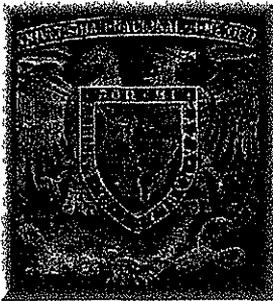


11234

10



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA
EN MÉXICO, I.A.P.
HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES**

**DESPRENDIMIENTO EXPERIMENTAL BIOQUÍMICO
REVERSIBLE DE LA RETINA SIN RETINOTOMIAS PARA
TRASLOCACIÓN MACULAR**

T E S I S D E P O S G R A D O

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA
P R E S E N T A**

DR. JOSÉ ARANDA RÁBAGO

**TUTOR DE TESIS
DR. HUGO QUIROZ MERCADO
JEFE DEL SERVICIO DE RETINA
ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO, I.A.P.**

**COTUTOR DE TESIS
DR. JOSÉ LUIS GUERRERO NARANJO
MÉDICO ADSCRITO SERVICIO DE RETINA
ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO, I.A.P.**

MÉXICO D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



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.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. JUSTIFICACIÓN	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
4. OBJETIVO GENERAL	6
5. OBJETIVOS ESPECIFICOS	6
6. HIPÓTESIS	6
7. METODOLOGÍA	6
7.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	6
7.1.1 POBLACIÓN	6
7.1.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA	6
7.1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	6
7.1.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	7
7.1.5 VARIABLES	7
8. MATERIAL Y MÉTODOS	8
9. MANIOBRA	8
10. RESULTADOS	9
11. CONCLUSIONES	12
12. ESQUEMAS	12
13. BIBLIOGRAFÍA	15

DESPRENDIMIENTO EXPERIMENTAL BIOQUIMICO REVERSIBLE DE LA RETINA SIN RETINOTOMIAS PARA TRASLOCACION MACULAR.

INVESTIGADORES: Dr. José Aranda Rábago
Dr. José Luis Guerrero Naranjo
Dr. Jorge Larriva S.
Dr. Hampar Karaegozian
Dr. Hugo Quiroz Mercado.

LUGAR DE ESTUDIO: Asociación para Evitar la Ceguera en México
Vicente García Torres # 46
Col. San Lucas Coyoacán.
México, D.F. 04030

INTRODUCCIÓN:

La traslocación macular es una intervención quirúrgica de reciente descripción, que tiene como fin, el brindar una opción terapéutica a todos aquellos pacientes con degeneración macular relacionada a la edad.

De acuerdo a la Academia Americana de Oftalmología, la degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) es la principal causa de pérdida irreversible de la visión central en personas mayores de 65 años y, representa casi el 60% de la ceguera legal para este grupo de edad.

La DMRE es un padecimiento degenerativo y progresivo del epitelio pigmentado de la retina (EPR), membrana de Bruch y coriocapilar; estos cambios pueden ser expresiones del envejecimiento normal con trastornos mínimos funcionales y en ocasiones adquieren francas características patológicas con pérdida de la visión central. (1,2).

La causa de la DMRE es multifactorial, teniendo como principales factores de riesgo: la edad, la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo y la fototoxicidad. (3).

En la mayor parte de los casos la baja de la agudeza visual se asocia a manifestaciones exudativas como desprendimiento seroso hemorrágico del EPR con neovascularización coroidea, desprendimiento seroso del EPR sin presencia de neovascularización coroidea y atrofia progresiva del EPR.

La DMRE se clasifica en dos: seca o atrófica y húmeda o exudativa. La mayoría de los pacientes desarrollan la variedad seca, que se caracteriza por la presencia de zonas bien delimitadas de atrofia de la retina externa y, la forma exudativa se caracteriza por el crecimiento de neovasos originados de la coriocapilar que se ubican en el espacio sub-EPR y subretiniano.

El desconocimiento de un mecanismo y una secuencia causal exactos hacen que el tratamiento diste mucho de ser efectivo (4).

Este procedimiento quirúrgico promete preservar la visión de miles de personas afectadas por la DMRE.

La mácula es un área de visión especializada de la retina y, localizada en el centro de ella se encuentra la fovea, que es la estructura responsable de la visión fina.

La traslocación macular fue diseñada para mover o traslocar, la fovea de una región subyacente del EPR afectado a otra parte que se encuentre sana o bien en mejores

condiciones. Esto permitirá tratar el área afectada subyacente a la mácula evitando destruir la fovea.

Es importante el hacer énfasis en el hecho de que este procedimiento esta limitado a individuos con pérdida visual severa reciente menor de tres meses, ligada a hemorragias retinianas, las cuales deben de ser pequeñas para poder rotarlas fuera del centro de visión, pacientes con membranas y, esta en estudio el posible beneficio a pacientes con otros problemas retinianos ligados a miopía progresiva o a histoplasmosis ocular.

Este cambio visual dramático de la posición de la retina crea en el adulto un nuevo ambiente visual.

La traslocación macular es un procedimiento quirúrgico dividido en dos tiempos:

En la primera parte se acorta y se sutura la esclera con nylon 5-0's, colocando suturas 2mm posterior a la inserción de los rectos, con una distancia de 5 mm entre cada sutura, logrando de esta manera acortar la longitud de la misma y, doblando la retina.

Posteriormente una cánula flexible de calibre 39 gauge es utilizada para inyectar solución salina balanceada en el espacio subretiniano, para de esta manera desprender la retina sensorial del epitelio pigmentado, creando de esta manera un desprendimiento de retina casi total. (5,6).

Cabe señalar que este desprendimiento es mecánico por medio de la inyección de soluciones salinas balanceadas es la parte más compleja del acto quirúrgico, además a la que se le atribuyen ,más complicaciones; principalmente vitreoretinopatía proliferativa (VRP),(7) debido a que al crear un agujero en la retina se provoca que las células del epitelio pigmentado, normalmente adheridas a la membrana de Bruch, se dispersen y emigren a través del agujero que se acaba de crear, hacia la cavidad vítrea y sobre la superficie y por debajo de la retina. (4).

Por otro lado hay ruptura de la barrera hemoretiniana con el paso de exudado inflamatorio, fibronectina, factor derivado de plaquetas (PDGF), trombina y factor de crecimiento transformante (TGF-B), los cuales estimulan a las células del EPR induciendo su proliferación y el desarrollo d cambios metaplásicos que les confieren características de fibroblastos, macrófagos y miofibroblastos. (4,8,9,). Al multiplicarse las células del EPR, se agrupan en forma de racimos y estos a su vez forman membranas que se extienden por la superficie interna y externa de la retina. Algunos componentes celulares, como astrositos retinianos y, otros no celulares producidos de novo por las células metaplásicas del EPR, como la colágena, forman parte de la estructura de las membranas y son factores importantes en los fenómenos de contracción de estas. (4).

La segunda parte del procedimiento consiste en colocar una burbuja de aire dentro del ojo para que de esta manera el exceso de longitud creado artificialmente, sea movido fuera del área de la esclera y la coroides que ha sido acortada.

Ligada a la remoción natural de liquido, generado por el EPR y la coroides, la retina vuelve a adherirse. Esto ocasiona que la retina sea movida de su posición original, ocasionando en consecuencia el movimiento de la mácula de su localización original resultando la traslocación macular. (5).

La distancia promedio que la retina debe moverse es de 0.3 a 0.4 mm.

En cuanto a los resultados y evolución de los pacientes realmente la información es insuficiente debido a un tiempo de análisis corto. Sin embargo existe el antecedente experimentado en casos recientes, que consiste en que los pacientes operados, refieren percibir los objetos movidos y distorsionados, además refieren diplopia que puede ser el resultado de que el ojo operado no funciona adecuadamente con respecto a el ojo no operado, sin embargo los cirujanos se han dado cuenta que los trastornos en la visión generalmente desaparecen en 4 a 8 semanas.(10)

Los dos riesgos mayores asociados a esta técnica quirúrgica son:

- 1 - Movimiento insuficiente de la fovea resultando en la imposibilidad de dar tratamiento con láser.
- 2.- Vitreoretinopatía proliferativa

Por otro lado es importante el recalcar el hecho de que se sigue perfeccionando la técnica e investigando los resultados de esta intervención quirúrgica para hacer más segura la posibilidad de ofrecer una oportunidad a todas aquellas personas con ceguera legal relacionada a degeneración macular a poder volver a ver.

Para lograr el propósito de este estudio se utilizarán dos enzimas: hialuronidasa altamente purificada y ACS – 300 inyectadas dentro del cuerpo vítreo.

La acción de hialuronidasa es hidrolizar el ácido hialurónico separando los enlaces glucosamídicos entre C1 de la molécula glucosamina y C4 del ácido glucorónico, provocando disminución temporal en la viscosidad del cemento celular, promoviendo la difusión de fluidos inyectados o de trasudados o exudados localizados y, de esta manera facilitando su absorción, modifica la permeabilidad del tejido conectivo, así como degrada el condroitín sulfato, licuefactando el vítreo y, facilitando así la remoción de la corteza vítrea posterior.

Se ha demostrado que su inyección intravítrea no altera la actividad metabólica normal de la retina.

La solución de hialuronidasa altamente purificada para inyección intravítrea contiene el ingrediente activo hialuronidasa, el cual es una preparación de una enzima de proteína testicular ovina altamente purificada. La estructura química de esta enzima es desconocida.

La sustancia ACS – 300 es alfa- hydro-w-hydroxypoly (oxy 1,2- ethanediyl), que es un compuesto polímero de alto peso molecular, que debido a ser un producto totalmente nuevo se desconoce más información del mismo.

JUSTIFICACIÓN

La finalidad del desprendimiento enzimático de retina a base de hialuronidasa y ACS – 300 es evitar maniobras mecánicas que dañan la integridad del EPR, y favorecen la formación de VRP.

Con la introducción de ambas sustancias en forma intravítrea se espera tener una disminución en las retinotomías y, en las complicaciones, al crear un desprendimiento total de retina en forma enzimática y, esperando una reaplicación de la misma en forma espontánea sin mostrar daño funcional o morfológico en los fotorreceptores.

Antes de poner en práctica el desprendimiento enzimático con hialuronidasa y ACS – 300, se debe comprobar el procedimiento en un modelo animal y, se propone al conejo por diversos motivos:

- 1.- Ser el modelo quirúrgico animal utilizado para preparar técnicas de traslocación macular
- 2.- Ser económico
- 3.- De fácil reproducción

Los dos riesgos mayores asociados a esta técnica quirúrgica son:

- 1 - Movimiento insuficiente de la fovea resultando en la imposibilidad de dar tratamiento con láser.
- 2.- Vitreoretinopatía proliferativa

Por otro lado es importante el recalcar el hecho de que se sigue perfeccionando la técnica e investigando los resultados de esta intervención quirúrgica para hacer más segura la posibilidad de ofrecer una oportunidad a todas aquellas personas con ceguera legal relacionada a degeneración macular a poder volver a ver.

Para lograr el propósito de este estudio se utilizarán dos enzimas: hialuronidasa altamente purificada y ACS – 300 inyectadas dentro del cuerpo vítreo.

La acción de hialuronidasa es hidrolizar el ácido hialurónico separando los enlaces glucosamídicos entre C1 de la molécula glucosamina y C4 del ácido glucorónico, provocando disminución temporal en la viscosidad del cemento celular, promoviendo la difusión de fluidos inyectados o de trasudados o exudados localizados y, de esta manera facilitando su absorción, modifica la permeabilidad del tejido conectivo, así como degrada el condroitín sulfato, licuefactando el vítreo y, facilitando así la remoción de la corteza vítrea posterior.

Se ha demostrado que su inyección intravítrea no altera la actividad metabólica normal de la retina.

La solución de hialuronidasa altamente purificada para inyección intravítrea contiene el ingrediente activo hialuronidasa, el cual es una preparación de una enzima de proteína testicular ovina altamente purificada. La estructura química de esta enzima es desconocida.

La sustancia ACS – 300 es alfa- hydro-w-hydroxypoly (oxy 1,2- ethanediyl), que es un compuesto polímero de alto peso molecular, que debido a ser un producto totalmente nuevo se desconoce más información del mismo.

JUSTIFICACIÓN

La finalidad del desprendimiento enzimático de retina a base de hialuronidasa y ACS – 300 es evitar maniobras mecánicas que dañan la integridad del EPR, y favorecen la formación de VRP.

Con la introducción de ambas sustancias en forma intravítrea se espera tener una disminución en las retinotomías y, en las complicaciones, al crear un desprendimiento total de retina en forma enzimática y, esperando una reaplicación de la misma en forma espontánea sin mostrar daño funcional o morfológico en los fotorreceptores.

Antes de poner en práctica el desprendimiento enzimático con hialuronidasa y ACS – 300, se debe comprobar el procedimiento en un modelo animal y, se propone al conejo por diversos motivos:

- 1.- Ser el modelo quirúrgico animal utilizado para preparar técnicas de traslocación macular
- 2.- Ser económico
- 3.- De fácil reproducción

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Producirá desprendimiento de retina suficiente, la introducción de hialuronidasa y ACS – 300 en forma intravítrea, sin tener implicaciones de daño retiniano, con la finalidad de realizar traslocación macular.?

OBJETIVO GENERAL

El propósito de este estudio es investigar la inyección intravítrea de 30 microlitros de una solución de hialuronidasa conteniendo 70 UI, y aplicando una segunda inyección intravítrea dos semanas después de ACS – 300, 50 microlitros a diferentes concentraciones (25, 50, 75, 100%) para facilitar de esta manera el desprendimiento enzimático de la retina, y comparar los resultados contra un grupo control que recibirá una inyección de solución salina balanceada.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Evaluar el desprendimiento enzimático de retina con la introducción intravítrea de hialuronidasa y ACS – 300.
- 2.- Evaluar las complicaciones del desprendimiento enzimático de retina.

HIPÓTESIS

- 1.- Si se introducen sustancias enzimáticas con neuroprotectores en forma intravítrea, se producirá un desprendimiento de retina total.
- 2.- Con la introducción de sustancias enzimáticas con neuroprotectores en forma intravítrea no se presentará complicación anatómica o funcional sobre la estructura retiniana.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

Prospectivo, longitudinal, descriptivo, comparativo y experimental.

1.- POBLACIÓN O UNIVERSO:

ANIMALES: Para modelo animal serán necesarios conejos domésticos: raza Nueva Zelanda, *Oryctolagus cuniculus*, de cualquier edad, provenientes de diferentes camadas.

2.- TAMAÑO DE LA MUESTRA: 10 conejos con las características antes mencionadas.

3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ✓ Conejos raza Nueva Zelanda
- ✓ Cualquier edad
- ✓ Sanos
- ✓ Ambos sexos

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Producirá desprendimiento de retina suficiente, la introducción de hialuronidasa y ACS – 300 en forma intravítrea, sin tener implicaciones de daño retiniano, con la finalidad de realizar traslocación macular.?

OBJETIVO GENERAL

El propósito de este estudio es investigar la inyección intravítrea de 30 microlitros de una solución de hialuronidasa conteniendo 70 UI, y aplicando una segunda inyección intravítrea dos semanas después de ACS – 300, 50 microlitros a diferentes concentraciones (25, 50, 75, 100%) para facilitar de esta manera el desprendimiento enzimático de la retina, y comparar los resultados contra un grupo control que recibirá una inyección de solución salina balanceada.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Evaluar el desprendimiento enzimático de retina con la introducción intravítrea de hialuronidasa y ACS – 300.
- 2.- Evaluar las complicaciones del desprendimiento enzimático de retina.

HIPÓTESIS

- 1.- Si se introducen sustancias enzimáticas con neuroprotectores en forma intravítrea, se producirá un desprendimiento de retina total.
- 2.- Con la introducción de sustancias enzimáticas con neuroprotectores en forma intravítrea no se presentará complicación anatómica o funcional sobre la estructura retiniana.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

Prospectivo, longitudinal, descriptivo, comparativo y experimental.

1.- POBLACIÓN O UNIVERSO:

ANIMALES: Para modelo animal serán necesarios conejos domésticos: raza Nueva Zelanda, *Oryctolagus cuniculus*, de cualquier edad, provenientes de diferentes camadas.

2.- TAMAÑO DE LA MUESTRA: 10 conejos con las características antes mencionadas.

3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ✓ Conejos raza Nueva Zelanda
- ✓ Cualquier edad
- ✓ Sanos
- ✓ Ambos sexos

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Producirá desprendimiento de retina suficiente, la introducción de hialuronidasa y ACS – 300 en forma intravítrea, sin tener implicaciones de daño retiniano, con la finalidad de realizar traslocación macular.?

OBJETIVO GENERAL

El propósito de este estudio es investigar la inyección intravítrea de 30 microlitros de una solución de hialuronidasa conteniendo 70 UI, y aplicando una segunda inyección intravítrea dos semanas después de ACS – 300, 50 microlitros a diferentes concentraciones (25, 50, 75, 100%) para facilitar de esta manera el desprendimiento enzimático de la retina, y comparar los resultados contra un grupo control que recibirá una inyección de solución salina balanceada.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Evaluar el desprendimiento enzimático de retina con la introducción intravítrea de hialuronidasa y ACS – 300.
- 2.- Evaluar las complicaciones del desprendimiento enzimático de retina.

HIPÓTESIS

- 1.- Si se introducen sustancias enzimáticas con neuroprotectores en forma intravítrea, se producirá un desprendimiento de retina total.
- 2.- Con la introducción de sustancias enzimáticas con neuroprotectores en forma intravítrea no se presentará complicación anatómica o funcional sobre la estructura retiniana.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

Prospectivo, longitudinal, descriptivo, comparativo y experimental.

1.- POBLACIÓN O UNIVERSO:

ANIMALES: Para modelo animal serán necesarios conejos domésticos: raza Nueva Zelanda, *Oryctolagus cuniculus*, de cualquier edad, provenientes de diferentes camadas.

2.- TAMAÑO DE LA MUESTRA: 10 conejos con las características antes mencionadas.

3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ✓ Conejos raza Nueva Zelanda
- ✓ Cualquier edad
- ✓ Sanos
- ✓ Ambos sexos

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Producirá desprendimiento de retina suficiente, la introducción de hialuronidasa y ACS – 300 en forma intravítrea, sin tener implicaciones de daño retiniano, con la finalidad de realizar traslocación macular.?

OBJETIVO GENERAL

El propósito de este estudio es investigar la inyección intravítrea de 30 microlitros de una solución de hialuronidasa conteniendo 70 UI, y aplicando una segunda inyección intravítrea dos semanas después de ACS – 300, 50 microlitros a diferentes concentraciones (25, 50, 75, 100%) para facilitar de esta manera el desprendimiento enzimático de la retina, y comparar los resultados contra un grupo control que recibirá una inyección de solución salina balanceada.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Evaluar el desprendimiento enzimático de retina con la introducción intravítrea de hialuronidasa y ACS – 300.
- 2.- Evaluar las complicaciones del desprendimiento enzimático de retina.

HIPÓTESIS

- 1.- Si se introducen sustancias enzimáticas con neuroprotectores en forma intravítrea, se producirá un desprendimiento de retina total.
- 2.- Con la introducción de sustancias enzimáticas con neuroprotectores en forma intravítrea no se presentará complicación anatómica o funcional sobre la estructura retiniana.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

Prospectivo, longitudinal, descriptivo, comparativo y experimental.

1.- POBLACIÓN O UNIVERSO:

ANIMALES: Para modelo animal serán necesarios conejos domésticos: raza Nueva Zelanda, *Oryctolagus cuniculus*, de cualquier edad, provenientes de diferentes camadas.

2.- TAMAÑO DE LA MUESTRA: 10 conejos con las características antes mencionadas.

3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ✓ Conejos raza Nueva Zelanda
- ✓ Cualquier edad
- ✓ Sanos
- ✓ Ambos sexos

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Producirá desprendimiento de retina suficiente, la introducción de hialuronidasa y ACS – 300 en forma intravítrea, sin tener implicaciones de daño retiniano, con la finalidad de realizar traslocación macular.?

OBJETIVO GENERAL

El propósito de este estudio es investigar la inyección intravítrea de 30 microlitros de una solución de hialuronidasa conteniendo 70 UI, y aplicando una segunda inyección intravítrea dos semanas después de ACS – 300, 50 microlitros a diferentes concentraciones (25, 50, 75, 100%) para facilitar de esta manera el desprendimiento enzimático de la retina, y comparar los resultados contra un grupo control que recibirá una inyección de solución salina balanceada.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Evaluar el desprendimiento enzimático de retina con la introducción intravítrea de hialuronidasa y ACS – 300.
- 2.- Evaluar las complicaciones del desprendimiento enzimático de retina.

HIPÓTESIS

- 1.- Si se introducen sustancias enzimáticas con neuroprotectores en forma intravítrea, se producirá un desprendimiento de retina total.
- 2.- Con la introducción de sustancias enzimáticas con neuroprotectores en forma intravítrea no se presentará complicación anatómica o funcional sobre la estructura retiniana.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

Prospectivo, longitudinal, descriptivo, comparativo y experimental.

1.- POBLACIÓN O UNIVERSO:

ANIMALES: Para modelo animal serán necesarios conejos domésticos: raza Nueva Zelanda, *Oryctolagus cuniculus*, de cualquier edad, provenientes de diferentes camadas.

2.- TAMAÑO DE LA MUESTRA: 10 conejos con las características antes mencionadas.

3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ✓ Conejos raza Nueva Zelanda
- ✓ Cualquier edad
- ✓ Sanos
- ✓ Ambos sexos

4.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- ✓ Conejos con alteraciones oculares

5.- VARIABLES:

DESPRENDIMIENTO DE RETINA. Se llamará desprendimiento de retina a la separación de la retina neurosensorial del epitelio pigmentado de retina. Se medirá en variables ordinales y se clasificará de la siguiente manera:

- ✓ POR EXPLORACIÓN CLÍNICA:

- 1.- SIN DR
- 2.- DR EN 1 CUADRANTE
- 3.- DR EN 2 CUADRANTES
- 4 - DR EN 3 CUADRANTES
- 5.- DR TOTAL

- ✓ POR USG:

- 1.- AUSENTE
- 2.- PARCIAL
- 3.- TOTAL

DESGARRO: Se definirá desgarro, como la ruptura retiniana secundaria a tracción vítrea y, se clasificará como:

- 1.- AUSENTE
- 2.- PRESENTE

DAÑO A LOS FOTORRECEPTORES: Se definirá daño a los fotorreceptores, a cualquier alteración morfológica o funcional, que se demuestre por ERG o por microscopia electrónica y, se clasificará de la siguiente manera:

- ✓ POR ERG:

- 1.- CON RESPUESTA NORMAL
- 2.- CON RESPUESTA DISMINUIDA
- 3.- SIN RESPUESTA

- ✓ POR MISCROSCOPIA ELECTRÓNICA

- 1.- PRESENTE
- 2.- AUSENTE.

VARIABLES PREQUIRÚRGICAS.- USG, Fondo de ojo (FO), ERG

VARIABLES TRANSQUIRÚRGICAS.- FO, USG

VARIABLES POSTQUIRÚRGICAS.- USG, FO, ERG, MICROSCOPIA ELECTRÓNICA.

MATERIAL Y METODOS

MEDICAMENTOS DEL ESTUDIO.

En el estudio se utilizarán los siguientes medicamentos: formulación de hialuronidasa altamente purificada número 001A conteniendo 7500 unidades de hialuronidasa, 133 mg de lactosa y 5-200 Mmoles de fosfato.

ACS – 300 · Es una sustancia no comercial, producto de investigación, cuya formula química es alfa- hydro-w-hydroxypoly (oxy 1,2- ethanediyl), que es un compuesto polímero de alto peso molecular, que contiene neuroprotectores, desconociéndose mayor información sobre la misma.

MANIOBRA:

Se plantea un estudio de 5 grupos:

- 1.- Hialuronidasa + ACS – 300 al 25%
- 2.- Hialuronidasa + ACS – 300 al 50%
- 3.- Hialuronidasa + ACS – 300 al 75 %
- 4.- Hialuronidasa + ACS – 300 al 100%
- 5.- Hialuronidasa + Solución salina balanceada

Se seleccionaran aleatoriamente a los 10 conejos, que se dividirán en 5 grupos. Todas las inyecciones se administrarán dentro del cuerpo vítreo del ojo derecho de los conejos. El primer grupo recibirá 1 inyección de hialuronidasa y dos semanas después una inyección de ACS – 300 al 25%; el segundo grupo recibirá 1 inyección de hialuronidasa y dos semanas después una inyección de ACS – 300 al 50%; el tercer grupo recibirá 1 inyección de hialuronidasa y dos semanas después una inyección de ACS – 300 al 75%; el cuarto grupo recibirá 1 inyección de hialuronidasa y dos semanas después una inyección de ACS – 300 al 100% y finalmente el quinto grupo sera considerado el grupo control el cual recibirá 1 inyección de hialuronidasa y dos semanas después una inyección de solución salina balanceada.

Las variables oculares medidas para determinar la seguridad y eficacia incluirán los siguientes parámetros, fotografía de fondo de ojo, ultrasonografía modo B, electroretinograma, revisiones clínicas periódicas y corte de microscopia electrónica al final del estudio de 2 conejos, que hayan presentado el resultado más favorable.

Se realizarán los siguientes estudios previos a la inyección de las sustancias:

- ✓ Fotografía de fondo de ojo
- ✓ Ultrasonografía (modo B).
- ✓ Electroretinograma

DIA 1:

Se aplicará hialuronidasa intravitrea exclusivamente en el ojo derecho del conejo.

DIA 15:

Se aplicará la sustancia ACS- 300 a diferentes concentraciones (25,50,75 y 100%) en el ojo derecho de los conejos.

MATERIAL Y METODOS

MEDICAMENTOS DEL ESTUDIO.

En el estudio se utilizarán los siguientes medicamentos: formulación de hialuronidasa altamente purificada número 001A conteniendo 7500 unidades de hialuronidasa, 133 mg de lactosa y 5-200 Mmoles de fosfato.

ACS – 300 · Es una sustancia no comercial, producto de investigación, cuya formula química es alfa- hydro-w-hydroxypoly (oxy 1,2- ethanediyl), que es un compuesto polímero de alto peso molecular, que contiene neuroprotectores, desconociéndose mayor información sobre la misma.

MANIOBRA:

Se plantea un estudio de 5 grupos:

- 1.- Hialuronidasa + ACS – 300 al 25%
- 2.- Hialuronidasa + ACS – 300 al 50%
- 3.- Hialuronidasa + ACS – 300 al 75 %
- 4.- Hialuronidasa + ACS – 300 al 100%
- 5.- Hialuronidasa + Solución salina balanceada

Se seleccionaran aleatoriamente a los 10 conejos, que se dividirán en 5 grupos. Todas las inyecciones se administrarán dentro del cuerpo vítreo del ojo derecho de los conejos. El primer grupo recibirá 1 inyección de hialuronidasa y dos semanas después una inyección de ACS – 300 al 25%; el segundo grupo recibirá 1 inyección de hialuronidasa y dos semanas después una inyección de ACS – 300 al 50%; el tercer grupo recibirá 1 inyección de hialuronidasa y dos semanas después una inyección de ACS – 300 al 75%; el cuarto grupo recibirá 1 inyección de hialuronidasa y dos semanas después una inyección de ACS – 300 al 100% y finalmente el quinto grupo sera considerado el grupo control el cual recibirá 1 inyección de hialuronidasa y dos semanas después una inyección de solución salina balanceada.

Las variables oculares medidas para determinar la seguridad y eficacia incluirán los siguientes parámetros, fotografía de fondo de ojo, ultrasonografía modo B, electroretinograma, revisiones clínicas periódicas y corte de microscopia electrónica al final del estudio de 2 conejos, que hayan presentado el resultado más favorable.

Se realizarán los siguientes estudios previos a la inyección de las sustancias:

- ✓ Fotografía de fondo de ojo
- ✓ Ultrasonografía (modo B).
- ✓ Electroretinograma

DIA 1:

Se aplicará hialuronidasa intravitrea exclusivamente en el ojo derecho del conejo.

DIA 15:

Se aplicará la sustancia ACS- 300 a diferentes concentraciones (25,50,75 y 100%) en el ojo derecho de los conejos.

Se harán revisiones clínicas de fondo de ojo a las 24, 36, 48, 72 hrs y 1,2,3 y 4 semanas.

Se repetirán los estudios de ingreso al observarse clínicamente desprendimiento de retina y al observarse clínicamente reaplicación

RESULTADOS

En la revisión prequirúrgica las características de los 10 conejos estudiados fueron normales.

Posterior a la maniobra experimental.

- 1.- Sin DR
- 2.- DR en 1 cuadrante
- 3 - DR en 2 cuadrantes
- 4 - DR en 3 cuadrantes
- 5 - DR total

ESTADÍSTICA
DR = 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

Evaluación clínica del desprendimiento de retina														
	24 hrs		48 hrs		1 sem		2 sem		3 sem		4 sem		5 sem	
	C1	C2												
ACS - 300														
100%	5	5	5	5	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1
75%	5	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1
50%	2	3	2	2	2	3	1	1	1	1	1	1	1	1
25%	3	1	2	1	3	1	2	1	2	1	2	1	2	1
SSB	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
P*	0.06		0.06		0.03		0.33		0.45		0.45		0.45	

Hrs = horas, sem = semanas, C1 = Conejo 1, C2 = Conejo 2, SSB = Solución salina balanceada

*Prueba de Wilcoxon para muestras independientes, analizando las observaciones con ACS - 300 a diferentes concentraciones contra las observadas con SSB.

De la tabla anterior uno destaca que los conejos del grupo ACS - 300 presentaron consistentemente valores más altos correspondientes a un mayor desprendimiento de retina valorado clínicamente. Los valores de p obtenidos de la comparación entre el grupo control y el de estudio (SSB y ACS - 300 respectivamente) por la prueba no paramétrica revelan una diferencia estadísticamente marginal; sin embargo en este caso se explica por el tamaño de la muestra y, que a las 24 y 48 hrs. hubo un caso en el que no se logró el desprendimiento de retina en el grupo de estudio.

Se harán revisiones clínicas de fondo de ojo a las 24, 36, 48, 72 hrs y 1,2,3 y 4 semanas.

Se repetirán los estudios de ingreso al observarse clínicamente desprendimiento de retina y al observarse clínicamente reaplicación

RESULTADOS

En la revisión prequirúrgica las características de los 10 conejos estudiados fueron normales.

Posterior a la maniobra experimental.

- 1.- Sin DR
- 2.- DR en 1 cuadrante
- 3 - DR en 2 cuadrantes
- 4 - DR en 3 cuadrantes
- 5 - DR total

ESTADÍSTICA
DR = 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

Evaluación clínica del desprendimiento de retina														
	24 hrs		48 hrs		1 sem		2 sem		3 sem		4 sem		5 sem	
	C1	C2												
ACS – 300														
100%	5	5	5	5	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1
75%	5	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1
50%	2	3	2	2	2	3	1	1	1	1	1	1	1	1
25%	3	1	2	1	3	1	2	1	2	1	2	1	2	1
SSB	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
P*	0.06		0.06		0.03		0.33		0.45		0.45		0.45	

Hrs = horas, sem = semanas, C1 = Conejo 1, C2 = Conejo 2, SSB = Solución salina balanceada

*Prueba de Wilcoxon para muestras independientes, analizando las observaciones con ACS – 300 a diferentes concentraciones contra las observadas con SSB.

De la tabla anterior uno destaca que los conejos del grupo ACS – 300 presentaron consistentemente valores más altos correspondientes a un mayor desprendimiento de retina valorado clínicamente. Los valores de p obtenidos de la comparación entre el grupo control y el de estudio (SSB y ACS – 300 respectivamente) por la prueba no paramétrica revelan una diferencia estadísticamente marginal; sin embargo en este caso se explica por el tamaño de la muestra y, que a las 24 y 48 hrs. hubo un caso en el que no se logró el desprendimiento de retina en el grupo de estudio.

Evaluación de la retina por ultrasonido posterior a una semana		
ACS – 300		
100 %	Desprendimiento parcial	(2)
75 %	Desprendimiento total	(2)
50 %	Desprendimiento parcial	(2)
25 %	Desprendimiento parcial	(1)
SSB	Retina Normal	(2)

() Número de conejos

De la tabla anterior podemos analizar que el 87.5 % de las retinas que recibieron la inyección intravítrea con ACS – 300 presentaron un desprendimiento de retina detectado por ultrasonido ya sea en forma localizada o total, como en el caso del grupo de conejos que recibieron la inyección de ACS – 300 al 75 %; de lo cual hasta el momento y, debido a que se trata de una sustancia experimental, no tenemos una explicación de porque, este grupo en especial presentó un desprendimiento total. Y por otro lado podemos ver que el grupo control que recibió la segunda inyección intravítrea a base de solución salina balanceada, no presento ninguna cambio en la retina.

Evaluación con ERG posterior a tres semanas		
ACS – 300		
100 %		Respuesta disminuida (2)
75 %		Respuesta disminuida (2)
50 %	Respuesta normal (1)	Respuesta disminuida (1)
25 %	Respuesta normal (1)	Respuesta disminuida (1)
SSB	Respuesta normal (2)	

De la tabla anterior podemos analizar que el 75% de los conejos presentaron un ERG disminuido a las tres semanas posteriores a la inyección de ACS – 300 y, si tenemos en cuenta que solo 1 de los conejos continuaba con un desprendimiento en 1 cuadrante, de acuerdo a la primera tabla y, comparado con los ERG iniciales, los cuales obviamente eran normales, podemos decir que, la inyección de esta sustancia es segura en cuanto a que preserva la función de la retina.

Por otro lado 1 de los conejos que recibió la inyección de ACS – 300 al 50% fue el único que presentó un desprendimiento parcial y que mostró un ERG a las tres semanas posteriores a la inyección de la sustancia normal y, podemos ver que el conejo que recibió la inyección al 25% que fue el único conejo que recibió la sustancia en estudio y que no presentó desprendimiento de retina en ningún momento del estudio, también mostró un ERG normal por razones obvias.

Daño a fotorreceptores por microscopia electrónica a las 5 semanas	
ACS – 300	
100 %	Ausente (2)
75 %	Presente (2)
50 %	Ausente (2)
25 %	Ausente (2)
SSB	Ausente (2)

De la tabla anterior podemos analizar lo siguiente; si tenemos en cuenta que uno de los conejos del grupo de 25% no presentó desprendimiento de retina el 62.5% restante no mostró daño por microscopia electrónica, sin embargo es interesante ver que el grupo que recibió la inyección al 75% que fue el grupo que presentó un desprendimiento total de retina presentó daño por microscopia electrónica, sin embargo no sabemos la magnitud del mismo, ni que extensión tenía.

CONCLUSIONES

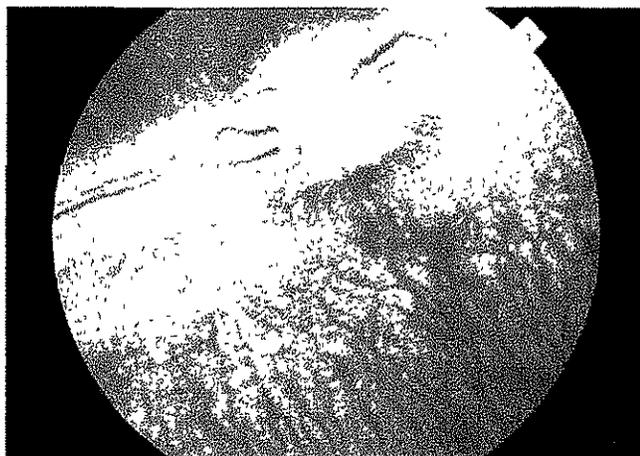
Analizando lo anterior, y teniendo en cuenta que se trata de una sustancia que por ser experimental se desconocen muchos datos, podemos decir que una inyección intravítrea de hialuronidasa (.30 ml) y dos semanas después una segunda inyección intravítrea de ACS -- 300 (.50 ml), es un método no mecánico, para crear un desprendimiento de retina en conejos y que puede ser efectivo para realizar traslocación macular, evitando gran parte de las complicaciones que presenta esta técnica quirúrgica en la actualidad.

Sin embargo se requieren estudios posteriores en otras especies y a largo plazo, para poder determinar la seguridad y eficacia de ACS – 300 para generar desprendimiento de retina planedo.

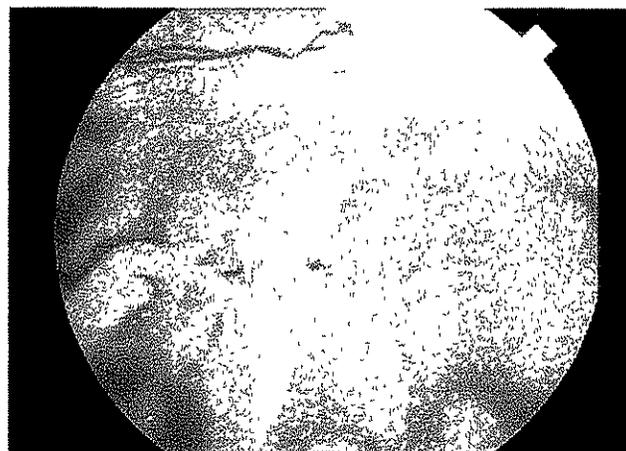
ESQUEMAS

Fotos que esquematizan el desprendimiento de retina obtenido posterior a la inyección de ACS – 300, y demuestran que clínicamente la retina a las dos semanas esta intacta

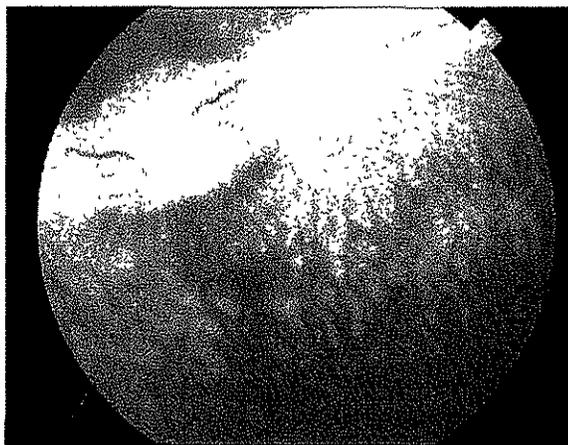
FOTO PREQUIRÚRGICA



24 HRS



2 SEMANAS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

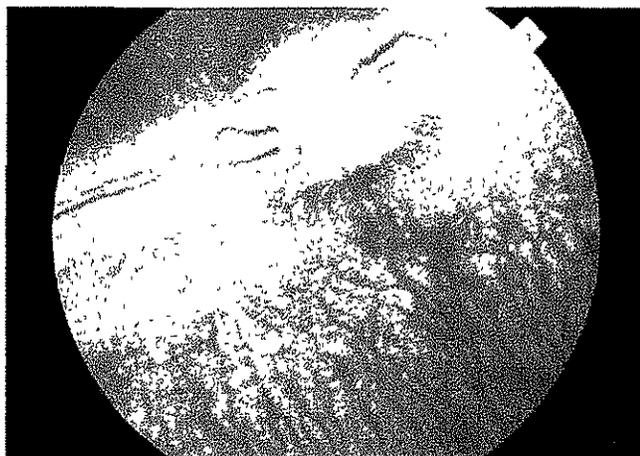
Analizando lo anterior, y teniendo en cuenta que se trata de una sustancia que por ser experimental se desconocen muchos datos, podemos decir que una inyección intravítrea de hialuronidasa (.30 ml) y dos semanas después una segunda inyección intravítrea de ACS -- 300 (.50 ml), es un método no mecánico, para crear un desprendimiento de retina en conejos y que puede ser efectivo para realizar traslocación macular, evitando gran parte de las complicaciones que presenta esta técnica quirúrgica en la actualidad.

Sin embargo se requieren estudios posteriores en otras especies y a largo plazo, para poder determinar la seguridad y eficacia de ACS - 300 para generar desprendimiento de retina planedo.

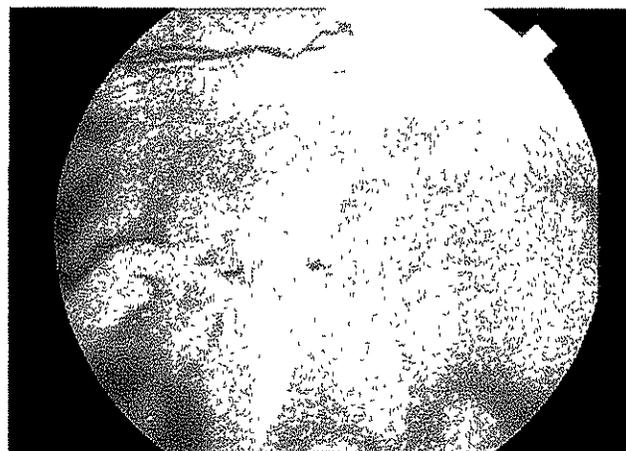
ESQUEMAS

Fotos que esquematizan el desprendimiento de retina obtenido posterior a la inyección de ACS - 300, y demuestran que clínicamente la retina a las dos semanas esta intacta

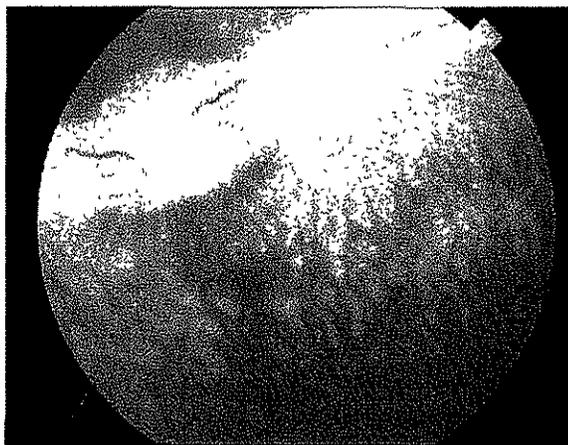
FOTO PREQUIRÚRGICA



24 HRS



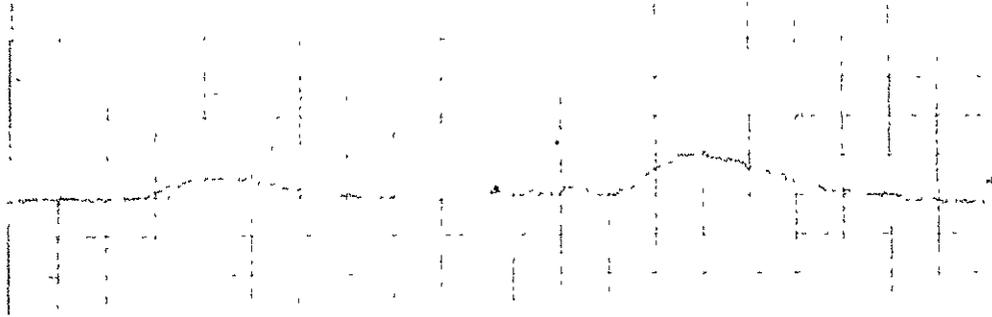
2 SEMANAS



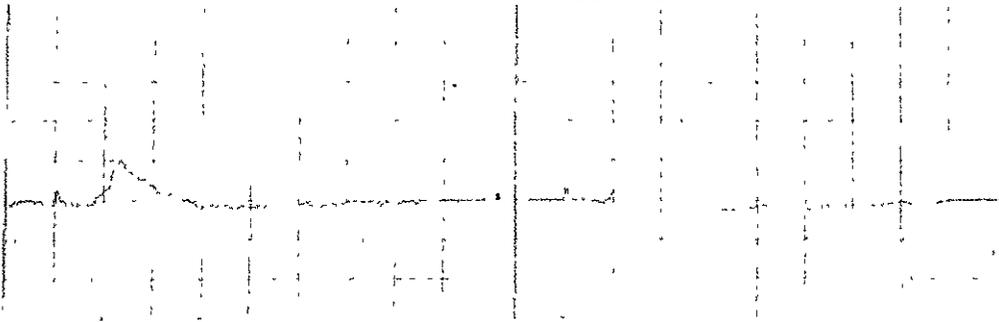
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ELECTRORETINOGRAMAS PREQUIRÚRGICOS

ERG: ROD RESPONSE,

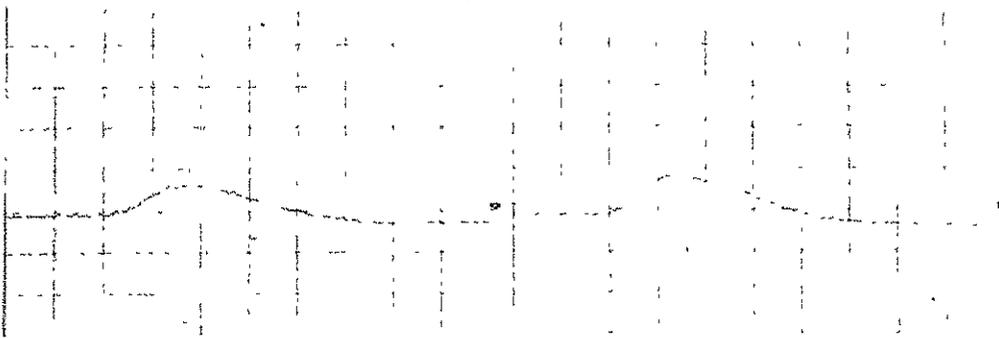


ERG: CONE RESPONSE

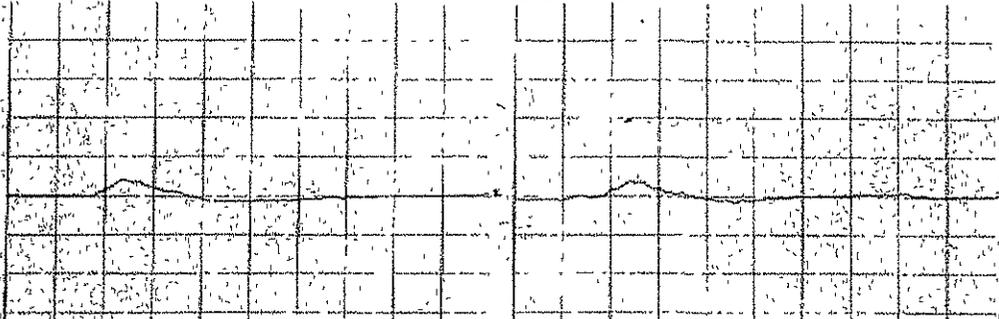


ELECTRORETINOGRAMAS FINALES

ERG: ROD RESPONSE,



ERG: CONE RESPONSE

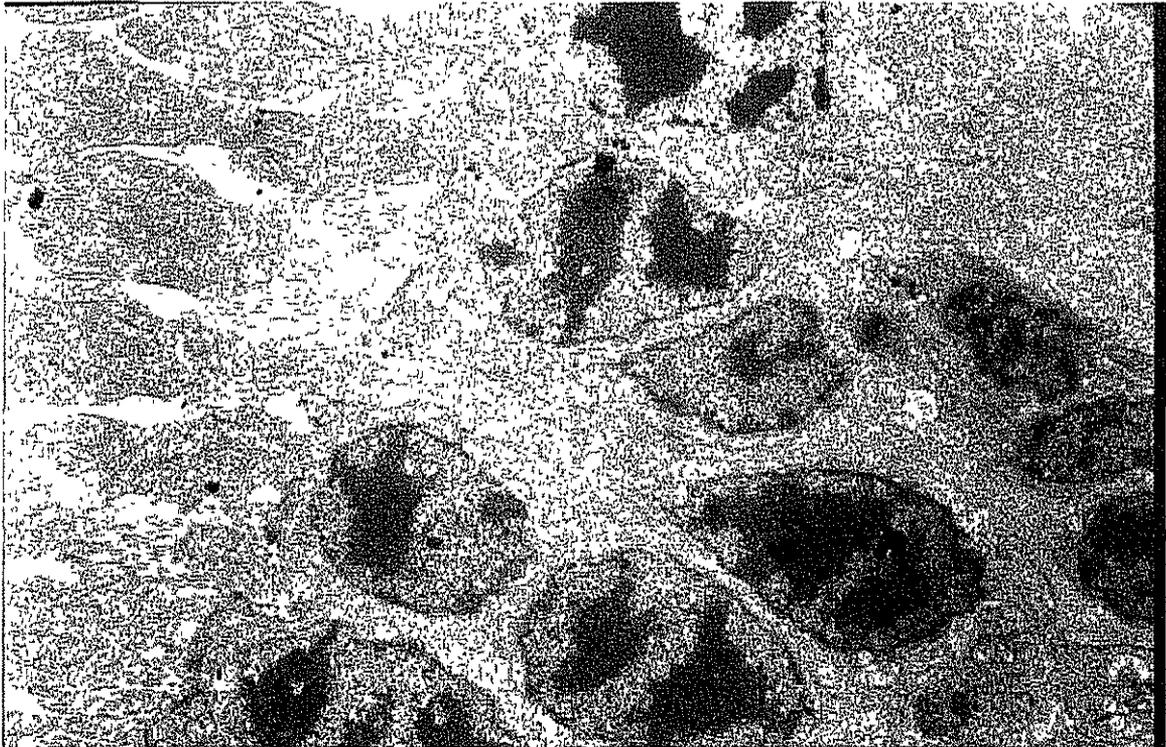


Electroretinogramas que demuestran actividad eléctrica posterior al desprendimiento de retina inducido por la inyección de ACS - 300

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Fotografía de microscopia electrónica que demuestra la integridad de los fotorreceptores



Fotografía de microscopia electrónica que demuestra que los enlaces de los fotorreceptores con el epitelio pigmentario de retina se encuentran sin alteraciones

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Atmaca LS, Ozmert E, Idil A. Natural progresión of age – related macular degeneration. *Ann Ophtalmol* 1993 Nov;25(11):412-7.
- 2.- Bird A. Age – related macular disease. *Br J. Ophtalmol* 1996 Jan; 80(1):2-3.
- 3.- Klaver CC, Assink JJ, et al. Smoking is also associated with age – related macular degeneration in persons aged 85 years and older: The Rotterdam Study. *Arch Ophtalmol* 1997 Jul; 115(7): 945-52
- 4.- Hugo Quiroz-Mercado. *Retina. Diagnostico y tratamiento.* Mc Graw-Hill, Interamericana 1996.
- 5.- de Juan E Jr., Lowenstein A, Bressler NM, Alexander J. Traslocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization II: a Preliminary report in humans. *Am J Ophtalmol* 1998 May; 125(5):635-46.
- 6.- Machelmer R,Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: I. Experimental studies in the rabbit eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol.* 1993;231: 629-634.
- 7.-Akduman L, Karavellas MP, Mac Donald JC, et al.Macular traslocation with retinotomy and retinal rotation for exudative age – related macular degeneration *Retina* 1999;19(5):418-23.
- 8.-Cassidy L, Barry P, Shaw C, et al. Platelet derived growth factor levels in vitreous of patients with vitreoretinal disorders. *Br. J. Ophtalmol* 1998, Feb;82(2):181-5.
- 9.-Lashkari K, Rahimi N, Kazlauskas A. Induction of arachidonic and metabolite release by human fibroblast in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophtalmol Vis Sci.* 1999 Jan; 341(1): 111-7
- 10.- Seaber JH, Machelmer R. Adaptation to monocular torsion after macular traslocation. *Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol* 1997 ;235. 76 – 81.