



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA**  
**DE LA LUZ I.A.P**  
**DEPARTAMENTO DE RETINA Y VITREO**

**USO DE LA ERITROPOYETINA COMO**  
**NEUROPROTECTOR EN PACIENTES CON**  
**DESPRENDIMIENTO DE RETINA**  
**REGMATOGENO**

**TESIS DE POSGRADO**  
**PARA OBTENER TITULO DE**  
**CIRUJANO OFTALMOLOGO**

**PRESENTA**

**DR. JOSE MANUEL ARAQUISTAIN HERNANDEZ**

**ASESOR DE TESIS: DRA. ADRIANA SAUCEDO CASTILLO**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

---

**DRA. ADRIANA SAUCEDO CASTILLO**

**MEDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE RETINA Y VITREO**

**ASESOR**

---

**DR. ALEJANDRO BABAYAN SOSA**

**JEFE DE ENSEÑANZA**

---

**DR. JAIME LOZANO ALCAZAR**

**DECANO ANTE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

## **AGRADECIMIENTOS**

Mientras tenga un “por que” siempre encontrare el “como”

Friederich Nietzsche

A mi esposa, Ana Luisa, que es mi mejor amiga, mi mayor “por que” de hacer las cosas, la mujer más inteligente, cariñosa, alegre, comprensiva y fuerte, con la que yo pude haber soñado.

A mi madre, que es la persona que me formo como hombre y más me ha enseñado del cariño.

A mi papá, a quien admiro como a ninguna otra persona y que su ejemplo me ha ayudado a cumplir todo lo que me propongo.

A mis suegros que me han hecho parte de su familia.

A mis amigos, que me han hecho sentir como un hermano.

A la Dra. Adriana Saucedo Castillo por su genuino interés y empeño en ayudarme a lograr mis metas dentro del hospital.

A los residentes y adscritos del departamento de Retina por el apoyo a realizar mi protocolo y a la Dra. Nubia Ortiz, por ayudarme con las dosis del medicamento.

## ÍNDICE

1.- Resumen	Página 6
2.- Introducción	Página 7
3.- Marco Teórico	Página 8
4.- Objetivo	Página 21
5.- Hipótesis	Página 22
6.- Justificación	Página 23
7- Material y Métodos	Página 24
8.- Resultados	Página 28
9.- Discusión	Página 39
10.- Conclusión	Página 41
11.- Bibliografía	Página 42

## 1.- Resumen

**Objetivo:** Evaluar el efecto neuroprotector de la eritropoyetina intravítrea en pacientes postoperados de desprendimiento de retina regmatógeno, mediante agudeza visual y electroretinograma, evaluar de igual manera la seguridad del medicamento.

**Material y métodos:** Se incluyeron pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno con involucro del área macular, dividiéndose en dos grupos. El Grupo 1, fueron tratados mediante manejo convencional, además de la aplicación de eritropoyetina intravítrea a dosis de 5U/50 microlitros, mientras que el grupo 2, fue tratado únicamente con tratamiento convencional. A ambos grupos se les realizó agudeza visual preoperatoria, en la 1er mes del postoperatorio y al 3er mes, además de electroretinograma preoperatorio y al 3er mes postquirúrgico.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 16 pacientes, que se dividieron en dos grupos. En el grupo 1 se incluyeron a 8 pacientes, con un desprendimiento de retina regmatógeno de 13.6 días de evolución, presentando una mejoría en la agudeza visual de 2.5 líneas en promedio, mientras que en el grupo 2, se encontró a 8 pacientes con un tiempo de evolución de su padecimiento de 14.8 días, y presentaron una mejoría de la agudeza visual de 1.6 líneas, ambos grupos presentaron mejoría en el electroretinograma posterior a la cirugía, siendo mayor en los pacientes tratados con eritropoyetina.

**Conclusión:** Los pacientes de ambos grupos mostraron una mejoría tanto en la agudeza visual, como en el electroretinograma, siendo mayor en el grupo de la eritropoyetina, por lo que puede ser un factor neuroprotector además de que el medicamento no ha demostrado toxicidad por lo que parece ser seguro.

## 2.- Introducción

El desprendimiento de retina consiste en la separación de la retina neurosensorial del epitelio pigmentado de la retina. Es un evento que provoca una baja visual importante, sobre todo al existir involucro del área macular.

Existen diversas técnicas quirúrgicas para el desprendimiento de retina regmatógeno, como el uso de vitrectomía o cerclaje, sin embargo en el pronóstico visual final se ven involucrados distintos factores como la localización del desprendimiento de retina, el involucro del área macular, el tiempo de evolución, la edad y la patología asociada del paciente así como la técnica quirúrgica.

La eritropoyetina es un medicamento que ha sido usado tradicionalmente para la anemia asociada a insuficiencia renal crónica, sin embargo en estudios experimentales ha demostrado poseer efectos neuroprotectores, por lo que se ha postulado su uso, para patología neuronal y cardíaca, además de patologías oculares como la retinopatía diabética, el glaucoma, la degeneración macular relacionada a la edad, y el desprendimiento de retina regmatógeno.

En estudios realizados en ratas, en los que se producía un desprendimiento de retina regmatógeno artificial, se analizaron las sustancias que se incrementaban en el humor vítreo, y encontraron que la eritropoyetina se elevaba dentro de las primeras 48 horas, descendiendo después considerablemente sus niveles, por lo que los autores postularon la hipótesis de que la hormona presentaba un efecto de neuroprotección ante el evento.

La eritropoyetina ha sido usada previamente en humanos, mostrando que es un medicamento seguro para uso intravítreo, por lo que se cree que la eritropoyetina intravítrea como tratamiento coadyuvante en el desprendimiento de retina regmatógeno mejoraría el pronóstico visual final de los pacientes.

### 3.- Marco teórico

#### Desprendimiento de Retina

El desprendimiento de retina se define como la separación de la retina neurosensorial, del epitelio pigmentado de la retina. Su incidencia es de aproximadamente 1 de cada 10,000 habitantes, mientras que la prevalencia de desgarros retinianos en la población general, va del 5 a 10%.(1)

Las roturas retinianas responsables de los desprendimientos de retina, son causadas por una interacción entre la tracción vitreoretiniana dinámica y una degeneración predisponente en la retina periférica.

La sinéresis es una licuefacción del gel vítreo. Algunos ojos con sinéresis desarrollan un agujero en la corteza vítrea posterior adelgazada que se superpone a la fóvea. El líquido de la sinéresis del interior del centro de la cavidad vítrea pasa a través de este defecto hacia el espacio retrohialoideo de nueva formación. Este proceso hidrodiseca la superficie vítrea posterior de la membrana limitante interna de la retina sensorial hasta el borde posterior de la base vítrea (Figura 1). El gel vítreo sólido restante se colapsa inferiormente, y el espacio retrohialoideo está completamente ocupado por líquido de la sinéresis. Este proceso se denomina desprendimiento de vítreo posterior agudo, y aumenta su incidencia con la edad y con la miopía. (1)

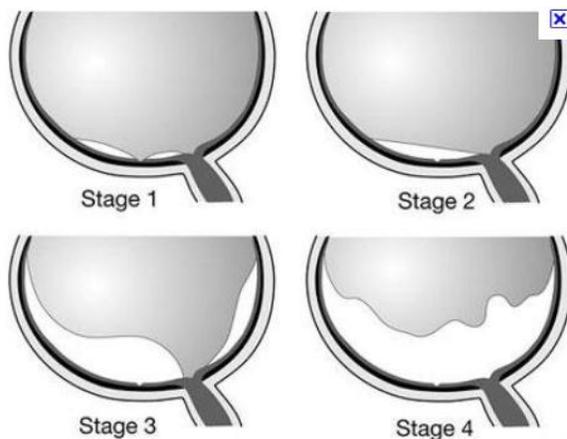


Figura 1, Etapas del desprendimiento de vítreo

Las complicaciones del desprendimiento de vítreo posterior agudo dependen de la fuerza y la extensión de las adherencias vitreoretinianas previas. En la mayor parte de los ojos no se producen complicaciones por que las uniones vitreoretinianas son débiles.

En cuanto a las lesiones predisponentes el 10% de los ojos se producen desgarros retinianos como resultado de la transmisión de la tracción a los lugares donde existen adherencias vitreoretinianas fuertes. Los desgarros asociados con desprendimiento de vítreo posterior agudo, son habitualmente sintomáticos y a menudo se pueden asociar con hemorragia vítrea como resultado de la rotura de un vaso sanguíneo retiniano periférico. (1)

Alrededor del 60% de todas las roturas se produce en áreas de la retina periféricas, se asocian con lesiones en las que existe descomposición espontánea del tejido retiniano, así como tejido patológicamente adelgazado y que pueden predisponer a la formación de desgarros.

La degeneración reticular en lattice, ocurre en alrededor del 8% de la población general, y se encuentra hasta en un 40% de los ojos con desprendimiento de retina regmatógeno. (Figura 2)

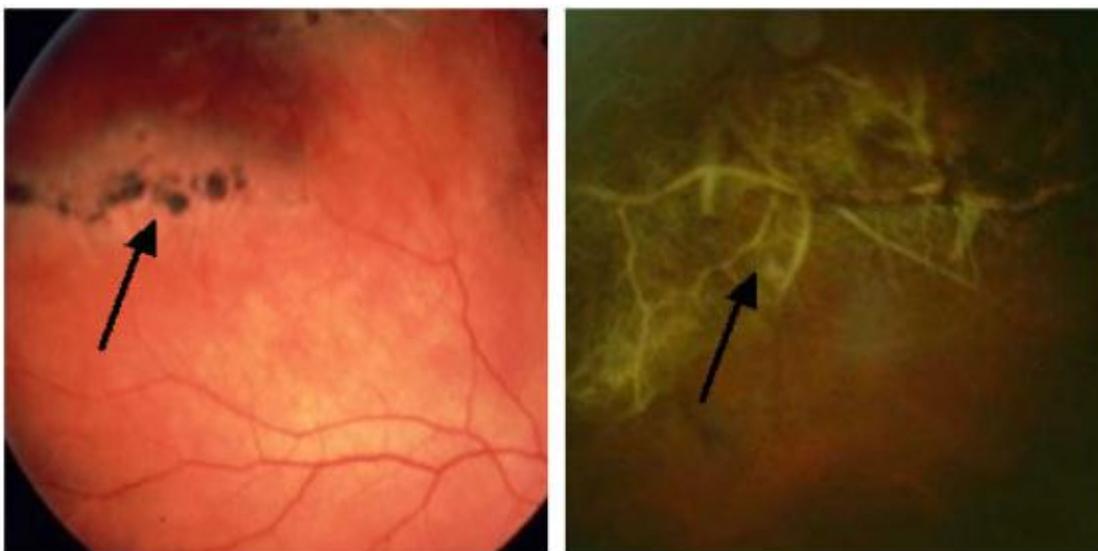


Figura 2. Lesión predisponente en lattice

La retinosquiasis degenerativa es una escisión de la retina sensorial en las capas internas y externas de la retina, que ocurre entre la capa plexiforme externa y la nuclear interna, la retinosquiasis se presenta en el 6% de los desprendimientos de Retina, aunque solo es responsable del 2.5% de ellos. (Figura 3)

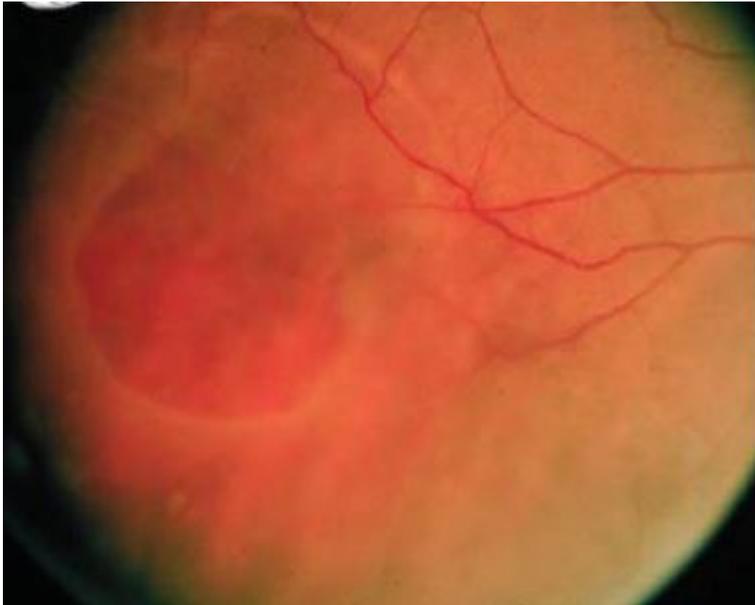


Figura 3. Retinosquiasis degenerativa.

El tuft quístico es una lesión vitreoretiniana oval o redonda, pequeña de color blanquecino cremosa, es una anomalía congénita de la retina periférica, que consiste en acumulación de tejido glial, que afecta a 5% de la población general, el 10% de los desprendimientos de retina regmatógenos son causados por desgarros asociados a tufts, sin embargo el riesgo de desprendimiento de retina regmatógeno asociado a un tuft es de 0.28%, por lo que su tratamiento profiláctico no está indicado. (1)

Los síntomas premonitorios clásicos descritos aproximadamente en el 60% de los pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno espontáneo son los destellos luminosos o fotopsias y las miodesopsias. Después de un tiempo variable, el paciente percibe un defecto relativo del campo visual periférico que puede progresar hasta afectar la visión central. (Figura 4)



Figura 4. Desprendimiento de retina regmatógeno.

La historia de la cirugía del desprendimiento de retina ha sido una de las más exitosas en la historia de la medicina. Las primeras descripciones del desprendimiento de retina, fueron hechas por Ware en 1805 quien intento tratar el desprendimiento al puncionar la esclera con un bisturí (Figura 5). (2)



Figura 5. James Ware.

En 1850 Helmholtz introdujo el oftalmoscopio, con lo que vinieron descripciones más certeras por parte de médicos como Von Graefe en 1854, quien fue además el primero en describir un desgarro retiniano. (Figura 6)(2)

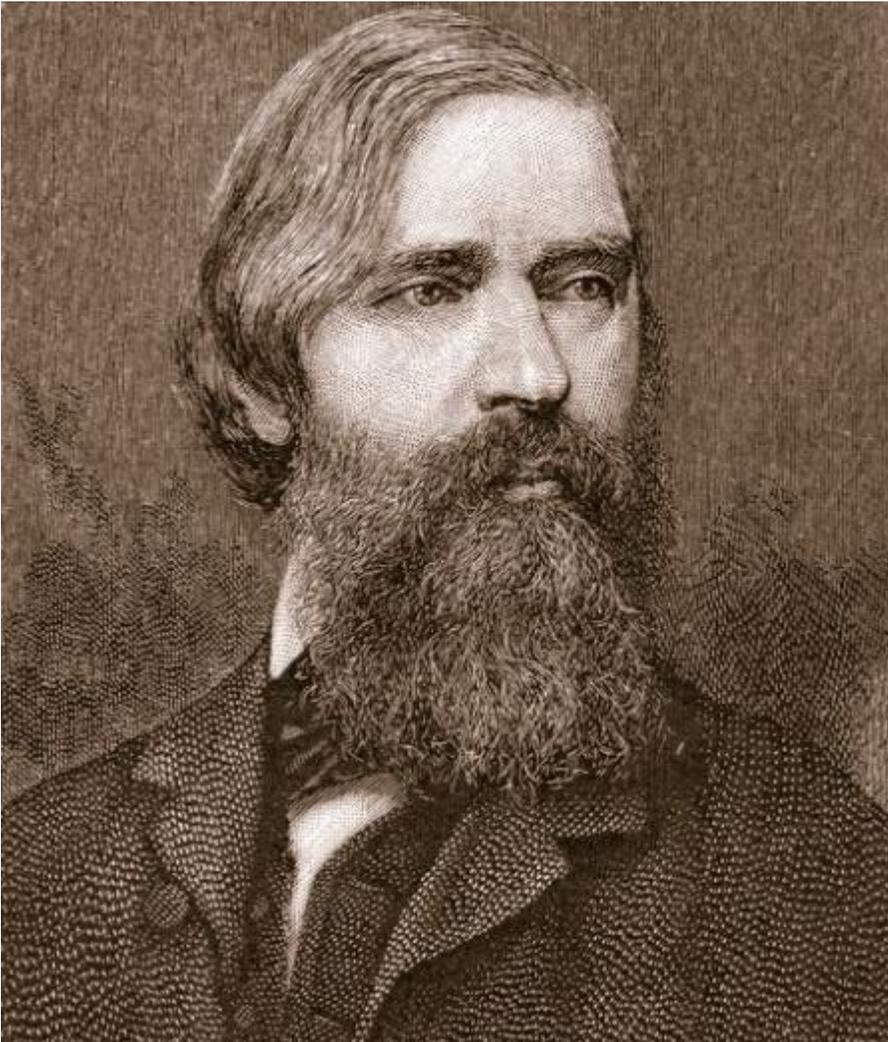


Figura 6. Albercht Von Graefe

El tratamiento de los desprendimientos de retina se pueden dividir en una era previa a la aparición de las contribuciones de Jules Gonin y en una época posterior a esta.

El mayor aporte de Jules Gonin fue demostrar que los desgarros retinianos son la principal causa de los desprendimientos de retina. (Figura 7)

En el año de 1920 reportó ante la Sociedad Francesa de Oftalmología que había tratado un desprendimiento de retina al aplicar cauterización de la esclera sobre los desgarros retinianos. Posteriormente en 1929, en el congreso internacional de oftalmología en Ámsterdam; Gonin continuó presentando sus trabajos, alcanzando un porcentaje de éxito de hasta un 50%.<sup>(2)</sup>



Figura 7. Jules Gonin

El primer cerclaje escleral fue llevado a cabo por Ernst Custodis en el año de 1949, mientras que Charles Schepens realiza por primera vez esta cirugía en Estados Unidos para el año de 1951, posteriormente varios médicos como Lincoff continuaron modificando la técnica al introducir las esponjas de silicón. (Figura 8)

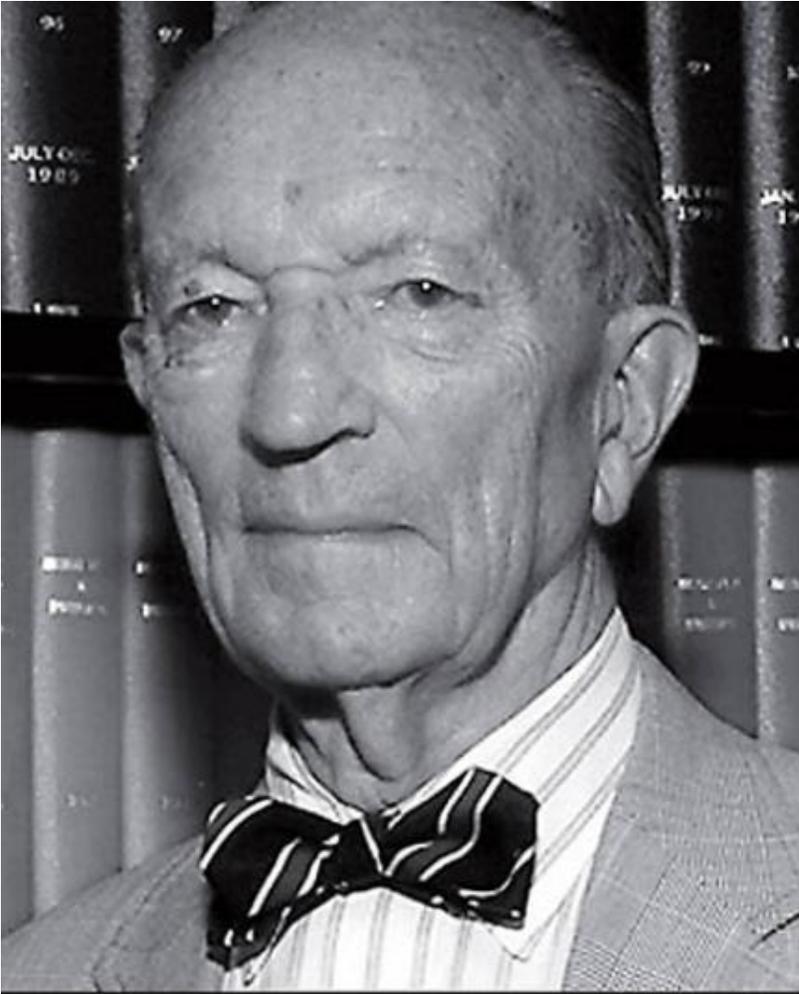


Figura 8. Charles Schepens

Kasner en 1962 fue el primero en probar que el ojo puede tolerar la remoción completa del vítreo, además de que realizó las primeras vitrectomías a cielo abierto.

Alrededor de 1970, Robert Machemer, comenzó a desarrollar instrumentos que pudieran entrar a través de la pars plana a la cavidad vítrea, estos instrumentos originales fueron llamados VISC (Vitreous Infusion Suction Cutter), con ellos Machemer realizó en Abril de 1970 la primera vitrectomía, y publicó esta técnica en el año de 1971. (Figura 9)



Figura 9. Robert Machemer.

Los primeros intentos por realizar un tamponade intraocular, fueron de Ohm al inyectar aire en el año de 1911, posteriormente Norton introdujo el hexafloruro de azufre (SF<sub>6</sub>). (2)

Cibis en 1962, fue el primero en reportar el uso de aceite de silicón para el tratamiento del desprendimiento de retina.

Gracias a todos estos avances, hoy en día el porcentaje de éxito de una cirugía de desprendimiento de retina, se acerca al 90%, además de que se ha logrado una disminución en la morbilidad de la cirugía.

En estudios previos se observó que algunos de los factores asociados con el pronóstico en desprendimiento de retina son la agudeza visual preoperatoria, desgarros retinianos que se encontraran por delante del ecuador, la ausencia de desgarros gigantes, que no existiera hipotonía (menos de 5 mm Hg), hipertensión ocular, los desprendimientos de menos de 1 semana de evolución, la edad menor de 60 años, mientras que otros factores como la afaquia, la hemorragia vítrea, y el glaucoma no intervinieron en el pronóstico. (3)

## **Eritropoyetina**

La historia de la investigación de la eritropoyetina está estrechamente ligada con el aumento de los conocimientos sobre el origen y la función de la Sangre.

Jean Baptiste Denis un médico de la corte de Luis XIV y el cirujano Paul Emmerez, fueron los primeros en efectuar con éxito la primera transfusión de sangre para tratar una anemia el 15 de Junio de 1667 en Paris. El estado del paciente mejoró mucho cuando le transfirieron sangre de un cordero. Fue hasta 1825 cuando el ginecólogo y obstetra ingles James Blundell llevó a cabo una transfusión homóloga afortunada, en un hombre que recibió sangre de su hermano. (4)

Como verdadero descubridor de la eritropoyetina suele considerarse a Allan Jacob Erslev quien publicó en 1953 los primeros artículos científicos en los que se probaba sin duda alguna la existencia de la eritropoyetina. Goldwasser pudo demostrar en 1957 que la eritropoyetina se forma en el riñón, y en 1977 la aislaron por primera vez de la orina humana. (4)

En el año de 1983 Fu-Kuen-Lin identificó el gen de la eritropoyetina humana, y en 1984, Sylvia Lee-Huang, de la Universidad Medica de Nueva York, informó por primera vez la clonación y expresión de la eritropoyetina humana recombinante en la bacteria Escherichia Coli.

La eritropoyetina humana (EPO) es una hormona glucoprotéica que participa en la regulación de la eritropoyesis. La eritropoyetina se une de forma específica con el receptor de la EPO presente en las células progenitoras eritroides de la médula ósea induciendo la producción de eritrocitos. Su producción y regulación ocurre principalmente a nivel renal, en respuesta a la hipoxia tisular. (5)

Otros de los efectos de la eritropoyetina es su capacidad antiapoptótica, antioxidante, y antiinflamatoria, que proveen protección contra la hipoxia, mientras que su capacidad angiogénica, disminuye de manera indirecta las necesidades de oxígeno de los tejidos isquémicos. La eritropoyetina ha demostrado también estabilizar la actina y la tubulina

componentes del citoesqueleto.

La eritropoyetina se une a un receptor de Superficie el EPOr, una citocina expresada en las células progenitoras eritroides, este mismo receptor de eritropoyetina se ha encontrado que se expresa en otros tejidos como el corazón, cerebro y el ojo.

Diversos estudios han demostrado que tanto la eritropoyetina como su receptor son cruciales en el desarrollo embriológico, Arcasoy en el 2008 (6), demostró que la disrupción de estos marcadores en ratones, conducía muerte intrauterina. Además se han realizado hipótesis que de acuerdo a su potencial angiogénico la eritropoyetina puede promover crecimiento tumoral.

En los años 80, fueron desarrolladas dos formas de eritropoyetina recombinante humana, las formas alfa y beta, indicadas, inicialmente en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal, actualmente existen otros medicamentos como la Darbapoyetina Alfa y el activador Continuo del Receptor de la Eritropoyetina (CERA).(5)

En los últimos años, el uso de la EPO se ha extendido a anemias asociadas a patologías no renales como la anemia asociada a cáncer, pacientes con VIH en tratamiento con Zidovudina y niveles de EPO endógena menores de 500 U/ml, pacientes prequirúrgicos, donantes autólogos de sangre y trasplante de medula alogénico. (7)

El análogo de la eritropoyetina que presenta un futuro más prometedor, es la eritropoyetina carbamilada (CEPO), el cual no se une en forma clásica al receptor de la eritropoyetina, sino que se une a otros tejidos que expresan receptores alternos, como resultado de esto, CEPO no estimula la eritropoyesis, mientras que si confiere un efecto neuroprotector contra los eventos vasculares cerebrales, compresión medular, neuropatía diabética y modelos experimentales de encefalomiелitis de acuerdo a Leist y Cols. (8) Además de acuerdo a Ramírez y Cols,(9) CEPO no estimula la angiogénesis, lo que es una consideración importante en patologías como la retinopatía diabética.

Debido a su potencial efecto neuroprotector actualmente son llevados a cabo muchos protocolos, estudiando los efectos de la eritropoyetina para afecciones neurológicas, como el evento vascular cerebral, trauma craneoencefálico, ataxia de Friederich, leucomalacia

periventricular y la esquizofrenia.

El receptor de la eritropoyetina se ha observado en distintos tejidos cardiacos, y existen reportes, que ofrece cardioprotección además de que promueve la formación de nuevos vasos, ante la isquemia.

#### *Usos oculares de la eritropoyetina:*

La eritropoyetina ha sido objeto de investigación en diferentes patologías oculares.

En la retinopatía del prematuro, debido a que la eritropoyetina estimula la angiogénesis, se han postulado diversas teorías en que EPO podría contribuir a la patogenia de la enfermedad.

Se han llevado a cabo varios estudios para observar el papel de la eritropoyetina en la retinopatía diabética, (10) Inomata y cols. reportaron en el 2004, que los niveles de EPO se encuentran aumentados en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética comparado con pacientes sin esta patología, dicho aumento parece establecerse en las etapas iniciales de la retinopatía diabética. Zhu y cols. (11) descubrieron que la eritropoyetina en etapas iniciales presenta un efecto protector en la retina y células gliales, en modelos experimentales de ratas.

En un estudio conducido por Friedman y cols. en el año 2003(12), en el cual 5 pacientes con insuficiencia renal crónica y edema macular clínicamente significativo, recibieron tratamiento con eritropoyetina sistémica, para el tratamiento de la anemia, y al cabo de un año, tres de ellos presentaron una mejoría en la agudeza visual.

Estudios realizados por diversos autores como Watanabe, Takanagi y Song (13) muestran que la eritropoyetina no posee un efecto angiogénico en la retina, al observar modelos animales en conejos.

Se han conducido muchos estudios acerca de los potenciales beneficios de la eritropoyetina en el glaucoma. La eritropoyetina ha mostrado reducir la apoptosis en las células ganglionares después de la hipertensión ocular y transección del nervio óptico, en modelos experimentales. Se ha demostrado también que después de inducir hipertensión ocular por

un periodo de dos semanas, observaron un incremento significativo de la eritropoyetina y su receptor en la retina de la rata. Estos hallazgos realizados por Fu y cols. (14) sugieren que EPO/EPOr, pueden verse involucrados en la recuperación ante una lesión retiniana. En diversos estudios la eritropoyetina se ha administrado por vía intravítrea o intraperitoneal, pero la forma más común y segura parece ser la inyección retrobulbar, por lo que se postula para un probable método para tratar la neuritis óptica.

Otro punto de vista es el de Yamasaki y cols. (15) quienes postularon que la eritropoyetina podría inhibir la apoptosis a nivel del nervio óptico, inducida por la toxicidad del glutamato.

Otras patologías en las que se ha propuesto el uso del medicamento son la retinitis pigmentosa y la degeneración macular relacionada con la edad, en ambas patologías ocurre una apoptosis de los fotorreceptores, las especies reactivas de oxígeno se cree que son los causantes del daño oxidativo. Wang (16) y cols. encontraron en el 2009, que la eritropoyetina puede disminuir o prevenir la muerte celular en el EPR. Observaron respuestas positivas al aplicar 1 UI/ml de EPO además de tratamiento antioxidante, lo que llevó a una disminución de los niveles de TNF alfa e IL-1

Grimm y cols. (17) encontraron que ante una exposición a cantidades dañinas de luz, la aplicación del receptor de eritropoyetina sistémica protege contra la degeneración retiniana en ratas.

En cuanto a la degeneración macular relacionada con la edad algunas de las terapias sugeridas como los antioxidantes, controlar la inflamación local, disminuir la formación de lipofuscina y de drusas, la habilidad de la Eritropoyetina de proteger a los fotorreceptores, sin embargo su potencial efecto angiogénico debe ser tomado en cuenta en casos de degeneración macular exudativa.

En cuanto al desprendimiento de retina, la pérdida de visión es ocasionada por la muerte de los fotorreceptores al separarse la retina neurosensorial del epitelio pigmentado de la retina, en un estudio experimental con ratas, Xie y cols. (18) produjeron un desprendimiento de retina artificial al inyectar una solución de 1.4% de hialuronato de sodio, observando un

aumento de los niveles de EPO y EPOr, que alcanzaban un pico máximo a las 48 horas, disminuyendo después de este tiempo, por lo que realizaron la hipótesis de que los niveles de eritropoyetina y su receptor cumplían una función protectora, y que cuando estos disminuían el pronóstico empeoraba.

Los primeros reportes de estudios usando la eritropoyetina intravítrea como tratamiento alternativo en humanos, fueron realizados por Li y cols., (19) quienes estudiaron 5 pacientes con edema macular diabético Crónico y refractario al tratamiento, a los cuales se les aplicó inyecciones de eritropoyetina recombinante humana alfa intravítreas, a dosis de 5U/50 microlitros, que fue inyectada cada 6 semanas en tres dosis. La agudeza visual en 3 de estos pacientes mejoro más de 3 líneas, mientras que los otros dos pacientes solo mejoraron una línea, además de que mostraron una mejoría anatómica en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).

En un estudio realizado en conejos, se probó la farmacocinética y toxicidad de la eritropoyetina intravítrea, se dividieron los conejos en cuatro grupos a diferentes dosis de 10U a las 1000 U, se analizó la vida media en estos ojos, que fue en promedio de 2.8 días, y se concluyó en estudios histológicos que era bien tolerado, y no presentaba toxicidad. (20)

#### **4.- Objetivo**

Evaluar el efecto neuroprotector de la eritropoyetina mediante toma de agudeza visual y electroretinograma

Evaluar la seguridad de la eritropoyetina intravítrea en pacientes operados de desprendimiento de retina regmatógeno.

## **5.- Hipótesis**

En base a los experimentos realizados in vitro, la eritropoyetina, podría actuar como un fármaco neuroprotector, en pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno, por lo que podría encontrarse una mejoría de la agudeza visual y del electrorretinograma al usarse como tratamiento coadyuvante en el tratamiento quirúrgico del desprendimiento de retina regmatógeno con involucro del área macular.

## **6.- Justificación**

Se ha probado en modelos experimentales que los niveles de eritropoyetina aumentan durante las primeras 48 horas posteriores a un desprendimiento de retina, por lo que probablemente pueda actuar como neuroprotector ante factores como la apoptosis y la isquemia asociada.

Previamente la eritropoyetina ha sido usada en humanos por vía intravítrea, no habiéndose encontrado efectos adversos, o datos de toxicidad, por lo que parece ser seguro para su administración.

## **7.- Material y métodos**

### **Diseño de la investigación**

- Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo y descriptivo.

### **Población**

Los participantes fueron pacientes captados en el servicio de Retina y Vítreo de La Fundación Hospital Nuestra Señora de luz I.A.P. durante los meses de mayo a octubre del 2011.

*Los criterios de inclusión fueron:*

Pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno primaria, no complicado, con involucro del área macular, de menos de 30 días de evolución, sometidos a tratamiento quirúrgico con vitrectomía de cualquier calibre o cerclaje, en el Departamento de Retina y Vítreo de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, a los cuales se les informó de manera verbal, la aplicación del medicamento.

*Los criterios de exclusión fueron:*

Los pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno, sin involucro del área macular, de cualquier tiempo de evolución.

Pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno, con involucro del área macular, de más de 30 días de evolución, de su sintomatología.

Pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno, que al momento de la exploración presentaran vitreorretinopatía proliferativa.

Pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno, que presentaran otra patología ocular asociada.

Pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno, en ojo único.

Pacientes que no estuvieran de acuerdo, en que se les fuera aplicado el medicamento intravítreo.

*Los criterios de eliminación fueron:*

Pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno, que al momento de la cirugía, se haya utilizado aceite de silicón como tamponade.

Pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno, que no hayan completado el protocolo de seguimiento.

Pacientes con desprendimiento de retina.

## **Descripción de intervenciones**

### Protocolo de evaluación prequirúrgica

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa para ingresar al servicio de Retina y Vítreo, se les tomaba agudeza visual mejor corregida, con Cartilla del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), exploración bajo lámpara de hendidura y fondo de ojo, así como electroretinograma (Visión Monitor WIN8000D, Metrovisión) de ambos ojos.

### Protocolo para procedimiento quirúrgico

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de manera aleatoria:

Grupo I: Pacientes que fueron sometidos a tratamiento convencional, de desprendimiento de retina regmatógeno, y que al finalizar el procedimiento, les fue administrado de forma intravítrea, eritropoyetina a dosis de 5 U/50 microlitros.

Grupo 2: Pacientes que fueron sometidos a tratamiento convencional, de desprendimiento de retina regmatógeno (grupo Control)

### Protocolo de evaluación postquirúrgica

Se siguió el protocolo convencional de manejo postoperatorio del desprendimiento de retina, realizándose vitrectomía, cerclaje o vitrectomía con cerclaje a criterio del cirujano, revisándose en el paciente además agudeza visual mejor corregida con Cartillas del ETDRS, al mes y al 3er mes postoperatorio. Además de realizar un electroretinograma (Visión Monitor WIN8000D Metrovisión) al 3er mes postoperatorio, para ambos grupos.

## 8.- Resultados

Se incluyó un total de 33 pacientes, de los cuales se eliminaron 17, por falta de seguimiento, por usar aceite de silicón como tamponade, o presentar redespndimiento de retina tras la cirugía. (Tabla 1)

Tabla 1.- Criterios de eliminación.

Eliminación	Grupo 1	Grupo 2
Aceite de Silicón	4	6
Falta de seguimiento	1	3
Falta de Electrorretinograma	1	2
Redespndimiento de Retina	0	1

El resto de los 16 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos:

Grupo 1: 8 pacientes con tratamiento con Eritropoyetina a dosis de 5U/50 microlitros.

Dentro de los cuales, encontramos 3 hombres y 5 mujeres con un promedio de edad de 57.5 años, y un tiempo de evolución de 13 días. (Tabla 2)

Grupo 2: con 8 pacientes, con tratamiento convencional (Grupo control). En donde se observaron 4 hombres y 4 mujeres con un promedio de edad de 49.4 años y un tiempo de evolución de 14.6 días (tabla 2).

**Tabla 2.- Datos demográficos.**

	Grupo I	Grupo 2
Pacientes	8	8
Ojos	8	8
Hombres	3	4
Mujeres	5	4
Edad (años)	57.5 años	49.4 años
Tiempo de Evolución (días)	13 días	14.6 días

Dentro del grupo de Eritropoyetina 1 paciente fue operado de vitrectomía, 3 de cerclaje y 4 de vitrectomía mas cerclaje. (Tabla 3)

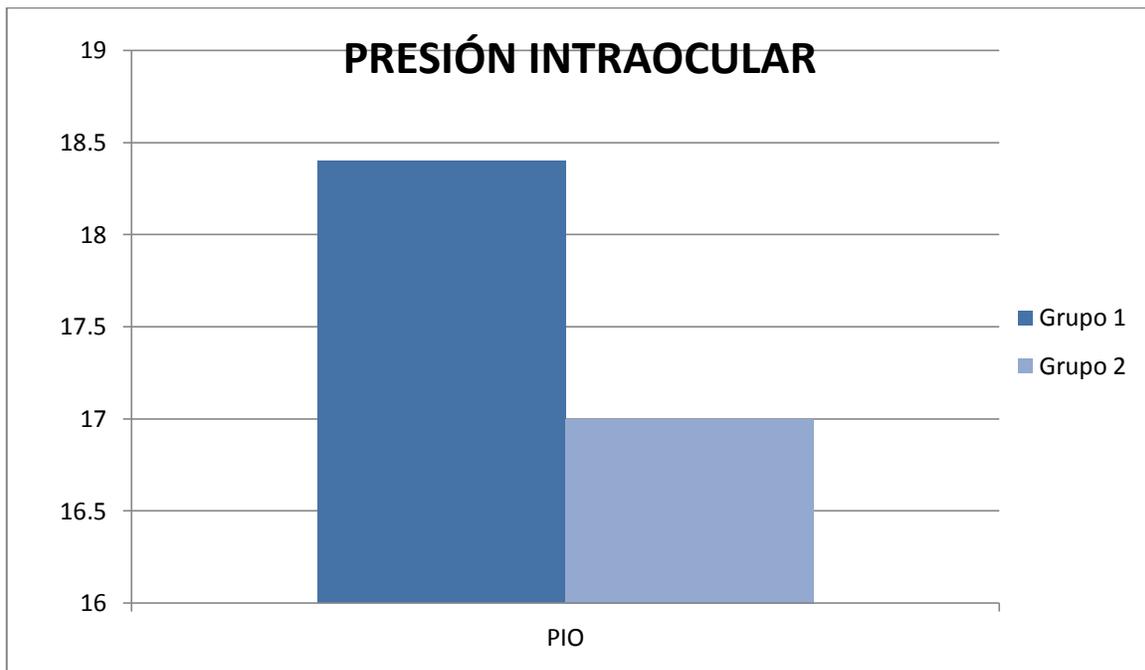
En el Grupo Control 3 pacientes fueron operados de vitrectomía, 3 de cerclaje y 2 de vitrectomía más cerclaje. (Tabla 3)

Tabla 3. Cirugías realizadas en pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno.

	Grupo 1	Grupo 2
Vitrectomía	1	3
Cerclaje	3	2
Vitrectomía mas cerclaje	4	3

Los pacientes fueron sometidos a toma de agudeza visual con cartilla del ETDRS preoperatorios, al mes y 3er mes después de la cirugía, se les realizó biomicroscopía, revisión de fondo de ojo previa dilatación pupilar, así como toma de presión intraocular prequirúrgica y en cada visita posterior al departamento, el promedio de presión intraocular para los pacientes del grupo de la eritropoyetina fue de 18.4 mm Hg contra 17 mm Hg en el grupo control. (Tabla 4)

Tabla 4.- Comparación del promedio de la presión intraocular postquirúrgica en ambos grupos.



En cuanto a los resultados del grupo de la eritropoyetina, se trata de ocho ojos de ocho pacientes, 5 ojos izquierdos, y 3 ojos derechos, con un tiempo de evolución que va desde los 7 hasta los 30 días, con una agudeza visual inicial que va desde el 20/400 hasta el 20/2000 (Tabla 5).

En cuanto a los resultados del grupo control, se estudiaron ocho ojos de ocho pacientes, 4 ojos derechos y 4 ojos izquierdo, con un tiempo de evolución que va desde los 3 días hasta los 30 días, con una agudeza visual inicial que va desde el 20/50 hasta el 20/1200 (tabla 6).

Tabla 5. Resultados del grupo de la eritropoyetina al 3er mes postoperatorio

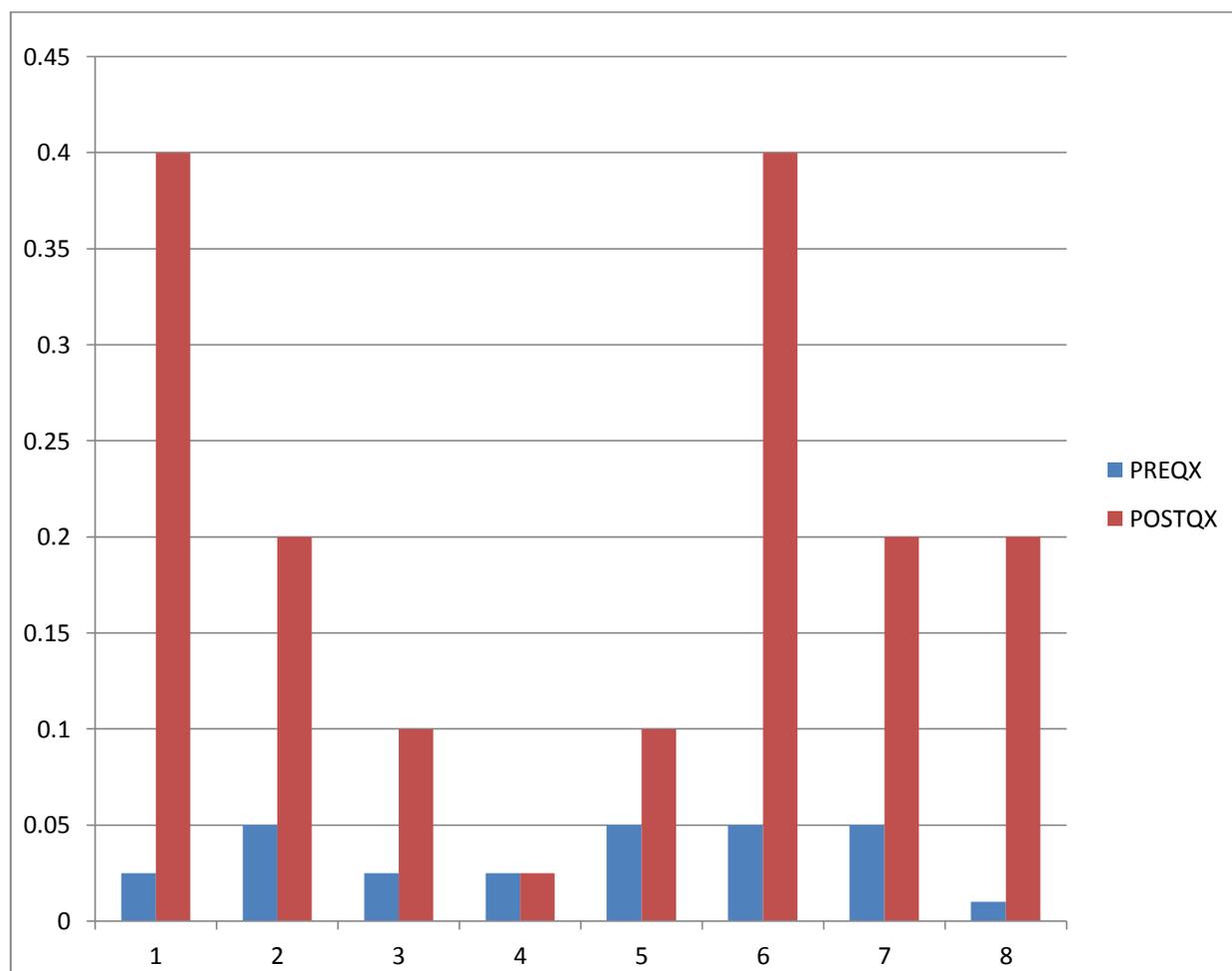
Edad	Ojo	Cirugía	Evolución	PIO	Av inicial	Av PO
54	Izq	Cerclaje	7 días	18	20/800	20/50
65	Der	Vtm-cerclaje	7 días	20	20/400	20/100
56	Izq	Vtm-cerclaje	8 días	12	20/800	20/200
34	Izq	Cerclaje	10 días	24	20/800	20/800
64	Der	Vitrectomía	10 días	16	20/400	20/200
56	Izq	Vtm-cerclaje	15 días	20	20/400	20/50
58	Der	Cerclaje	21 días	20	20/400	20/100
64	Izq	Vtm-cerclaje	30 días	18	20/2000	20/100

Tabla 6.- Resultados del Grupo Control.

Edad	Ojo	Cirugía	Evolución	PIO	AV inicial	AV PO
45	Der	Vtm-Cerclaje	3 días	22	20/50	20/50
25	Izq	Cerclaje	8 días	18	20/400	20/100
25	Izq	Vtm-Cerclaje	10 días	18	20/1200	20/2000
63	Der	Cerclaje	15 días	12	20/1200	20/400
59	Izq	Vtm	15 días	20	20/800	20/400
68	Der	Vtm-Cerclaje	15 días	21	20/800	20/80
67	Der	Cerclaje	21 días	15	20/800	20/100
65	Izq	Vtm-cerclaje	30 días	20	20/1200	20/300

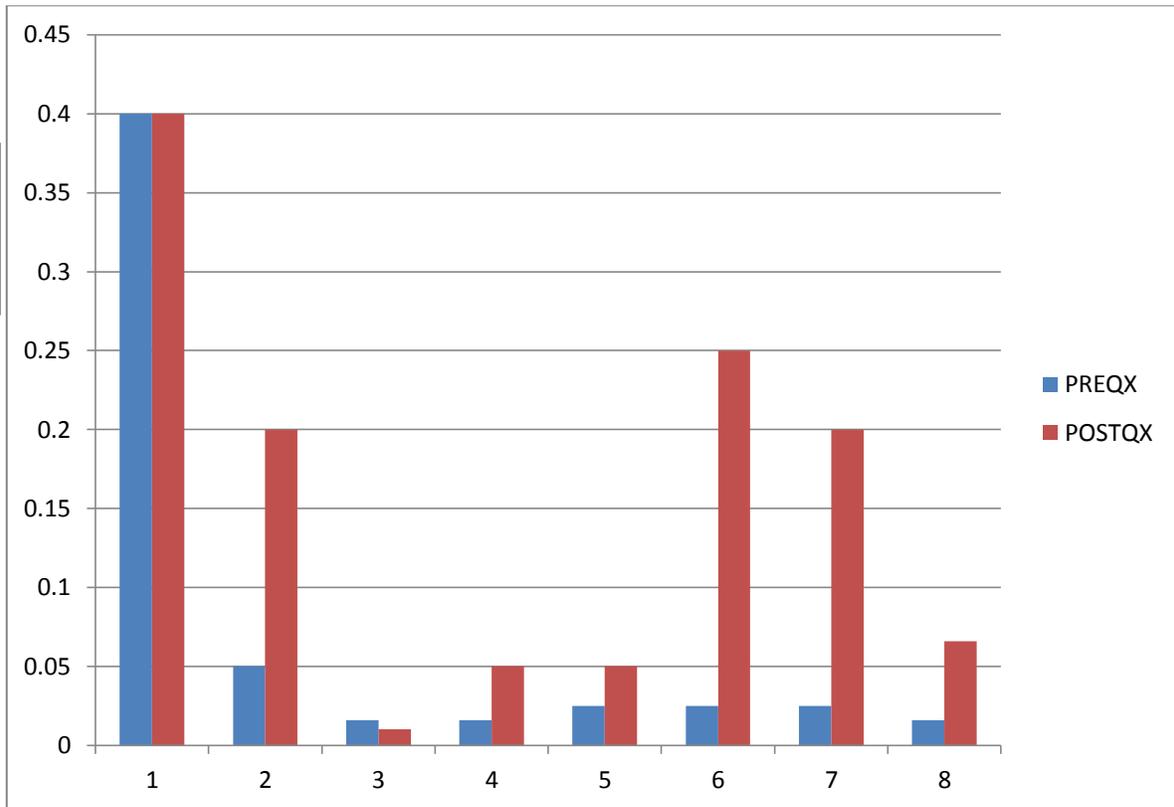
Los pacientes presentaron una ganancia visual en promedio de 2.5 líneas de visión en el grupo de la eritropoyetina. (Grafico 1), en comparación con el grupo control, que presentó una ganancia de 1 línea de visión (Grafico 2).

Grafica 1. Agudeza visual preoperatoria y postoperatoria en grupo eritropoyetina.



Pacientes del grupo de eritropoyetina

Grafica 2. Agudeza visual preoperatoria y postoperatoria en grupo control.



Pacientes del grupo control

En cuanto al electroretinograma, se observó una ganancia en ambos grupos, en la onda B de la fase foptica, sin embargo comparativamente se encontró una mayor ganancia en los estudios realizados en los pacientes del grupo de eritropoyetina, (Tabla 6) comparados contra el grupo control. (Tabla 7)

Tabla 7. Comparación de la onda B, en el electroretinograma preoperatorio y postoperatorio en los pacientes del grupo de eritropoyetina.

PACIENTE	ERG PREQX	ERG POSTQX
<b>1</b>	<b>10.5</b>	<b>27.6</b>
2	11.8	44.7
3	9.2	28.4
4	11.3	16.4
5	13.2	20.3
6	14.5	21.4
7	13.5	22.4
8	9.4	19.6

Gráfico 3. Comparación de la onda B, en el electroretinograma preoperatorio y postoperatorio en los pacientes del grupo de eritropoyetina.

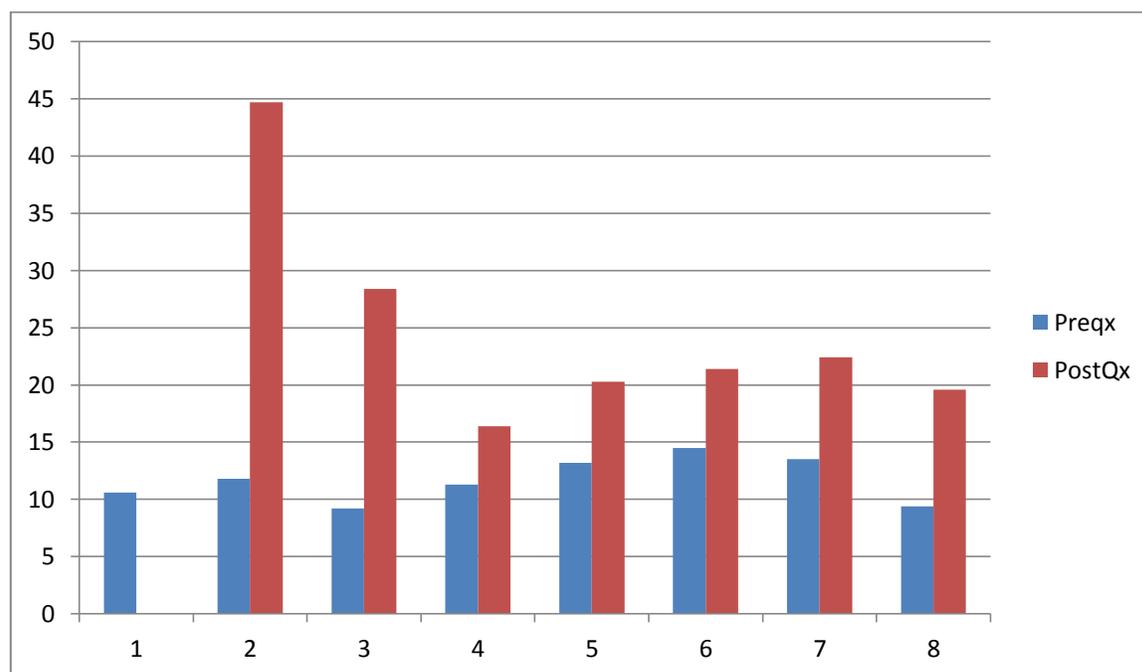
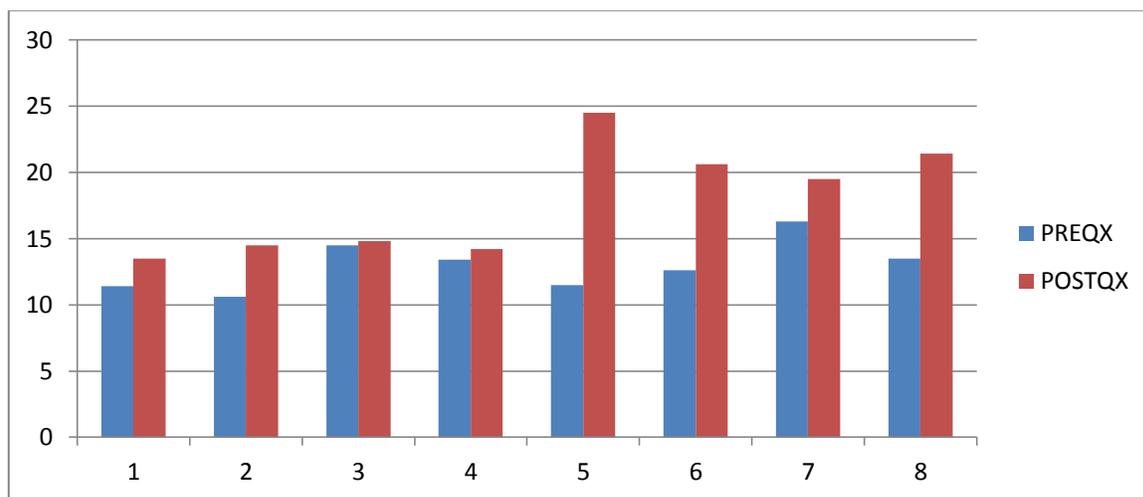


Tabla 8. Comparación de la onda B, en el electroretinograma preoperatorio y postoperatorio en los pacientes del grupo de control.

PACIENTE	PREQX	POSTQX
1	11.4	13.5
2	10.6	14.5
3	14.5	14.8
4	13.4	14.2
5	11.5	24.5
6	12.6	20.6
7	16.3	19.5
8	13.5	21.4

Gráfica 4. Comparación de la onda B, en el electroretinograma preoperatorio y postoperatorio en los pacientes del grupo de control.



En la figura 10, se observa un ejemplo del grupo eritropoyetina, se trata de paciente de 54 años de edad, que fue operado de ojo izquierdo, por un desprendimiento de retina regmatógeno de 7 días de evolución, que ingresó con una agudeza visual inicial de 20/800, y finalizó al 3er mes con una agudeza visual de 20/50. (Figura 11).

Figura 10. Electroretinograma preoperatorio de paciente del grupo de eritropoyetina.

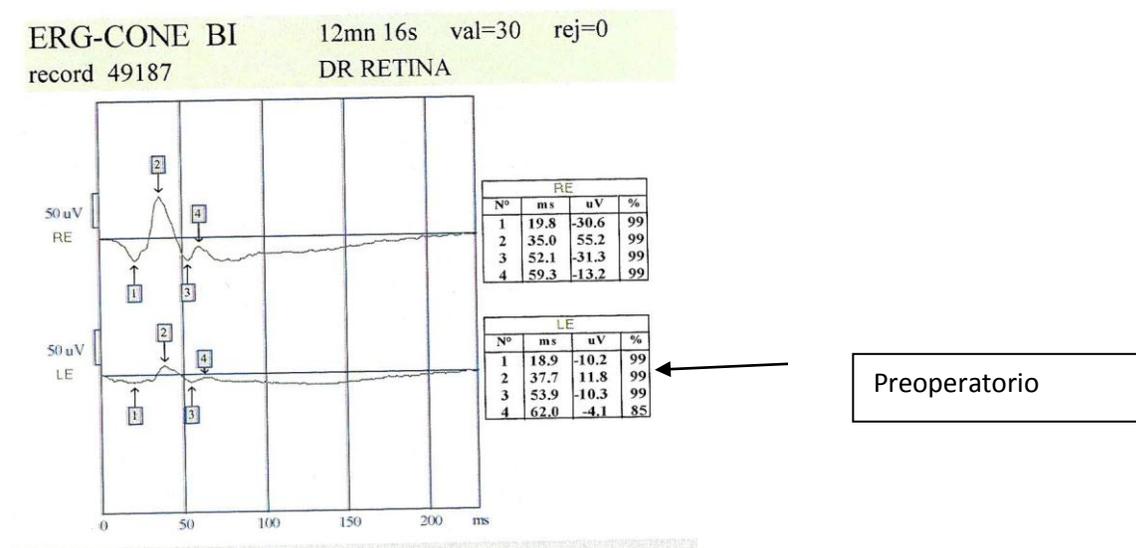
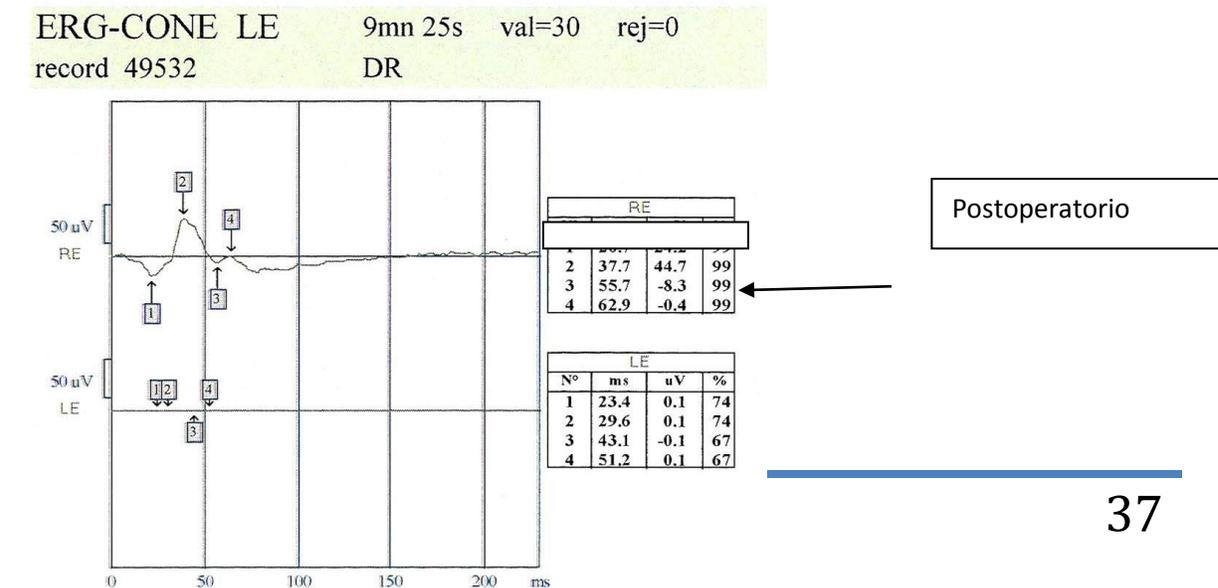


Figura 11. Electroretinograma postoperatorio de paciente del grupo de eritropoyetina.



En las figuras 12 y 13 se observa un ejemplo del grupo control, se trata de paciente de 45 años de edad, que fue operado de ojo derecho, de vitrectomía, por presentar desprendimiento de retina regmatógeno de 3 días de evolución, con una agudeza visual inicial de 20/50, conservando la misma agudeza visual al 3er mes postoperatorio.

Figura 12. Electroretinograma preoperatoria de paciente del grupo control.

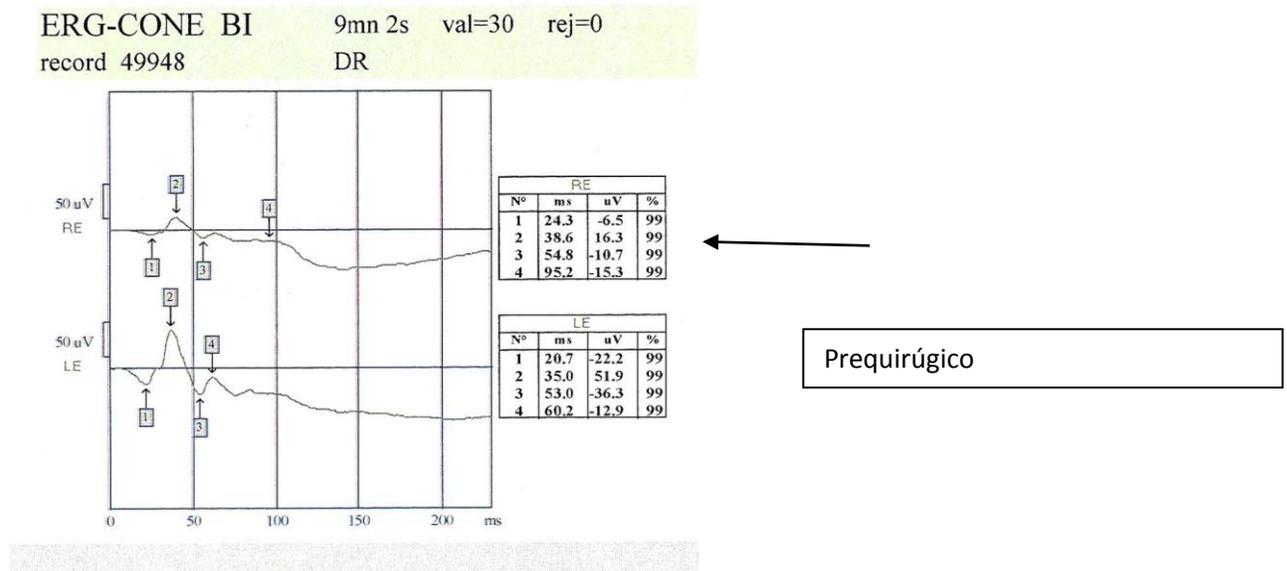
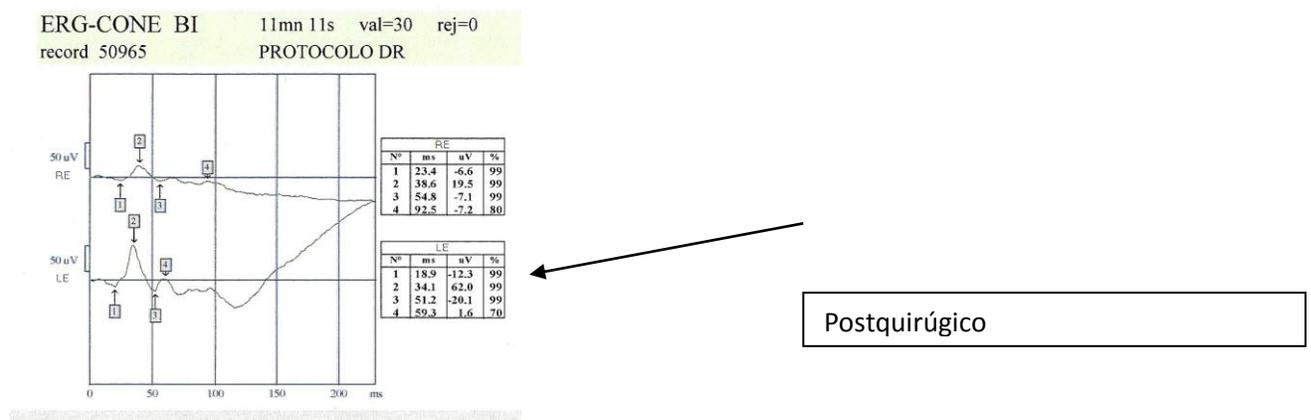


Figura 13- Electroretinograma Postoperatorio paciente grupo control.



## 9.- Discusión

El uso de eritropoyetina intravítrea como neuroprotector en humanos, hasta nuestro conocimiento no había sido utilizado. Los reportes previos de su uso se enfocaban al tratamiento del edema macular refractario al tratamiento, por Tsai y cols (19)

El efecto neuroprotector de la eritropoyetina había sido estudiado por Inomata y cols (10), en modelos de isquemia retiniana y en modelos experimentales de glaucoma hechos con rata (13).

Existen reportes de que inclusive el manejo de otras patologías como la insuficiencia renal crónica con eritropoyetina sistémica por Friedman y cols (12), había logrado una mejoría de la agudeza visual en pacientes con edema macular diabético.

En cuanto al desprendimiento de retina, reportes previos en modelos experimentales, habían realizado la hipótesis de la eritropoyetina como un factor neuroprotector, al encontrar que su concentración se elevaba en las primeras 48 horas, comenzando progresivamente a disminuir. (18).

La ganancia visual dentro del Grupo 1, en el que la eritropoyetina fue utilizada como tratamiento coadyuvante junto con manejo quirúrgico convencional para el desprendimiento de retina, mejoraron en promedio 2.5 líneas de visión, y mantuvieron esa agudeza visual hasta los tres meses, mientras que el Grupo 2, o grupo control, en el que se dio un manejo estrictamente convencional, mejoraron 1.6 líneas de visión, manteniéndose dicha agudeza visual por tres meses de seguimiento.

En cuanto a el electrorretinograma se observó una ganancia en ambos grupos, siendo mayor la que se encontró en los pacientes del grupo de eritropoyetina. Ambos grupos de pacientes podrían considerarse homogéneos, ya que mantenían una edad promedio similar, 53.75 años en el grupo de la eritropoyetina, contra 60.8 años en el grupo control, un tiempo de evolución similar de 13 días en el grupo de eritropoyetina, comparado con 14.5 días en el caso del grupo control.

El grupo de pacientes de menos de 10 días, presentó una ganancia visual de 2.2 líneas de visión, en comparación, con el grupo control, en el cual no se observó ninguna ganancia, lo que se contradice con estudios revisados de la literatura, como el de Robertson (3), que encontró que uno de los factores mas importantes en un desprendimiento de retina regmatógeno, es el tiempo de evolución, ya que los pacientes con menos de una semana de evolución, presentaban una mayor recuperación en cuanto a la agudeza visual final.

Hasta el momento no se han observado hallazgos en la biomicroscopía, presión intraocular o en la exploración de fondo de ojo, sugerentes de toxicidad por el medicamento o de otros efectos secundarios, mismos que tampoco se han demostrado en el electroretinograma.

La eritropoyetina se ha estudiado en diversos modelos animales experimentales, habiéndose encontrado que no produce ninguna toxicidad al ser administrado de forma intravítrea, lo cual se descubrió por Zhang y cols. (20) que aplicaron el medicamento a diversas dosis en conejos, y realizaron posteriormente un estudio histopatológico, comprobando así su seguridad.

El presente estudio presenta como limitantes, el hecho de contar con pocos pacientes, y de realizarles un seguimiento por un corto periodo de tiempo, por lo que se requieren realizar estudios con mas pacientes y a más largo plazo, para obtener conclusiones más significativas.

## **10.- Conclusión**

Se observó mayor ganancia de agudeza visual así como mejoría en la onda B del electroretinograma en pacientes tratados con tratamiento quirúrgico convencional más eritropoyetina en comparación con los pacientes únicamente tratados con tratamiento quirúrgico convencional, por lo que se podría concluir un efecto benéfico de la eritropoyetina, al presentar propiedades de neuroprotección.

Hasta el momento no se observado ningún efecto adverso local o sistémico o daño en el electroretinograma asociados al uso de la eritropoyetina intravítrea que puedan sugerir toxicidad por lo que parece ser un medicamento seguro al ser administrado vía intravítrea en pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno.

## 11.- Bibliografía

- 1.- Kanski JJ. *Oftalmología clínica*. 3ª edición. Barcelona: Mosby; 1996.
2. - Kriessig I, Primary Retinal Detachment Options for Repair, Berlin, Heiderberg, New York; Springer, 2005
3. - Robertson, Prognosis for central vision and anatomic reattachment in rhegmatogenous retinal detachment with macula detached. American Journal of Ophthalmology 1981, 92(5): 611-20
4. - Fisher, J.W.. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. Exp. Biol. Med. 2003, 228(1): 1-14.
5. - Arcasov. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. Br .J. Haematol. 2008.141(1):14-31.
6. - Burger, D., A. Xenocostas, Molecular basis of cardioprotection by erythropoietin. Curr. Mol.Pharmacol.2009.2(1):56-69.
- 7.-Erbayrakta, G. Grasso, A. Sfacteria, et al. Asialoerythropoietin is a nonerythropoietic cytokine with broad neuroprotective activity in vivo. Pro Natl Acad Sci USA 2003100:6741-6746
- 8.-Ramirez, R., J. Carracedo, S. Noguerras, P. Buendia, A. Merino, S. Canadillas, M. Rodriguez, C. Tetta, A. et al.. Carbamylated darbepoetin derivative prevents endothelial progenitor cell damage with no effect on angiogenesis. J Mol Cell Cardiol. 2009;47(6): 781-788.

- 9.- Leist, M., P. Ghezzi, G. Grasso, R. Bianchi, P. Villa, M. Fratelli, C. Savino, M. Bianchi, et al. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. *Science* 2004;305(5681):239-242.
10. - Johnson, D.W., C. Forman, D.A. Vesey. Novel renoprotective actions of erythropoietin: New uses for an old hormone. *Nephrology* 2006. 11(4): 306-312.
- 11.-Zhong, Y.S., X.H. Liu, Y. Cheng, V.J. Min. Erythropoietin with retrobulbar administration protects retinal ganglion cells from acute elevated intraocular pressure in rats. *J.OculPharmacolThor.*2008.24(5):453-459.
12. - Friedman, E., F.A. L'esperance, C.D. Brown, D.H. Berman. Treating azotemia-induced anemia with erythropoietin improves diabetic eye disease. *Kidney Int.* 2003. 64(87):57-63.
13. - Tsai, J.C., W. Li, B. Worgul, M. Forbes, C. Jingtai. Intravitreal administration of erythropoietin and preservation of retinal ganglion cells in an experimental rat model of glaucoma. *Curr Eye Res.* 2005. 30(11): 1025-1031.
- 14.- Fu, Q.L., W. Wu, H. Wang, X. Li, V.W.H. Lee K.F. So. Up-regulated endogenous erythropoietin/erythropoietin receptor system and exogenous erythropoietin rescue retinal ganglion cells after chronic ocular hypertension. *Cell. Molec. Neurohiol.* 2008. 28(2): 317-329.
- 15.-Yamasaki, M., H.K. Mishima, H. Yamashita, K. Kashiwagi, K. Murata, A. Minamoto, T. Inaba. Neuroprotective effects of erythropoietin on glutamate and nitric oxide toxicity in primary cultured retinal ganglion cells. *Brain Res.* 2005. 1050(1-2): 15-26.

- 16.-Wang, Z.Y., L.J. Shen, L. Tu, D.N. Hu, G.Y. Liu, Z.L. Zhou, Y. Lin, L.H. Chen, J. Qu. A. Erythropoietin protects retinal pigment epithelial cells from oxidative damage. *Free Radic.Biol.Med.*200946(8):1032-1041.
17. - Grimm C, A. Wenzel, M. Grosser, H. Mayser, M Seeliger, M Samardzja, C. Bauer, M. Ganssman. HIF – 1 induced erythropoietin in the hypoxic retina protects against light-induced retinal degeneration. *Nat Med*, 2002 4(7):718-724.
18. – Xie Z, X Wu, Q. Qiu, Y. Gong, Y, Song, Q. Gu. Expression pattern of erythropoietin and erythropoietin receptor in experimental model of retinal detachment. *Curr. Eye Res.* 2007.32(9): 757-764.
19. – Tsai J.C. Safety or intravitreally administered recombinant erythropoietin. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2008. 106: 459-472.
- 20.- ZHANG2, WU, XU, Pharmacokinetic and toxicity study of intravitreal erythropoietin in rabbits1 LI2,6,8,9,10 , Guo-tong XU2,7,9,10 *Acta Pharmacol Sin* 2008 Nov; 29 (11): 1383–1390.