

Estudio prospectivo del uso de heparina intraocular en cirugía vitreorretiniana con aceite de silicona(*)

Gustavo Alvira Escovar, MD (**)
Camilo Jaramillo Villamizar, MD
Fernando Arévalo Colina, MD
Vilma María Mesa, Ing.

Resumen

Los autores reportan los resultados de un estudio prospectivo sobre el uso de la heparina intraocular como agente antiproliferante en casos de proliferación vitreo-retiniana (PVR), intervenidos quirúrgicamente mediante vitrectomía pars-plana e inyección de aceite de silicona en 51 ojos de 51 pacientes tratados en la Fundación Oftalmológica Nacional entre 1990 a 1992. Se realiza una comparación entre el grupo de heparina y un grupo control en cuanto a la agudeza visual, seguimiento, reintervenciones, intervalo entre cirugías, éxito anatómico y complicaciones. No encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Introducción

Los resultados quirúrgicos en las enfermedades proliferativas de la retina aún en la actualidad y con las técnicas quirúrgicas más sofisticadas, dejan mucho que desear, pues si bien en un porcentaje considerable de casos logramos un resultado anatómico final aceptable, los resultados funcio-

nales en general son muy diferentes (1). Aunque el mecanismo fisiopatogénico exacto de la formación de las membranas en el PVR es desconocido, es aceptado por lo menos que intervienen distintos elementos como son: células de diversos orígenes, además de sustancias presentes en el espacio extracelular (2, 3, 4). Las células que generalmente se identifican en las membranas son:

1. Fibroblastos, que provienen de diferentes orígenes, como son células del epitelio pigmentario retiniano (EPR), fibrocitos y células gliales de la retina. 2. Fagocitos mononucleares, que pueden

(*) Presentado durante el XXV Forum Oftalmológico del Instituto Barraquer de América. Bogotá, Colombia.

(**) Correspondencia y reprints dirigirse al Dr. Gustavo Alvira Escovar a la Fundación Oftalmológica Nacional. Calle 50 # 13-30. Bogotá, Colombia.

derivarse de la sangre periférica, del EPR, microglía de otros fagocitos locales que no han sido terminados hasta el momento.

Los elementos del espacio extracelular implicados en el proceso, son:

1. La fibronectina y últimamente la vitronectina, proteína S, spreading factor, epibolin, conocidas como proteínas de tipo adhesivo, que tienen dentro de su secuencia de aminoácidos la tríada arg-gli-p, o área de especificidad celular. Estas proteínas interactúan con receptores específicos de la superficie celular, conocidos como citoadhesivos "integrins" (5).

Además se encuentra colágeno tipo III, como el llamado en el vítreo, o de tipo I y III producidos en proceso inflamatorio por las mismas células que intervienen en el proceso. También se han implicado algunos factores de crecimiento como: Factor B de Crecimiento Transformador (TGF- β) y el Factor de Crecimiento Derivado de plaquetas; así como la transferrina, factor de crecimiento esencial en las células cultivadas (6). Basados en los conocimientos anteriores, vemos que con la cirugía estamos enfrentando mecánicamente un proceso puramente biológico, como es la re proliferación. Este hecho ha llevado a muchos investigadores a buscar farmacológicamente nuevas posibilidades terapéuticas.

Fueron tal vez los esteroides la droga que se usó en un primer intento para inhibir la proliferación intraocular. El mecanismo probable de acción es disminuir la proliferación de la membrana celular, por inhibición de la formación de ácido araquidónico-precursor en la formación de leucocenos y prostaglandinas, que son mediadores del proceso inflamatorio. Tano y Machemer, en 1980, intentan la inhibición de la proliferación intraocular con la triamcinolona (8). En los últimos años, utilizando un modelo experimental diferente de PR en el cual el vítreo es comprimido y parcialmente desprendido-previa inyección intraocular

de fibroblastos heterólogos-el efecto de la triamcinolona fue nuevamente evaluado (9). Se encontró que a dosis 2 mg, se reducía la incidencia del desprendimiento de retina de 90% a 56%; este resultado, aunque significativo, no es tan prometedor al encontrado en la primera publicación. Más recientemente, Chandler no sólo aplicó el esteroide al momento de la inyección de las células sino 24 horas antes, logrando un mejor efecto; de lo que se concluye que la reducción de la re proliferación se alcanza parcialmente a través de un efecto directo sobre la inhibición de la mitosis, así como actuando a nivel de la reducción del proceso inflamatorio reactivo (10).

Si bien son muchas las drogas o sustancias que se han investigado con el ánimo de disminuir o abolir la proliferación, son sin duda los avances en el conocimiento de la fisiopatología del PVR lo que nos ha permitido explorar nuevas posibilidades terapéuticas. La fibronectina (11, 12) es una glucoproteína de alto peso molecular que ha sido llamada proteína "ancla", pues tiene en su estructura distintas áreas de especificidad, o "zonas de unión", entre otros, para el colágeno, la célula, DNA, actina y heparina.

La heparina es un grupo heterogéneo de mucopolisacáridos aniónicos de cadena recta cuyo peso molecular es de 15.000 daltons, conocidos también como glicosaminoglicanos (13); el sulfato de heparán producido en el hepatocito es un componente "ubicuo" de la superficie celular en los mamíferos. Fuera de la actividad antifibrinolítica y antiinflamatoria, características bien conocidas de la heparina, se sabe desde hace varios años que la fibronectina (14, 15) tiene un área de especificidad o zona de unión para la heparina en su molécula. Esta área específica tiene además una gran similitud bioquímica con la zona de unión para la célula y el colágeno. Se piensa, por lo tanto, que al aumentar la concentración de heparina en el espacio extracelular, competiría por las "zonas de unión" tanto de la célula como del colágeno a nivel de la molécula de fibronectina, impidiendo así la formación de la membrana.

La heparina se estudió primero a nivel de la polimerización del colágeno, lo cual se determinó espectrofotométricamente, midiendo los cambios en la turbiedad del mismo. Cantidades crecientes de heparina disminuyeron significativamente la polimerización del colágeno o su turbidez. La adición de 10 unidades USP aminoran la turbiedad en un 43.7% y cuando la concentración alcanza 50 unidades USP, ésta se reduce en un 75.35% (16).

El efecto de la heparina sobre la concentración del colágeno mediada por células se investigó utilizando el modelo experimental de Van Bockxmeer (17); se encontró que cantidades crecientes de heparina disminuyen la contracción del gel. En el análisis estadístico se observó una relación sigmoidea a la cual al aplicársele una transformación logística la regresión era estadísticamente significativa a niveles de $P < .001$. La heparina fue igualmente evaluada a nivel animal, en donde utilizando el modelo experimental descrito por Ophir (18) se observó que en los ojos tratados con heparina la incidencia del desprendimiento de retina de dos o más cuadrantes, era solamente del 25%, luego de 21 días de observación y, no se encontró toxicidad sobre la retina o sangrado.

Basados en estos datos experimentales, desde hace dos años se ha llevado a cabo un estudio prospectivo sobre el uso de heparina intraocular en pacientes con diferentes patologías, grupos de edad y PVR. En el momento el estudio no tiene el número suficiente de pacientes en los diferentes grupos para que el resultado sea estadísticamente significativo. Sin embargo, basado en nuestra experiencia hemos observado que no existen cambios que sugieran una diferencia evidente con los pacientes en los cuales no se ha usado la heparina. Por lo tanto hemos analizado nuestros resultados hasta la fecha, comparando el grupo de pacientes tratados contra un grupo control; seleccionando pacientes con diagnósticos preoperatorios

similares a los tratados con la droga; esto es, excluyendo patologías diferentes a traumas y PVRs para confirmar nuestra impresión clínica.

El objetivo de este trabajo es el de reportar el análisis de los resultados de los casos intervenidos por nosotros con el uso de heparina intraocular como agente antiproliferativo en cirugía vitreorretiniana y en la que se usó aceite de silicona como taponante interno.

Material y métodos

Se revisaron las historias clínicas de 51 pacientes, 37 (72.5%) del sexo masculino y 14 (27.5%) del femenino, con un rango de edad entre 9 y 78 años y una media de 37.3 años. En éstos y en forma prospectiva se utilizó heparina intraocular como agente antiproliferativo, junto con el aceite de silicona en el manejo de los casos complicados de patología vitreorretiniana intervenidos en la Fundación Oftalmológica Nacional.

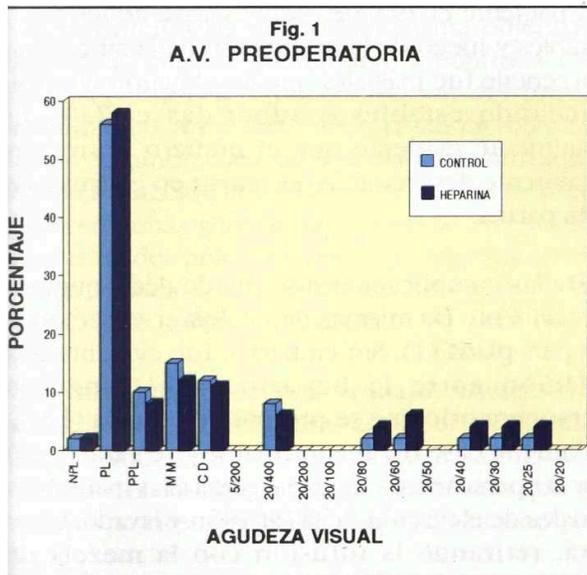
Como grupo control se seleccionaron los ojos intervenidos por los mismos cirujanos (G.A.E. y C.J.V.), con igual técnica, similares diagnósticos preoperatorios y posibles etiologías, encontrándose que 337 ojos cumplían estos requisitos. La técnica quirúrgica en los dos grupos es idéntica, exceptuando los casos tratados con heparina en los cuales mezclábamos ésta con el líquido de la infusión a concentración de 10 USP o unidades internacionales por mililitro, se llevaba a cabo el procedimiento con la mezcla definida durante un período máximo de 30 minutos, luego de lo cual se reconectaba la infusión sin la mezcla y la cirugía seguía su curso normal.

Se analizaron parámetros como la agudeza visual pre y postoperatoria, seguimiento, reintervenciones, intervalo entre las cirugías, éxito anatómico y complicaciones.

Resultados

En los resultados observamos que los dos grupos son comparables en cuanto a su población en todos los parámetros analizados. En la gráfica se observa que en lo referente a las AV preoperatorias en los controles se parte de mejores visiones iniciales, pero esto no fue significativo. Tampoco se encontraron diferencias en tensiones oculares, ni como ya se explicó, en los diagnósticos preoperatorios (Fig. 1).

Antes de continuar con el análisis, observamos en la (Tabla 1) cómo ha sido el seguimiento de estos pacientes. Un gran porcentaje de los enfermos no regresan a control. El seguimiento de los pacientes fue muy similar en promedio, siendo mayor el rango en los controles, como es de suponer. El promedio en los tratados es de 15.9 semanas y el rango de 1 a 119 semanas. Referente a las reoperaciones, se encontró que se intervinieron el 29% de los casos tratados con heparina y el 34.1% de los controles. El número de



primeras reoperaciones es casi igual en ambos grupos; pero de allí en adelante en los tratados el porcentaje es menor, así como el número de

(Tabla 1)

PROMEDIO DE SEGUIMIENTO

	CONTROL	HEPARINA
Mínimo:	1 sem.	1 sem.
Máximo:	295 sem.	119 sem.
Promedio:	18.6 sem.	15.9 sem.

reoperaciones necesarias por paciente, aunque los resultados no son estadísticamente significativos. El tiempo entre cirugías fue igualmente motivo de estudio. Los intervalos en el grupo control mostraron que el mínimo entre la primera y la segunda cirugía fue de 1.8 semanas, el máximo de 184, la media 31.9 y la desviación estandar de 27.5 semanas para un total de 78 cirugías. Se escogió 1.96, pues en el análisis se buscaba el 95% de confiabilidad en los resultados (Tabla 2). En el grupo tratado con heparina el intervalo entre la primera cirugía y la primera reoperación es mayor, siendo el mínimo de 3.7 semanas y el máximo de 72; la media es menor en el grupo de ojos tratados.

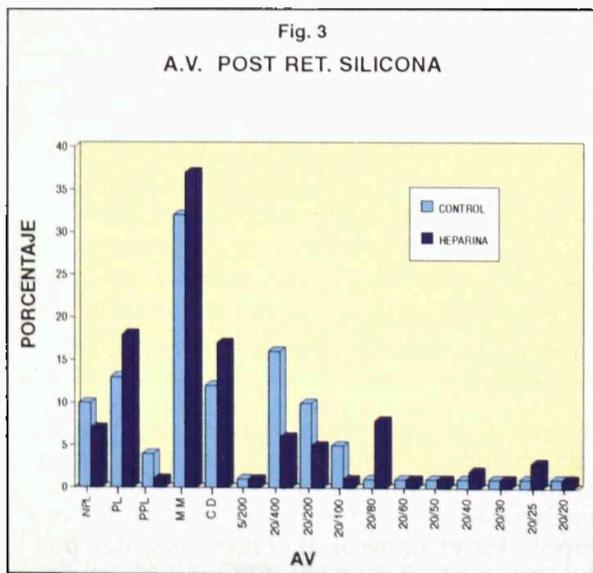
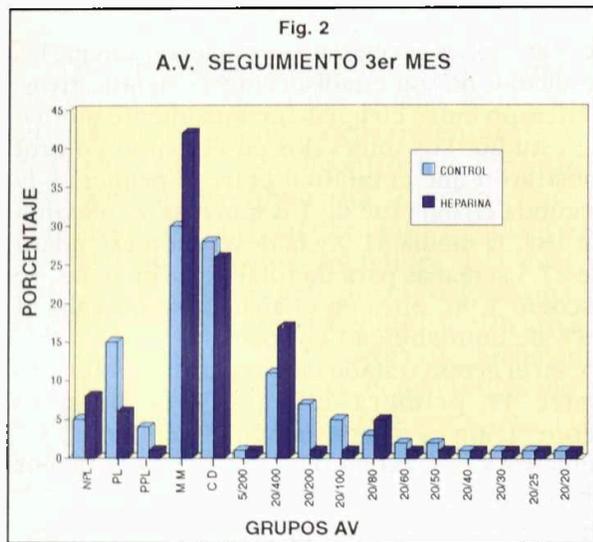
(Tabla 2)

REOPERACIONES

CONTROL	HEPARINA
1 = 78 (23.1%)	1 = 12 (23.5%)
2 = 25 (7.4%)	2 = 2 (3.9%)
3 = 7 (2.07%)	3 = 1 (1.9%)
4 = 3 (0.89%)	
5 = 2 (0.5%)	
Total: 115 (34.1%)	Total: 15 (29.4%)
T: EX. A. SIL: 142(30.8%)	T: EX. A. SIL.: 16 (31.3%)

Respecto de las agudezas visuales, tenemos que al tercer mes de seguimiento, luego de la extracción de la silicona del interior ocular, los comportamientos son muy similares en los dos grupos. En el control al tercer mes del postoperatorio el número de NPL es ligeramente

mayor en los ojos tratados con heparina, pero luego de la extracción de la silicona son menores. Igualmente se debe recordar que los controles partieron de mejores visiones iniciales (Figs. 2 y 3). El resultado anatómico postoperatorio de la retina se encuentra analizado en las (Tablas 3 y 4). En el grupo control se aprecia que en el último examen de estos pacientes, el 80.6% se hallaba con la retina adherida o anatómicamente estable y que



(Tabla 3)
ESTADO ANATOMICO POSOPERATORIO DE LA RETINA

CONTROL	DRT	DRST CM	DRST SM	RET. AD
A. Ultimo Cont.	5.9%	4.8%	13.6%	67%
B. Post. Retiro A. Silicona	7%	12%	4%	63%

Fondo No Visible: A: 8%, B: 12%

(Tabla 4)
ESTADO ANATOMICO POSOPERATORIO DE LA RETINA

HEPARINA	DRT	DRST CM	DRST SM	RET. AD
A. Ultimo Cont.	4%	10.1%	18.4%	61%
B. Post. Retiro A. Silicona	18%	0%	6.2%	68.7%

Fondo No Visible: A: 6.2%, B: 7%

luego de la extracción de la silicona el porcentaje se reduce al 67%. Por otra parte, en cuanto a los ojos tratados con heparina, en el último control del paciente el 79% de éstas estaban adheridas o estables y luego de la extracción de la silicona el porcentaje fue más alto que en el grupo control, quedando estables o adheridas el 74%. Es igualmente evidente que el número de retinas totalmente desprendidas es mayor en el grupo de la heparina.

De las complicaciones se puede decir que son básicamente las mismas de cualquier vitrectomía vía pars-plana (1). Sin embargo, fue evidente una relación entre la heparina y el sangrado intraoperatorio que se presentó en 6 ojos (12%). En ningún caso fue incontrolable y se caracterizó por ser persistente y en capa, cedía a las maniobras usuales de elevación de la infusión y lavado, claro está, retirando la infusión con la mezcla de heparina lo antes posible. Es importante en este punto resaltar que las hemorragias se presentaron siempre que se perfundió el ojo por más de 30 minutos con solución heparinizada.

Conclusiones

Se ha presentado nuestra experiencia con el uso de la heparina en el manejo de casos complicados de cirugía vitreoretiniana en un intento de controlar farmacológicamente la proliferación vitreoretiniana postoperatoria.

Basados en los resultados iniciales de laboratorio, se diseñó un estudio por medio del cual se pretendía comprobar los hallazgos experimentales. Se realizó un estudio piloto en 12 ojos en el cual los resultados fueron alentadores, pues se usó únicamente en casos en los cuales, a criterio del cirujano, el pronóstico era reservado y se halló que por lo menos se comportaban durante el seguimiento de manera similar a otros con relativo mejor pronóstico. En el transcurso del estudio, sin embargo, se encontraron algunas diferencias y éstas se evidenciaban principalmente durante los primeros días del postoperatorio; pero con el tiempo los ojos se comportaban igual. Dichas diferencias fueron difíciles de evaluar en forma objetiva y algunas de ellas se comentarán a continuación: primero, una diferente coloración del fondo, atribuible tal vez a una mejor visualización de la retina. Segundo, una menor reacción fibrinolítica debido a la acción anti-fibrinolítica de la heparina. Y, tercero, una pronta desaparición de los pliegues residuales del polo posterior. Sin embargo, esta misma situación se observa en los casos en los cuales no se utiliza la heparina.

La conclusión de este trabajo, como ya se mencionó en los resultados, es que si bien los dos grupos son distintos, las diferencias no son significativas estadísticamente. Resultado que en realidad no nos sorprende por varias razones:

1. A medida que aumentan los conocimientos sobre la fisiopatología del PVR se ha determinado que su origen es probablemente multifactorial y podría ser que la fase que se está contrarrestando

con la heparina no sea la determinante para detener el proceso.

2. El tiempo de depuración de la heparina en el globo ocular no se ha determinado, por lo tanto es igualmente probable que el tiempo en el cual se encuentra la droga en contacto con las estructuras oculares no sea suficiente para contrarrestar definitivamente la enfermedad.

3. Relacionado con lo anterior, tenemos que la vía de administración de la heparina al interior ocular, igualmente estaría por determinarse, pues podrían ser más efectivos elementos colocados en el interior ocular que la contengan y libere de manera lenta y sostenida a la dosis necesaria, por el tiempo adecuado.

4. ¿Tendrá la enfermedad distintas fases dentro de su proceso fisiopatológico en algunas de las cuales sea más efectiva la heparina?

5. La heparina en sí, puede ser igualmente susceptible de variación, pues no es una sola, sino un grupo de sustancias con características similares. La heparina humana es sensiblemente diferente a la comercialmente disponible; la primera tiene un mayor peso molecular y escasamente un 30% de la capacidad anticoagulante de la comercial, así que es muy probable que el heparan sulfato como se conoce a la heparina humana-cumpliera una labor antiproliferante y fibrinolítica más efectiva.

La investigación en este campo debe continuar. Si bien creemos que la cirugía vítrea junto con los nuevos conocimientos en todas las áreas se dirigen al tratamiento y manejo de estos difíciles casos, pensamos que la profilaxis en medicina es mejor que cualquier tipo de tratamiento y es así como se decidió intentar la prevención de casos severos de proliferación vitreoretiniana. En el momento estamos llevando a cabo un estudio piloto, el cual se inició hace 18 meses, y hasta el momento se han tratado 31 ojos de manera profiláctica con

heparina. Se han escogido los casos que en concepto del cirujano presentan ya algún grado de PVR, o que por sus características clínicas suponen una mayor probabilidad de desarrollar estadios más severos de PVR en el postoperatorio. La técnica quirúrgica de la retinopexia convencional no varía y, ya ha sido presentada por nosotros (19). Se utiliza una solución heparinizada para restituir el tono ocular, luego del drenaje del líquido subretiniano en cambio de aire o de la solución intraocular. La mezcla se prepara a una concentración de 50 USP por ml, la cual se inyecta con aguja fina a través de la pars-plana a 3 ó 3.5 mm del limbo esclero-corneano. Hasta el momento

hay un seguimiento promedio de 20 semanas y, como ya se mencionó, 31 ojos tratados. Los resultados son muy alentadores, pues si bien se han escogido aquellos casos que en concepto del cirujano presentaban un mayor riesgo, el número de ojos que han desarrollado PVR es de 2, lo que equivale a un 6.5%, cifra muy diferente a la reportada por nosotros en 1991, que fue del 28% de reoperaciones por el PVR para este mismo grupo (19).

Continuaremos nuestro estudio, hasta alcanzar el tiempo de seguimiento y números de casos requeridos estadísticamente para entonces comunicarlos.

Summary

The authors communicate the results of a prospective study about the intraocular use of heparin as antiproliferative agent in vitreoretinal surgery and silicone oil perform in 51 patients at Fundación Oftalmológica Nacional of Bogotá, Colombia, from 1990 to 1992. A comparison was made between the heparin group and the control group taking the following parameters: visual acuity, follow up, reinterventions, period of time between surgeries, anatomic success and complications. No statistical difference was found among both groups of patients.

Bibliografía

1. Alvira, G.; Jaramillo, C.; Arévalo, F.; Mesa, V.: Estudio retrospectivo de ojos intervenidos con aceite de silicona en casos complicados de patología vitreoretiniana. Presentado durante el XIV Curso Anual de la Fundación Oftalmológica Nacional. Bogotá, Colombia, 4-6 de febrero de 1993.

2. Clarkson, J.G.; Green W.R.; Massof, D.A.: Histopathologic review of 168 cases of preretinal membrane. *Am. J. Ophthalmol.* 84: 1-17, 1977.

3. Green W.R.; Kenyon, K.R.; Michels, R.G.; Gilbert, H.D.; De la Cruz, Z.: Ultrastructure of epiretinal causing macular pucker after retinal reattachment surgery. *Trans Ophthalmol.* 99: 63-77, 1979.

4. Hiscott, P.S.; Grierson, I.; McLeod, D.: Retinal Pigment Epithelial Cells in Epiretinal Membranes: An Immunohistochemical Study. *Br. J. Ophthalmol.* 68: 708-715, 1984.

5. Hynes, R.O.; Yamada, K.M.: Fibronectins: Multifunctional modular glycoproteins. *J. Cell Biol.* 369 - 377, 1982.

6. Glaser, B.M.; Cardin, A.; Biscoe, B.: Proliferative Vitreoretinopathy: The mechanism of development of vitreoretinal traction. *Ophthalmology* 94: 327 - 332, 1989.

7. Glaser, B.M.; Lemor, M.: Pathobiology of proliferative vitreoretinopathy. In *Rysan's retina*, Vol. 3, The C.V. Mosby Company, St. Louis, Missouri, 1989.

8. Tano, Y.; Chandler, D.; Mc Cuen, B.W.: Glucocorticosteroid inhibition of intraocular proliferation after injury. *Am. J. Ophthalmol.* 91: 184 -189, 1981.

9. Radtke, N.D.; Tano, Y.; Chandler, D.; Machemer, R.: Simulation of massive periretinal proliferation by autotransplantation of retinal pigment epithelial cells in rabbits. *Am. J. Ophthalmol.* 91: 76, 1981.

10. Chandler, D.B.; Rozakis, G.; De Juan, E.; Machemer, R.: The effect of triamcinolone acetamide on a refined experimental model of proliferative vitreoretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 99: 686-690, 1985.

11. Klebe, R.J.; Mock, P.J.: Effect of Glycosaminoglycans on Fibronectin mediated cell attachment. *J. Cell Biol.* 112: 5-9, 1982.

12. Akiyama, S.K.; Yamada, K.M.; Hayashi, M.: The structure of fibronectin and its role in cellular adhesion. *J. Supra Struc Biochem.* 16: 345-358, 1981.

13. Heparin, in Goodman and Gilman (EDTS), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Seventh Edition, 1985. F. 1348-1352.

14. Pande, H.; Shirley, J.E.: NH₂ - Terminal sequences of DNA, Heparin and Gelation binding tryptic fragments

from Human Plasma Fibronectin. *Arch Biochem and Biophys.* 213 : 258 -265, 1982.

15. Stamatoglov, S.C.; Keller, J.M.: Correlation between cell substrate attachment in vitro and cell Surface Heparan Sulfate Affinity for Fibronectin and Collagen. *J. Cell Biol.* 96 (6): 1820-1823, 1983.

16. Alvira, G.; et al.: Heparin, a possible new approach to the treatment of proliferative vitreoretinopathy. In *Proliferative Vitreoretinopathy*. Ed. Heiman, K.; Weidemann, P. Kaden-Verlag. 268-271, 1989.

17. Van Bockxmeer, F.M.; Martin, C.E Measurement of cell proliferation and cell mediated contraction in 3-Dimensional Hydrated Collagen Matrices. *J. Tissue Culture Methods* 7: 163-167, 1982.

18. Ophir, A.; Blumenkranz, M.; Clafin, A.J.: Experimental intraocular proliferation and neovascularization. *Am. J. Ophthalmol.* 94: 450-457; 1982.

19. Alvira, G.; Jaramillo C.; Mendoza, S.: Desprendimiento regmatógeno de la retina. Cirugía convencional. Presentado durante el XII Curso anual de la Fundación Oftalmológica Nacional. Bogotá, Colombia, febrero 28 a marzo 2 de 1991.