la periferia, y ácido hialurónico, glicoproteínas y proteoglicanos.

La porción más densa y externa del cuerpo vítreo se conoce como vítreo cortical o córtex vítreo y se estima que tiene un grosor aproximado de 100 µm. Además, en el vítreo se distinguen componentes celulares en escasa cuantía, en relación con el volumen ocupado por la matriz, conocidos como hialocitos. ⁽¹⁾

En la interfase el córtex vítreo interacciona con la capa más interna de la retina, denominada membrana limitante interna. Esta capa se compone fundamentalmente por la membrana basal de las células de Müller de la retina, por la propia inserción de las fibrillas del vítreo y por mucopolisacáridos y numerosos complejos proteicos y glucoproteicos: laminina, fibronectina, proteoglicanos, glucuroconjugados y colágeno tipo I y IV.

La membrana limitante interna es más fina en el espacio peripapilar y se adelgaza con el envejecimiento (Balazs 1982), ambos factores estarían relacionados con el fenómeno del desprendimiento de vítreo posterior (paso de vítreo licuado a través de estos adelgazamientos). En cualquier caso, hoy en día se entiende que la separación entre la membrana limitante interna y el córtex vítreo ocurre por alteraciones en los anclajes moleculares entre ambas capas.

El vítreo se encuentra adherido a las capas más internas de la retina, pero el grado de adherencia varía dependiendo de las zonas consideradas. Las adherencias son muy fuertes en la base del vítreo, área aproximadamente comprendida entre los 2 mm posteriores de la pars plana y los 4 mm anteriores de la retina periférica. En esta zona la densidad de fibrillas de colágeno es mayor y su inserción a la superficie retiniana es más perpendicular que en otras zonas donde la inserción se realiza de forma más tangencial.

Otras zonas de fuerte inserción del vítreo son la cápsula posterior del cristalino y borde de la cabeza del nervio óptico.

Además, la interfase vítreo-retiniana también se caracteriza por una fuerte adherencia fisiológica en el área macular, paramacular y paredes vasculares retinianas. A estas adherencias descritas, de carácter fisiológico, hay que añadir las adherencias adquiridas patológicas como las lesiones secundarias a procesos inflamatorios o degenerativos, los cuales son la base fisiopatológica para el desarrollo de muchas alteraciones estructurales en el área macular.

Se sabe que el desprendimiento del vítreo posterior (DVP) es un fenómeno no patológico en sí y que está claramente asociado a la edad. Existe también un DVP secundario a diferentes patologías oculares y que puede no estar relacionado con la edad. Se trataría de aquellos casos en los que la hialoides posterior se desprende por miopía magna, fenómenos inflamatorios, traumatismos, o bien por intervenciones quirúrgicas intraoculares.

Al igual que el resto de los tejidos, el vítreo experimenta cambios en su estructura por envejecimiento. Clínicamente estos cambios experimentados por el vítreo incluyen la condensación del gel, especialmente en la periferia, aumento del componente fibrilar, aumento de la movilidad de las estructuras fibrilares del vítreo y formación de espacios ópticamente vacíos, conocidos como lagunas. Es decir, se produce lentamente una separación entre la parte que da solidez al vítreo y la parte más líquida. Se ha visto que la condensación de los componentes fibrosos del vítreo comienza en la tercera década de la vida y se hace más frecuente y más fácilmente detectable a partir de la cuarta y quinta décadas.

Existen numerosos estudios donde demuestran que la hialoides posterior se separa de la superficie retiniana de una forma ligada al paso del tiempo, y sin dar lugar a patología ocular en la mayor parte de los casos.

Cuando el desprendimiento de vítreo posterior no produce de una manera completa, es cuando produce muchas de las patologías que encontramos en el polo posterior, se ha propuesto como parte de las bases fisiopatológicas la tracción tangencial como parte de formación síndrome de tracción vítreo-macular, previo a la formación de agujeros maculares, foveosquisis o membranas epiretinianas.

El síndrome de tracción vítreo-macular (STVM) es entendido hoy en día como una entidad patológica que de alguna forma engloba y puede ser precursora común de múltiples patologías de la interfase vítreo-macular.

Se habla de STVM en aquellos casos en los que se demuestra una tracción de la hialoides posterior ejercida sobre el área macular con un desprendimiento hialoideo periférico. La aparición de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) ha documentado

perfectamente la existencia de este cuadro, aunque ya había sido descrito previamente tanto oftalmoscópica como ecográficamente. Así, la imagen tomográfica, denominada en 'alas de gaviota' o 'reloj de arena', típica de este cuadro, es la referencia gráfica o portada de muchas publicaciones acerca del OCT. (2)

Yamada y Kishi en 2005 han descrito dos formas de presentación tomográfica del STVM: una de ellas sería un desprendimiento en forma de V (correspondiente con el denominado en 'alas de gaviota') que provocaría un desprendimiento foveal en el cual se mantendría la posibilidad de una buena recuperación visual tras vitrectomía, y otro tipo caracterizado en la tomografía por un desprendimiento parcial de la hialoides posterior temporal a la fovea asociado a un importante edema macular cistoide, el cual puede evolucionar a un agujero macular de espesor completo o bien a una atrofia de retina tras la vitrectomía. (3)

Smiddy et al., en 1989, realizaron estudios histopatológicos del STVM. Encontraron alteraciones maculares de tipo edematoso, hoy en día entendidas como edemas maculares en los que prima el factor traccional. Además describieron la existencia de tejido epirretiniano formado por células gliales contráctiles y fibroblásticas con la ausencia de células de la estirpe de epitelio pigmentario, a diferencia de la membrana epirretiniana idiopática. (4)

El STVM puede ser idiopático, es decir, provocado por una especial adherencia de la hialoides posterior en el área macular y su posterior tracción con sufrimiento de la estructura retiniana. Hay muchas teorías por las que esta tracción puede permanecer, una de estas teorías sería que un desprendimiento parcial del vítreo posterior da lugar a una proliferación celular en la unión vítreo-retiniana. Habría una segunda hipótesis, según la cual existiría previamente una migración de células que impediría el desprendimiento completo del vítreo posterior. (4)

Existen numerosos estudios histológicos de hialoides posterior de pacientes con STVM, en estos estudios se ha determinado una gran cantidad de miofibroblastos y una monocapa de células provenientes de la membrana limitante interna, además de fibras de colágeno tipo I, II y III entre los distintos tipos celulares (5). También estudios inmunohistoquímicos demostraron la presencia de proteína fibrilal glial, laminina y vimentina. Todos estos componentes de la matriz extracelular de tejidos sólidos. (6)

Existen varias alternativas de tratamiento, la más utilizada es el tratamiento quirúrgico a base de vitrectomía, para separar mecánicamente la hialoides posterior de la macula y así eliminar las tracciones. Un método alternativo y que se ha estudiado recientemente es la vitreólisis farmacológica. Esta consiste en la aplicación de fármacos intravítreos, específicos (enzimas) o inespecíficos (fármacos precursores de proteasas capaces de degradar la matriz extracelular. (7 - 12)

Existen enzimas que se encargan de la remodelación de la matriz extracelular, como son: la familia de las matriz metaloproteasas (MMP) y las serina proteasas tisulares. Una serina proteasa que forma parte del sistema de activación plasminógeno/plasmina es la plasmina, esta proteína además es una enzima proteolítica que actúa sobre varios componentes de la matriz extracelular como son: la fibrina, la colágena tipo IV y V, fibronectina, laminina y proteoglicanos.

El plasminógeno se encuentra en la matriz extracelular de los tejidos “sólidos” y el activador es uPA. Este activador es inicialmente sintetizado como una proteína de una sola cadena (scuPA o pro-uPA) que presenta una actividad enzimática baja, scuPA forma un complejo con el receptor del activador del plasminógeno tipo urocinasa uPAR que es un receptor transmembranal, al cual se le denomina scuPA-uPAR. Una vez que este complejo es formado algunas proteínas como plasmina, calicreina, tripsina, factor de coagulación XIIa y catepsina digieren parcialmente al complejo convirtiendo a scuPA en una proteína de dos cadenas polipeptídicas. Incrementándose así, la actividad proteolítica o enzimática del complejo y a esta nueva conformación se le denomina complejo uPA-uPAR (Figura 1).

(13)

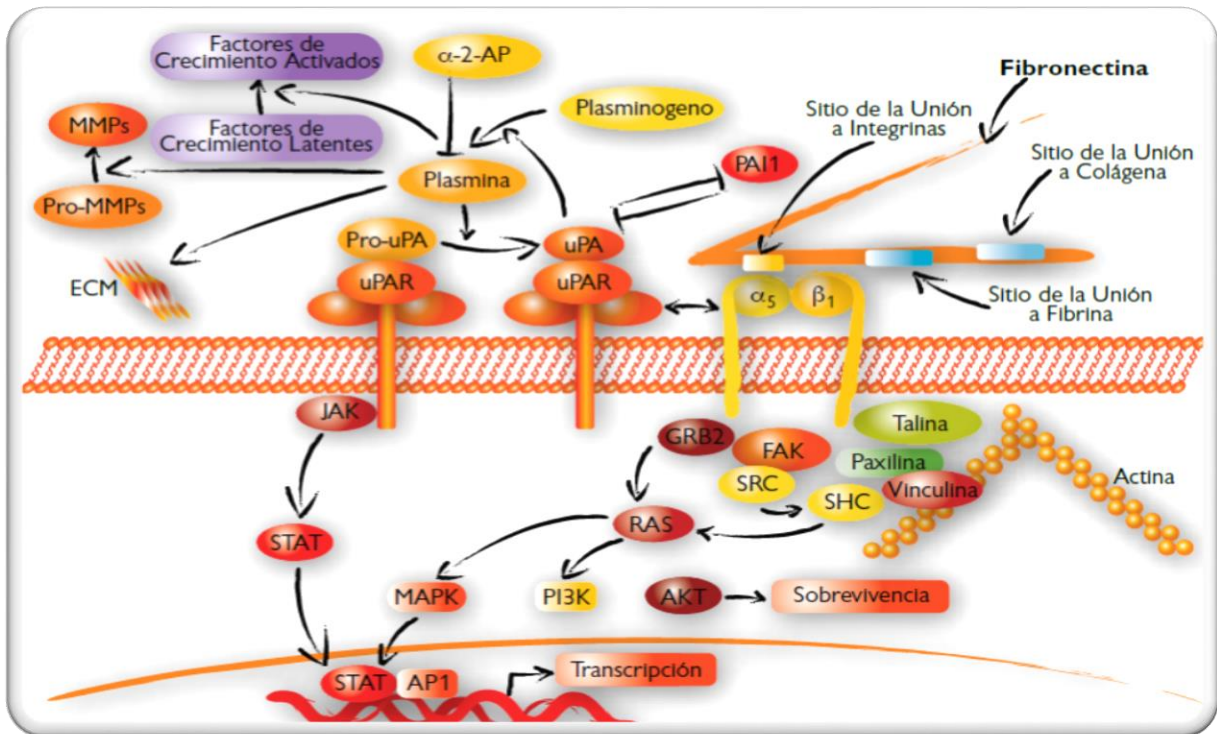


Figura 1. Este esquema muestra el sistema de activación de la plasmina mediado por uPA. Así mismo, se muestra la forma en que la interacción de uPA con uPAR integrina. El complejo uPA-uPAR-integrinas interactúa con elementos del citoesqueleto como actina y proteínas de la MEC, que están participando en las uniones celulares con la MEC.

El complejo uPA-uPAR permite que el plasminógeno sea convertido a plasmina por uPA y que la plasmina a su vez degrade componentes de la MEC como las fibras de colágena. Hasta este punto los dos tipos de activadores del plasminógeno tPA y uPA realizan una función muy similar. (13)

rTPA es un activador del plasminógeno tisular (t-PA) obtenido por tecnología recombinante del ADN, específico para fibrina, que se deriva del t-PA natural mediante modificaciones en tres lugares de la estructura proteica. Se une al componente de fibrina y selectivamente convierte el plasminógeno a plasmina. El mayor efecto se obtiene cuando se combina con la enzima desoxirribonucleasa, que completa la degradación de las macromoléculas de DNA que se encuentran asociadas a las nucleoproteínas las cuales abundan en los exudados lesionales. (14)

rTPA tiene una mayor especificidad para fibrina y mayor resistencia a la inactivación por su inhibidor endógeno (PAI-1) comparado con el t-PA natural.

El uso del rTPA está contraindicado en pacientes con alguno de los siguientes trastornos:

- Trastorno hemorrágico significativo actual o dentro de los últimos seis meses.
- Pacientes con terapia anticoagulante oral concomitante en el presente.
- Antecedentes de lesión del sistema nervioso central (neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal)
- Hipertensión grave, no controlada.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo en los últimos dos meses.
- Reanimación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos) dentro de las dos últimas semanas.
- Disfunción hepática grave, incluidas insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Úlcera péptica activa.
- Aneurisma arterial o malformación arterial/venosa conocida.
- Pericarditis aguda.
- Pancreatitis aguda.
- Hipersensibilidad gentamicina (trazas de residuos del proceso de manufactura) o a cualquiera de los excipientes.
- Accidente cerebrovascular hemorrágico o de origen desconocido en cualquier momento.
- Accidente cerebrovascular isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT) en los últimos seis meses.

Las reacciones secundarias o adversas son como con otros agentes trombolíticos, la hemorragia es el efecto más común no deseable asociado con el uso de rTPA. Se puede producir hemorragia en cualquier sitio o cavidad corporal, y puede provocar situaciones potencialmente fatales, discapacidad permanente o muerte.

El tipo de hemorragia asociado con terapia trombolítica puede ser dividida en dos grandes categorías:

1. Sangrado superficial, normalmente en sitios de inyección.
2. Sangrados internos en cualquier sitio o cavidad corporal.

Las complicaciones en su uso oftalmológico se ha reportado riesgo de hemorragia subconjuntival, vítrea o intraretiniana.

Se han reportado múltiples efectos secundarios al uso del rTPA cuando se administra de manera sistémica entre ellos los más frecuentes son: Trastornos del sistema nervioso (hemorragia intracraneal), trastornos cardiacos (arritmias), trastornos respiratorios, torácicos (hemorragia pulmonar), trastornos gastrointestinales (hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica). (15)

OBJETIVOS.

Objetivo General

El objetivo del estudio es valorar si el activador tisular del plasminógeno intravítreo, es útil en el tratamiento para síndrome de tracción vítreo macular, como alternativa al tratamiento quirúrgico convencional.

Objetivos Específicos.

- 1.- Evaluar la eficacia del rTPA intravítreo para la separación de la hialoides posterior del tejido macular para mejoría clínica del STVM.
- 2.- Describir seguridad del rTPA intravítreo para tratamiento de STVM.

JUSTIFICACIÓN.

En esta investigación tratamos de determinar si el uso de rTPA intravítreo se puede usar como alternativa para el tratamiento del STVM, ya que hasta el momento los pacientes que padecen este síndrome, solo se les pueden ofrecer dos opciones; tratamiento quirúrgico o tratamiento expectante. Para muchos pacientes la opción del tratamiento quirúrgico es inaceptable por los riesgos que este conlleva, y el tratamiento expectante es en muchas ocasiones más frustrante observar como la agudeza visual disminuye. En esto radica la importancia de encontrar nuevas alternativas para el tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio piloto, prospectivo y de intervención terapéutica, el cual se llevó a cabo en el departamento de Retina del Hospital Fundación Nuestra Señora de la Luz I.A.P. Se incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de síndrome de tracción vitreomacular (STVM), documentado con Tomografía de coherencia óptica (OCT) 3D Topcon Figura 2, en el cual se demostró la adhesión y tracción parcial del vítreo al tejido macular.



Figura 2. OCT 3D TOPCON

Se incluyeron en el estudio pacientes con una agudeza visual mejor corregida de 20/40 o peor y que acudieran a consulta en el departamento de retina del Hospital Fundación Nuestra Señora de la Luz dentro del periodo Abril a Octubre del 2012. Se excluyeron pacientes con antecedente de cirugía ocular reciente en el ojo examinado (6 meses previos), glaucoma, inyecciones intravítreas previas en los últimos tres meses, fotocoagulación retiniana, opacidad de medios que impida la visualización del polo posterior, ojo único funcional o que tuvieran alguna contraindicación para la aplicación del tratamiento.

Todos los pacientes se sometieron a tratamiento con activador tisular de plaminógeno recombinante (Metalyse®, Figura 3), de aplicación intravítrea, con una dosis de 25 microgramos en 0.05 mililitros en dosis única. La preparación del medicamento se realizó bajo condiciones estériles, con campana de flujo laminar, en el laboratorio de investigación en ciencias biomédicas de la fundación. La inyección se llevó a cabo bajo condiciones de asepsia y antisepsia, usando campos estériles y blefaróstato, con

aplicación de yodopovidona al 5% en fondo de saco, se aplicó antibiótico tópico inmediatamente después de la inyección intravítrea y durante 7 días posteriores.

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado, explicándoles claramente el objetivo del estudio y los potenciales riesgos (desprendimiento de retina, endoftalmitis, hemorragia vítrea, traumatismo del cristalino, etc.) y la posibilidad de requerir tratamientos adicionales posteriores para su trastorno (anexo 1). Todas las inyecciones se realizaron por un observador independiente del estudio.



Figura 3. Metalyse, presentación comercial rTPA:

Se realizaron revisiones periódicas a los 2, 5, 15, 30, 60, 90 y 120 días, documentando agudeza visual mejor corregida medida con cartilla del ETDRS y OCT 3D macular con misma secuencia de rastreo en cada visita, midiendo el área de contacto de hialoides posterior con tejido retiniano. Todas las revisiones con OCT macular se realizaron siguiendo el mismo protocolo de escaneo, y el corte de estudio se realizó al mismo nivel. Todas las revisiones se realizaron por el mismo observador determinando área de contacto de hialoides posterior, medida en micras, se consideró como mejoría a todos los pacientes que lograron una separación completa de la hialoides posterior del área macular. Debido a la muestra de 8 pacientes, no es posible realizar análisis estadístico confiable para poder determinar significancia estadística.

RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 8 ojos de 8 pacientes con diagnóstico definido por OCT 3D con STVM, 4 ojos fágicos y 4 pseudofágicos, 6 mujeres y 2 hombres con una edad promedio de 75 años (rango de 68 a 87 años). En la tabla 1.1 se enumeran características clínicas en cuanto a agudeza visual y superficie de adhesión vítreomacular previa y posterior a la aplicación del tratamiento.

Tabla 1.1 Características clínicas de tiempo de evolución, agudeza visual mejor corregida y superficie de adhesión vítreo macular pre y post inyección.								
Paciente	Edad	Ojo	Tiempo evolución	Refracción en equivalente esférico	AV inicial	Adherencia vítrea en micras por OCT inicial.	AV Final	Adherencia vítrea en micras por OCT final.
1	68	OD	5 meses	-0.75	20/320	270	20/80	0
2	80	OD	3 meses	-0.5	20/80	320	20/50	0
3	75	OI	10 meses	-1.75	20/250	130	20/100	0
4	70	OD	6 meses	-1	20/50	218	20/70	200
5	68	OI	3 meses	-0.75	20/20	70	20/200	70
6	82	OD	12 meses	-0.5	20/40	230	20/30	0
7	87	OI	6 meses	0.25	20/60	490	20/30	0
8	72	OD	3 meses	-0.25	20/200	50	20/40	0

Se observó una mejoría en agudeza visual en 6 de los 8 pacientes con síndrome de tracción vítreo macular, con una mejoría promedio de 2.6 líneas de visión (con un rango de 6 a 1 líneas), en dos pacientes la agudeza visual disminuyó de 2 a 6 líneas de visión. En los pacientes en los que no se observó mejoría en la agudeza visual, no se observó mejoría en la superficie de tracción macular.

En cuanto a la superficie de adhesión vítreo macular se observó una mejoría importante en 6 de los 8 pacientes con una resolución de la tracción, obteniendo un desprendimiento de vítreo posterior completo, corroborado mediante OCT. (Figura 4). El desprendimiento del vítreo posterior se observó en promedio al día 15.8 posterior a la aplicación del tratamiento con un rango de los 5 a los 30 días.

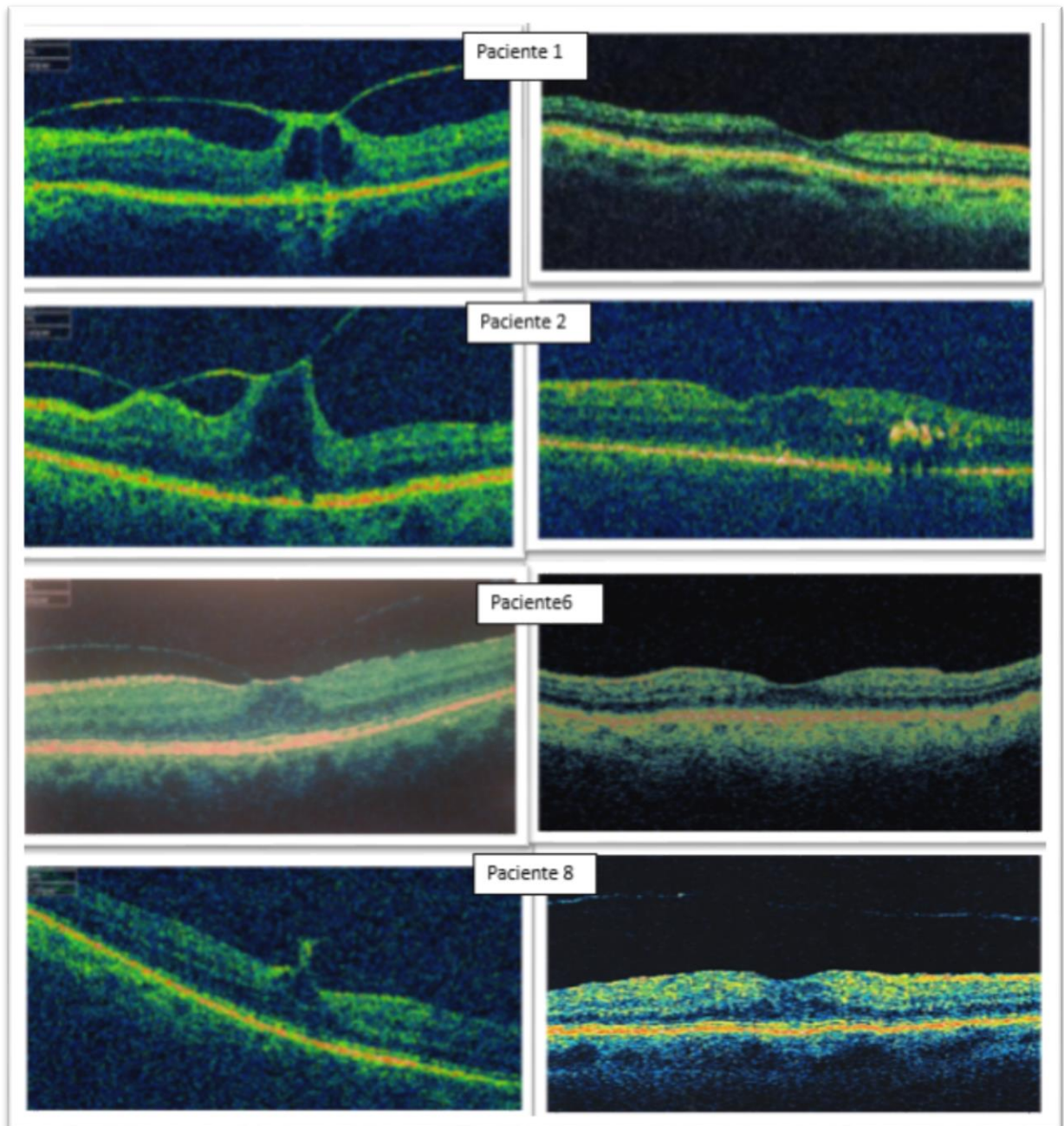


Figura 4. OCT previo y posterior a tratamiento, donde se demuestra la separación de la hialoides posterior de la superficie retiniana, con la consecuente mejoría en la arquitectura macular.

Los pacientes en los que no se observó mejoría en agudeza visual (paciente 4 y 5), no se logró obtener un desprendimiento de vítreo posterior completo, en el paciente 5 el STVM empeoró y evolucionó a la formación de quistes en tejido retiniano (figura 5). El paciente 4 el síndrome de tracción vítreomacular continua a pesar del tratamiento, en este paciente se pudo observar la presencia de membrana epiretiniana que no cambió en sus características posteriores a la aplicación del tratamiento (figura 6).

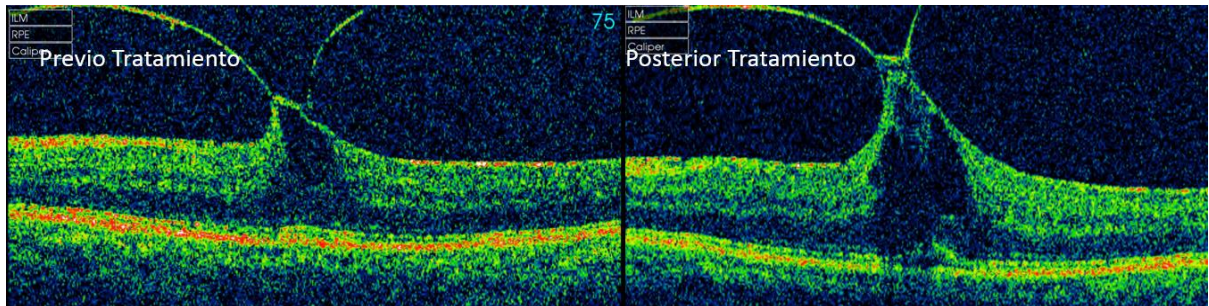


Figura 5. OCT Macular paciente con persistencia de tracción vítreo-macular a pesar de tratamiento

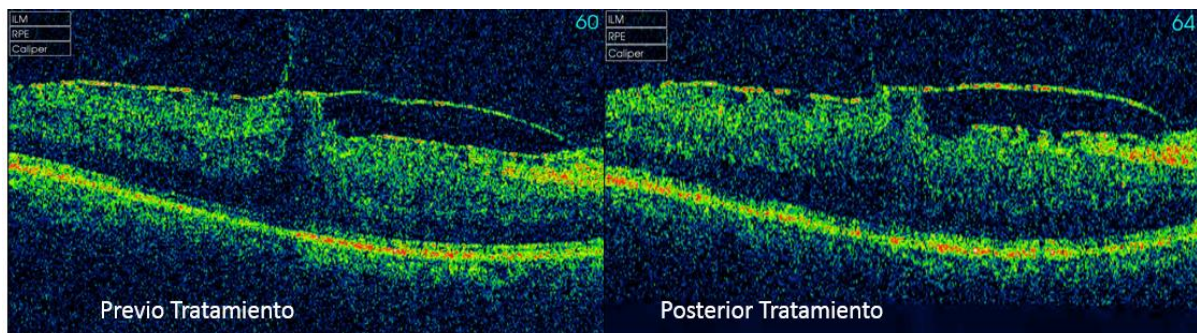


Figura 6.- OCT Macular, paciente con aumento de tracción vítrea con formación de espacios quísticos en porción inferior.

No se reportaron efectos adversos relacionados con el procedimiento en ninguno de los pacientes. En dos pacientes se observó la evolución de retinopatía diabética no proliferativa leve a moderada en el ojo tratado, en estos dos pacientes presentaron descontrol glicémico, el cual no se correlacionó con el tratamiento establecido.

DISCUSIÓN.

Los resultados de este estudio piloto prospectivo muestran la eficacia de la inyección intravítrea de rTPA en mejorar la agudeza visual y eliminar la adherencia del vítreo posterior al tejido macular, y que esto a su vez conlleva a una mejoría clínica en los pacientes con STVM, y abre la posibilidad a continuar investigando más con este tipo de tratamientos ya que ofrece una alternativa sencilla y aparentemente segura a intentar maniobras quirúrgicas como el pelado de dichas tracciones.

En la actualidad se han realizado muchos modelos experimentales utilizando diversos tratamientos enzimáticos y farmacológicos para el tratamiento de este padecimiento, muchos para facilitar el tratamiento quirúrgico, sin embargo la dificultad para el manejo de las sustancias resulta costoso y de difícil acceso. (10, 11)

La eficacia del rTPA intravítreo en este estudio se logró comprobar en el 75% de los pacientes, en los cuales se pudo obtener un resultado anatómico y funcional favorable, nuestros resultados son comparables con otras series (7, 9 - 11), en donde al utilizar TPA (Activador tisular de plasminógeno) o plasmina autóloga, se obtuvo un 69% de éxito al lograr un desprendimiento de vítreo posterior con la consiguiente mejoría en pacientes no solo con STVM, sino también en pacientes con edema macular diabético, membrana epirretiniana y agujero macular. Además el uso de estos fármacos se ha asociado a una menor dificultad en el procedimiento quirúrgico en aquellos pacientes en los que la terapia farmacológica fue insuficiente, ya que la desintegración parcial del vítreo favorece la remoción de este de una manera más sencilla.

En este estudio dos de los pacientes no mostraron mejoría con la terapia administrada, y uno de ellos, por el contrario, aumento la pérdida visual. En el paciente número 5 (figura 5) el STVM continuó con su historia natural, aumentando la tracción y por consiguiente la acumulación de líquido en el espacio subretiniano adyacente a este, no se encontraron reportes previos en la literatura donde el tratamiento farmacológico favorezca el aumento en la tracción, por lo que es poco probable, que el rTPA sea la causa de la evolución de este paciente.

El tratamiento a base de vitreolisis farmacológica en pacientes con membrana epirretiniana no ha dado resultados muy alentadores, con una tasa de éxito de apenas el 30% (10), en nuestra serie se incluyó un paciente en el cual además de STVM, presenta asociada una membrana epirretiniana (Paciente No 4), en este paciente no se obtuvo una mejoría clínica o anatómica importante, el STVM continuo (Figura 6).

La inyección intravítrea de rTPA ha demostrado en dosis de 25µg no provocar toxicidad en tejido retiniano (6), en este estudio no se observaron respuestas desfavorables (respuesta inflamatoria, catarata, endoftalmitis) secundarias a su uso. De los 8 pacientes en el estudio, dos pacientes evolucionaron de una retinopatía diabética no proliferativa leve, a un estadio de retinopatía diabética no proliferativa moderada, relacionándose este cambio con un descontrol glucémico de estos dos pacientes, sin embargo dicha progresión no amerita tratamiento.

Una de las limitaciones del uso de rTPA es su coste elevado y el almacenamiento, ya que se requiere un contenedor especial para mantener viable el medicamento en condiciones óptimas para su uso.

CONCLUSIÓN.

La vitreolisis farmacológica realizada únicamente con la inyección intravítrea de rTPA, demostró ser eficaz y segura en reducir y eliminar la tracción macular, y mejorar la agudeza visual en los casos de síndrome de tracción vítreo macular (STVM), evitando la vitrectomía quirúrgica, sin embargo este estudio es piloto y por tanto sus resultados no son generalizables. Estudios con mayor número de casos y grupos control son necesarios para poder establecer su eficacia y seguridad como monoterapia en el tratamiento de STVM.

ANEXO.



FUNDACION HOSPITAL
"NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ"
FUNDACION OPTALMOLOGICA VALDIVIESO
Centro de Asistencia Docencia e Investigación Afiliado a la U.N.A.M
EZEQUIEL MONTES 135 COL. TABACALERA
DELG. CUARUTEMOC C.P. 06030 MEXICO DF
TEL: 51-28-11-75 FAX: 55-92-70-91



Institución de
Asistencia
Privada

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PROTOCOLO: Vitreolisis con r-TPA como alternativa de tratamiento para síndrome de tracción vítreo-macular

DR. _____

PRESENTE

_____, por mi propio derecho, con domicilio en _____ y con fundamento en lo que previene los artículos 32, 33, 34, 40, 50, 51 y demás relativos y aplicables de la ley general de salud, en relación en lo dispuesto en los artículos 7, 8, 9, 48, 80, 82 y demás relativos aplicables del reglamento de la ley general de salud en materia de presentación de servicios de atención médica, en este acto vengo a otorgar a usted mi consentimiento para que se me sea aplicado: Activador tisular de plasminógeno **intravítreo**, encaminado al tratamiento de mi padecimiento SINDROME DE TRACCIÓN VITREOMACULAR.

El activador tisular de plasminógeno es un fármaco **trombolítico**, que en diversos estudios ha demostrado que su aplicación **intravítrea** provoca vitreolisis (separación vítreo de la retina), para disminuir la tracción macular.

Administración.

Bajo condiciones estériles y adecuada anestesia tópica, el medicamento se inyectará dentro de ojo, en el vítreo.

Complicaciones.

Se pueden presentar síntomas de reacción alérgica como prurito, urticaria, dificultad para respirar y excepcionalmente la muerte. Si usted es alérgico a otros medicamentos es necesario que informe al médico. Alteraciones oculares como: dolor hemorragia **subconjuntival**, visión distorsionada transitoria y rara vez desprendimiento de retina, hemorragia vítreo, formación de catarata, **endofalmitis**. Si suceden son severas, como riesgo de pérdida visual que puede requerir algún procedimiento quirúrgico.

- He leído la explicación previa. Se me ha explicado la patología de mi ojo y propósito del tratamiento, se me ha informado los riesgos, beneficios, limitaciones y alternativas del tratamiento. Todas mis preguntas han sido contestadas.
- Por la presente autorizo a los oftalmólogos de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, I.A.P. para que me apliquen la inyección intravítrea de activador tisular de plasminógeno.

Firma del Paciente

Firma del Testigo

Fecha

Anexo 1. Carta consentimiento informado.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Kaufman P, Alm A. Fisiología del ojo de Adler. 10ª edición. Madrid: Mosby; 2004: 293 - 313.
2. Sonmez K, Capone A. Vitreomacular traction síndrome Impact of Anatomical Configuration on Anatomical and Visual Outcomes. *RETINA*.2008;28(9): 1207-1214.
3. Yamada N, Kishi S. Tomographic features and surgical outcomes of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139:112-117.
4. Smiddy WE, Green WR, Michels RG, de la Cruz Z. Ultrastructural studies of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1989; 107:177-185.
5. A Gandoefer, M rohleder. Epiretinal pathology of vitreomacular traction síndrome. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86: 902 – 909.
6. Shinoda K, Hirakata A. ULTRAELECTRICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FINDINGS IN FIVE PATIENTS WITH VITREOMACULAR TRACTION SYNDROME. *Retina*. 2000; 20 (3): 289 - 293
7. SEBAG J. The Emerging Role of Pharmacologic Vitreolysis. *RETINAL PHYSICIAN*. 2010: 52 - 56.
8. Mandi N, Sundaram K. Asn12 and Asn278: Critical Residues for In Vitro Biological Activity of Reteplase. *Advances in Hematology*. 2010; ID 172484: 1 - 9
9. Abrishami M., Naghi Moosavi. INTRAVITREAL TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR TO TREAT REFRACTORY DIABETIC MACULAR EDEMA BY INDUCTION OF POSTERIOR VITREOUS DETACHMENT. *Retina*. 2011; 31 (10): 2065 - 2070.
10. Stalmans P., Delaey CH. INTRAVITREAL INJECTION OF MICROPLASMIN FOR TREATMENT OF VITREOMACULAR ADHESION. *Retina*. 2010; 30 (7): 1122 - 1127.

11. Rizzo S., Pellegrini G. AUTOLOGOUS PLASMIN FOR PHARMACOLOGIC VITREOLYSIS PREPARED 1 HOUR BEFORE SURGERY. *Retina*. 2006; 26 (7): 792 - 796.
12. Tanaka M, Qui H. Pharmacological vitrectomy. *Semin Ophthalmol* 2000; 15: 51-61.
13. Nolasco M, Salcedo M. Activación del Sistema Plasminógeno-Plasmina y el Papel de PAI-1 en Patologías Humanas. *Cancerología*. 2007; 2: 171-183.
14. Martínez-Murillo, Quintana-González. Farmacología de los antitrombóticos. *Gac Méd Méx*. 2007; 143 (1): 25 - 28.
15. <http://www.metalyse.com/img/download/SPC.pdf>