

El uso del activador tisular del plasminógeno recombinante en oftalmología *

O. Stirbu

Hospital Clínico
Universitario
de Valencia

Resumen

El activador tisular del plasminógeno recombinante (rTPA) es una proteína fibrinolítica obtenida de forma sintética del plasminógeno humano, inicialmente diseñada para producir una fibrinólisis local del trombo y recanalización del vaso en el tratamiento del infarto agudo de miocardio. A nivel ocular, el rTPA se puede administrar en diferentes concentraciones por vía tópica, subconjuntival, en la cámara anterior o en la cámara vítrea.

Las indicaciones para su uso en oftalmología cubren una amplia gama de cuadros clínicos, desde membranas fibrinoides postquirúrgicas y hemorragias intraoculares tanto a nivel de polo anterior como de polo posterior, hasta complicaciones de la cirugía del vítreo y del glaucoma, lo que le hace un arma terapéutico útil en varias subespecialidades oftalmológicas.

Resum

L'activador tissular del plasminogen recombinant (rTPA) és una proteïna fibrinolítica obtinguda de manera sintètica del plasminogen humà, inicialment dissenyada per a produir una fibrinòlisis local del trombe i recanalització del vas en el tractament de l'infart agut de miocardi. A nivell ocular, el rTPA es pot administrar en diferents concentracions per via tòpica, subconjuntival, a la càmera anterior o a la càmera vítria.

Les indicacions per al seu ús en oftalmologia cobreixen una àmplia gama de quadres clínics, des de membranes fibrinoides postquirúrgiques i hemorràgies intraoculars tant a nivell de pol anterior com de pol posterior, fins a complicacions de la cirurgia del vitri i del glaucoma, cosa que el converteix en una arma terapèutica útil en diverses subespecialitats oftalmològiques.

Summary

The recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) is a synthetic fibrinolytic protein derived from human plasminogen, which was initially designed to produce a local fibrinolysis of the thrombus and vessel recanalization in the treatment of acute myocardial infarction. As for ocular use, the rTPA may be administered topically, subconjunctival, in the anterior chamber or in the vitreous chamber in different concentrations.

The indications for its use in ophthalmology cover a wide range of clinical settings, from postoperative fibrinoid membranes and intraocular bleedings to complications of vitreous and glaucoma surgery, which makes rTPA an useful therapeutic tool in various ophthalmic subspecialties.

El delicado y regulado balance fisiológico del mecanismo de coagulación depende de la formación de fibrina y fibrinólisis. El sistema fibrinolítico incluye una proenzima inactiva, plasminogeno, que en determinadas circunstancias se transforma en la proteasa activa, la plasmina, encargada de hidrolizar la fibrina en productos solubles.

El activador tisular del plasminogeno (TPA) es una proteasa natural producida por una variedad de células cuya principal acción enzimática es la conversión del plasminógeno en plasmina y constituye

el principal agente de la activación fibrinolítica en el hombre.

El TPA se encuentra especialmente en las células endoteliales y los tejidos oculares que lo producen incluyen la conjuntiva, córnea, malla trabecular, cristalino, vítreo y retina¹⁻². El humor acuoso contiene una importante cantidad de TPA, que es alrededor de 30 veces más que en plasma³.

Gracias a los avances en biotecnología, en la actualidad es posible la síntesis en grandes cantidades

Correpondencia:

Oana Stirbu
Hospital Clínico Universitario
de Valencia
Av. Blasco Ibañez 17
46010 Valencia
Email: oanapaulstirbu@
yahoo.com

*Beca de Ampliación de Estudios SOCV 2009

de TPA recombinante (rTPA), que tiene las mismas propiedades antigénicas, bioquímicas y enzimáticas que el fisiológico.

El rTPA es una proteína fibrinolítica derivada del plasminógeno humano, utilizado en el tratamiento del infarto agudo de miocardio para producir una fibrinólisis local del trombo y recanalización del vaso. A nivel ocular, se ha utilizado de manera eficaz en el tratamiento de las membranas fibrinoides postquirúrgicas, apareciendo los primeros trabajos sobre su uso después de la cirugía de catarata infantil a finales de los años 80.

Para su uso oftalmológico se prepara en la farmacia del hospital a partir de viales de uso único de alteplase, realizando reconstituciones con agua estéril y diluciones en solución salina hasta la concentración deseada (40,100 o 250 $\mu\text{g/ml}$) que se pueden almacenar a una temperatura de -70°C^{4-5} . Recientemente se ha descrito el uso con éxito del tenecteplase, un rTPA de última generación diseñado para mejorar de manera específica las propiedades del alteplase, ya que es 15 veces más específico en la unión a la fibrina y con una afinidad por el inhibidor fisiológico del rTPA 80 veces menor que la rTPA⁶.

Se considera que una cantidad de 10 $\mu\text{g}/0.1\text{ ml}$ de rTPA representa una dosis segura y eficaz para la administración en cámara anterior⁷ pero la concentración en varios trabajos varía desde 3 μg hasta 25 $\mu\text{g}/0.1\text{ ml}^{8-14}$.

Como efectos secundarios, puede producir hemorragias, resangrado, aumento de la presión intraocular, dolor periorbitario, toxicidad corneal y retinal, especialmente cuando se usa en dosis mayores de 25 $\mu\text{g}/0.1\text{ ml}$.

El rTPA se puede administrar de varias formas. Si bien hay una controversia sobre su eficacia por vía tópica¹⁵⁻¹⁷, para las otras vías, como la subconjuntival¹⁸, en la cámara anterior^{4-7,10-14,19-22} o en la cámara vítrea²³⁻²⁸ ha quedado demostrada la eficacia.

Su capacidad de disolver los coágulos de sangre se ha usado con éxito en el tratamiento de los hifemas totales postraumáticos^{10,14,29} así como en las hemorragias maculares traumáticas o asociadas con la degeneración macular asociada a la edad²³⁻²⁸. La eficacia del rTPA en la obstrucción de arteria central de la retina es controvertida y se necesitan más estudios prospectivos para evaluar su seguridad y establecer su sitio en el escaso arsenal terapéutico para esta patología³⁰⁻³³. La inyección de 25 $\mu\text{g}/0.1\text{ ml}$ de rTPA ha demostrado ser una herramienta terapéutica muy efectiva en el tratamiento de hemorragias vítreas e hifemas durante el post-operatorio precoz en diabéticos postvitrectomizados³⁴.

En la cirugía del glaucoma, el rTPA se ha usado para reavivar las ampollas no funcionales, para las membranas inflamatorias postquirúrgicas, para la desobstrucción del tubo de drenaje y para trabeculectomías fracasadas debido a la obstrucción de la esclerectomía con fibrina o coágulos de sangre^{11,12}.

Sin embargo, el mayor uso de la rTPA en la patología oftálmica ha sido en las membranas fibrinoides postquirúrgicas, con un efecto muy rápido, apreciándose el inicio de la disolución de la fibrina en las primeras horas tras la inyección intraocular.

Hay varios estudios que avalan su eficacia en las membranas fibrinoides después de la cirugía de la catarata en el adulto y en la edad pediátrica, como después de la queratoplastia penetrante^{4,5,10,13,18-20} y se ha propuesto su uso profiláctico en las inflamaciones post cirugía de la catarata pediátrica²¹.

Recientemente se ha estudiado su eficacia como tratamiento adyuvante de las endoftalmitis con importante exudación de fibrina en cámara anterior²².

Se ha observado una fibrinólisis completa en 14 horas, con desaparición de las sinequias posteriores, facilitando así la visualización de la retina y obviando la manipulación de la cámara anterior durante la vitrectomía.

Asimismo, se ha descrito un efecto de fibrinólisis completa de la membrana fibrinoide tras vitrectomía en pacientes con casos complicados de vitreoretinopatía proliferante o desprendimiento de retina traccional, tras la inyección intracameral o intravítrea del rTPA a una concentración de 25 $\mu\text{g}/0.1\text{ ml}^{25}$.

Como conclusión, el uso del rTPA en la oftalmología abarca un amplio espectro, desde el tratamiento de las hemorragias intraoculares y membranas fibrinoides hasta el tratamiento de las complicaciones de la cirugía del vítreo y del glaucoma, lo que le hace un arma terapéutico útil en varias subespecialidades oftalmológicas.

Agradecimiento

Expreso mis agradecimientos a la Sociedad Oftalmológica de la Comunidad Valenciana por su continuo esfuerzo en los planes de ampliación y formación científica de los residentes en oftalmología.

Bibliografía

1. Park JK, Tripathi RC, *et al.* Tissue plasminogen activator in the trabecular endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:1341-5.
2. Geanon JD, Tripathi BJ, *et al.* Tissue plasminogen activator in vascular tissues of the eye: a quantitative study of its activity in the cornea, lens, and aqueous and vitreous humors of dog, calf, and monkey. *Exp Eye Res* 1987;44:55-63.
3. Tripathi RC, Park JK, *et al.* Tissue plasminogen activator in human aqueous humor and its possible therapeutic significance. *Am J Ophthalmol* 1988;106:719-22.

4. Mehta JS, Adams GGW. Recombinant tissue plasminogen activator following paediatric cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2000;84:983-6.
5. Nazmiye Erol, MD, Ahmet Ozer, *et al.* Treatment of intracameral fibrinous membranes with tissue plasminogen activator. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:451-6.
6. Garcia M, Anselem L. Tratamiento de la uveítis anterior inflamatoria postquirúrgica con teneplase, activador del plasminogeno tisular de última generación. Disponible en: <http://www.oftalmo.com/secoir/secoir2005/rev05-1/05a-07.htm> (acceso 11 abril 2009).
7. Tripathi RC, Tripathi BJ. Tissue plasminogen activator therapy for the eye. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1390-1.
8. Williams DF, Bennett SR, Abrams GW, *et al.* Low-dose intraocular tissue plasminogen activator for treatment of postvitrectomy fibrin formation. *Am J Ophthalmol* 1990;109:606-7.
9. Abrams GW, Murray TG, Boldt HC, *et al.* Tissue plasminogen activator (t-PA): determination of clinical limits of efficacy for intracameral delivery. ARVO abstract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(suppl 4):1226.
10. Starck T, Hopp L, Held KS, *et al.* Low-dose intraocular tissue plasminogen activator treatment for traumatic total hyphema, postcataract, and penetrating keratoplasty fibrinous membranes. *J Cataract Refract Surg* 1995;21:219-24.
11. Lundy DC, Sidoti P, Winarko T, *et al.* Intracameral tissue plasminogen activator after glaucoma surgery. Indications, effectiveness, and complications. *Ophthalmology* 1996;103:274-82.
12. Zalta AH, Sweeney CP, Zalta AK, Kaufman AH. Intracameral tissue plasminogen activator use in a large series of eyes with valved glaucoma drainage implants. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1487-93.
13. Heiligenhaus A, Steinmetz B, *et al.* Recombinant tissue plasminogen activator in cases with fibrin formation after cataract surgery: a prospective randomised multicentre study. *Br J Ophthalmol* 1998;82:810-5.
14. Kim MH, Koo TH, Sah WJ, *et al.* Treatment of total hyphema with relatively low-dose tissue plasminogen activator. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29:762-6.
15. Lim JI, Fiscella R, *et al.* Intraocular penetration of topical tissue plasminogen activator. *Arch Ophthalmol* 1991;109:714-7.
16. Cellini M, Baldi A, *et al.* Topical treatment of postvitrectomy fibrin formation with tissue plasminogen activator. *Int Ophthalmol* 1994-95;18:351-3.
17. Zwaan J, Latimer WB. Topical tissue plasminogen activator appears ineffective for the clearance of intraocular fibrin. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29:476-83.
18. Lim JI, Maguire AM, *et al.* Intraocular tissue plasminogen activator concentrations after subconjunctival delivery. *Ophthalmology* 1993;100:373-6.
19. Wedrich A, Menapace R, *et al.* Intracameral tissue plasminogen activator to treat severe fibrinous effusion after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:873-7.
20. Klais CM, Hattenbach LO, *et al.* Intraocular recombinant tissue plasminogen activator fibrinolysis of fibrin formation after cataract surgery in children. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:357-61.
21. Siatiri H, Beheshtnezhad AH, Asghari H. Intracameral tissue plasminogen activator to prevent severe fibrinous effusion after congenital cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1458-61.
22. Wu T, Wang H. Intracameral recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of severe fibrin reaction in endophthalmitis. *Eye* 2009;23:101-7.
23. Meyer CH, Scholl HP, Eter N, *et al.* Combined treatment of acute subretinal haemorrhages with intravitreal recombinant tissue plasminogen activator, expansile gas and bevacizumab: a retrospective pilot study. *Acta Ophthalmol* 2008;86(5):490-4.
24. Mozaffarieh M, Heinzl H, *et al.* In-patient management and treatment satisfaction after intravitreal plasminogen activator injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(11):1421-8.
25. Hesse L, Schmidt J, *et al.* Management of acute submacular hemorrhage using recombinant tissue plasminogen activator and gas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237(4):273-7.
26. Hattenbach LO, Klais C, *et al.* Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in the treatment of submacular hemorrhage under various conditions. *Ophthalmology* 2001;108(8):1485-92.
27. Krepler K, Kruger A, *et al.* Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in subretinal hemorrhage caused by age-related macular degeneration. *Retina* 2000;20(3):251-6.
28. Muqit MM, Ghanchi FD. Can intravitreal tissue plasminogen activator and SF6 gas facilitate management of macular degeneration with photodynamic therapy? *Eur J Ophthalmol* 2008;18(4):591-4.
29. Laatikainen L, Mattila J. The use of tissue plasminogen activator in posttraumatic hyphema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:67-8.
30. Cilveti Puche A, Lapeira Andraca M, *et al.* Fibrinolisis sistémica con rTPA en OACR. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;4:9.
31. Fernández FJ, Guelbenzu S, *et al.* Fibrinolisis selectiva de arteria oftálmica en la OACR. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002;2:7.
32. Schmidt P, Schulte-Mönting J, *et al.* Prognosis of CRAO: local intraarterial fibrinolysis versus conservative treatment. *Am J Neurorad* 2002;23:1301-7.
33. Feltgen N, Neubauer A, *et al.* Multicenter study of the European Assessment Group for Lysis in the Eye (EAGLE) for the treatment of CRAO: design issues and implications. EAGLE study report no.1. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005.
34. Sánchez A, Pérez F, Bejarano C, *et al.* Hemorragia vítrea postvitrectomía en retinopatía diabética y activador tisular del plasminogeno. Disponible en: <http://www.oftalmo.com/seo/archivos/maquetas/O/66E9BE32-2973-3A09-B346-00000C572EA0/articulo.html> (acceso 12 abril 2009).
35. Jaffe GJ, Abrams GW, Williams GA, Han DP. Tissue plasminogen activator for postvitrectomy fibrin formation. *Ophthalmology* 1990;97(2):184-9.