

Vitreolisis farmacológica con ocriplasmina. Primeros casos en el Hospital Vall d'Hebron

Pharmacological vitreolysis with ocriplasmin. First cases in Vall d'Hebron Hospital

M. Garriga Beguiristain¹, MA. Zapata^{1,2}, S. Copete¹, A. Boixadera¹, D. Velázquez¹, R. Rodríguez Infante¹, L. Distefano¹, J. García-Arumí^{1,3}

¹Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ²Clínica Girona. Girona. ³Instituto de Microcirugía Ocular (IMO). Barcelona.

Correspondencia:

Mireia Garriga Beguiristain

E-mail: mireiagarrigabeguiristain@gmail.com

Resumen

Propósito: Evaluar la respuesta a la administración intravítrea de ocriplasmina en aquellos pacientes con tracción vitreomacular (TVM) tratados en este centro. **Métodos:** Serie de casos retrospectiva en un único centro. Se seleccionaron pacientes con TVM tratados con ocriplasmina tomando en cuenta las visitas de la semana previa al tratamiento, tras día, semana, mes y a los 6 meses del mismo. Las variables analizadas fueron: mejor agudeza visual corregida (MAVC), fondo de ojo, morfología macular mediante los dispositivos OCT de dominio espectral y *swept source*, y efectos secundarios acontecidos. **Resultados:** Se incluyeron 7 ojos de 7 pacientes (6 mujeres y 1 varón). En 5 de ellos (71%) se observó una resolución completa de la TVM a las 24 horas de la inyección, con una mejoría media de MAVC de 5 líneas. En los 2 ojos restantes (29%) la TVM se mantuvo igual, descendiendo la MAVC 1 línea. En uno de los casos con agujero macular (AM) se consiguió el cierre (50%). Una semana tras el tratamiento se detectó fluido subretiniano (FSR) foveal junto con alteración de la capa elipsoidea en 4 ojos (57%), resolviéndose en 3 de ellos al control del mes. Refirieron complicaciones agudas 4 de los pacientes tratados (57%). **Conclusiones:** El uso de ocriplasmina intravítrea en este centro mostró resultados comparables a las series previamente publicadas, pudiendo ser considerado si el paciente cumple criterios de buen pronóstico.

Resum

Propòsit: Avaluar la resposta a l'administració intravítrea d'ocriplasmina, en aquells pacients amb tracció vitreomacular (TVM) tractats en aquest centre. **Mètodes:** Sèrie de casos retrospectiva a un únic centre. Es van seleccionar els pacients amb TVM tractats amb ocriplasmina tenint en compte les visites de la setmana anterior al tractament i les posteriors al dia, setmana, mes i als 6 mesos. Les variables analitzades van ser: millor agudeza visual corregida (MAVC), fons d'ull, morfologia macular mitjançant els dispositius OCT de domini espectral i *swept source*, i efectes secundaris ocorreguts. **Resultats:** Es van incloure 7 ulls de 7 pacients (6 dones i 1 home). En 5 d'ells (71%) es va observar una resolució completa de la TVM a les 24 hores de la injecció, amb una milloria mitja de MAVC de 5 línies. En els dos ulls restants (29%) la TVM es va mantenir igual, baixant la MAVC una línia. A un dels 2 casos amb forat macular (FM) es va aconseguir el tancament (50%). Una setmana després del tractament es va detectar fluid subretinià (FSR) foveal amb alteració de la capa d'elipsoïdes a 4 dels ulls (57%), resolent-se en 3 d'ells al control del mes. Van referir complicacions agudes 4 dels pacients tractats (57%). **Conclusions:** L'ús d'ocriplasmina intravítrea en aquest centre mostra resultats comparables a les sèries prèviament publicades, podent ser considerat si el pacient compleix criteris de bon pronòstic.

Abstract

Purpose: To evaluate the response to the intravitreal administration of ocriplasmin, in patients with vitreomacular traction (VMT) treated at the center. **Methods:** Retrospective case series, in a single center. Patients with VMT were selected monitoring the visits of the week before the treatment and later to the day, week, month and 6 months. The analyzed variables were: best corrected visual acuity (BCVA), ocular fundus, macular morphology using the OCT devices of spectral domain and swept source, and side effects occurred. **Results:** Seven eyes of seven patients (six female and one male) were included. Five of them (71%) showed a complete resolution of the VMT 24 hours after the injection, with a 5 lines average improvement on the BCVA. In the other two eyes (29%) remained the same VMT and the BCVA dropped one line. One of the two patients with macular hole (MH) reached the closure (50%). A week after the treatment in four of the eyes (57%) foveal subretinal fluid (FSR) was detected associated to an alteration of the ellipsoid layer, being solved at the one month control. Four of the patients referred acute complications (57%). **Conclusions:** The use of intravitreal ocriplasmin in this center shows comparable results to those series published previously. It may be considered if the patient meets criteria of good prognosis.

Artículo premiado a la mejor Comunicación Oral en el 46º Congreso de la Sociedad Catalana d'Oftalmología.

Introducción

El desprendimiento de vítreo posterior es un proceso fisiológico asociado a la edad por el cual el gel vítreo se licua y escinde de la superficie retiniana de forma progresiva.

Se conoce como tracción vítreomacular (TVM) a aquel desprendimiento de vítreo incompleto ocasionado por adherencias fuertes y persistentes entre el córtex vítreo y la membrana limitante interna localizadas en el área macular. En consecuencia la morfología retiniana foveal y circundante se ve alterada, pudiendo ocasionar síntomas visuales tales como metamorfopsia, fotopsias, visión borrosa y/o pérdida objetiva de agudeza visual¹.

Con el fin de homogenizar conceptos y criterios diagnósticos y terapéuticos se ha establecido una nueva clasificación de las diferentes alteraciones de la interfase vitreomacular, por el *International Vitreomacular Traction Study Group*² (Tabla 1).

La Ocriplasma (Jetrea®) es el primer y único agente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA, Octubre 2012) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA, Marzo 2013) para la vitreólisis enzimática. Presenta la misma actividad catalítica de la plasmina, como forma truncada recombinada de su parte enzimática. Ocasiona la hidrólisis de la fibronectina, la laminina y otros componentes estructurales de la interfase vitreoretiniana, conduciendo al desprendimiento vítreo completo mediante la lisis de las adhesiones y la licuefacción del gel vítreo.

Actualmente el tratamiento de la TVM viene determinado por la sintomatología, la MAVC, las alteraciones anatómicas maculares detectadas por OCT y los factores pronósticos presentes. De más a menos intervencionista se optará entre realizar un seguimiento

observacional estrecho, administrar ocriplasma intravítrea o realizar una vitrectomía vía pars plana (Figura 1)³.

Métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de la serie de casos tratados con ocriplasma en el Servicio de Oftalmología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

Solo fueron incluidos pacientes con diagnóstico de TVM sintomática diagnosticada mediante OCT. Previa conformidad del paciente y siendo el tratamiento autorizado individualmente por la comisión farmacéutica del centro, se procedió a administrar el fármaco según ficha técnica y bajo condiciones de asepsia (una única inyección intravítrea de 0,125 mg de ocriplasma, 0,1 ml de solución diluida).

Tanto en la visita previa al tratamiento como en los controles posteriores realizados a las 24h, 1 semana, 1 mes y 6 meses se evaluó la MAVC con el test de Snellen, se realizó fondo de ojo bajo dilatación y OCT macular de dominio espectral (cirrus HD, Carl Zeiss, Jenna) y *swept source* (triton, Topcon, Japón). Además se registraron los efectos adversos descritos por el paciente.

Resultados

Siete ojos de siete pacientes fueron incluidos en el estudio (6 mujeres, 1 hombre).

La edad media de los pacientes era de 61,8 años. El tiempo medio entre la detección de la patología y el tratamiento fue de 6,6 semanas. Del total de siete pacientes dos tenían una TVM

Adhesión o tracción vitreomacular	Focal	≤1500 μm	Aislada o concomitante		
	Amplia	>1500 μm			
Agujero macular de grosor completo	Pequeño	≤250 μm	± opérculo	1º o 2ª	+/- TVR
	Mediano	250-400 μm			
	Grande	>400 μm	+ opérculo		
Agujero macular inminente					
Agujero lamelar					
Pseudoagujero macular					

Tabla 1. Nueva clasificación de las alteraciones en la interfase vitreomacular.

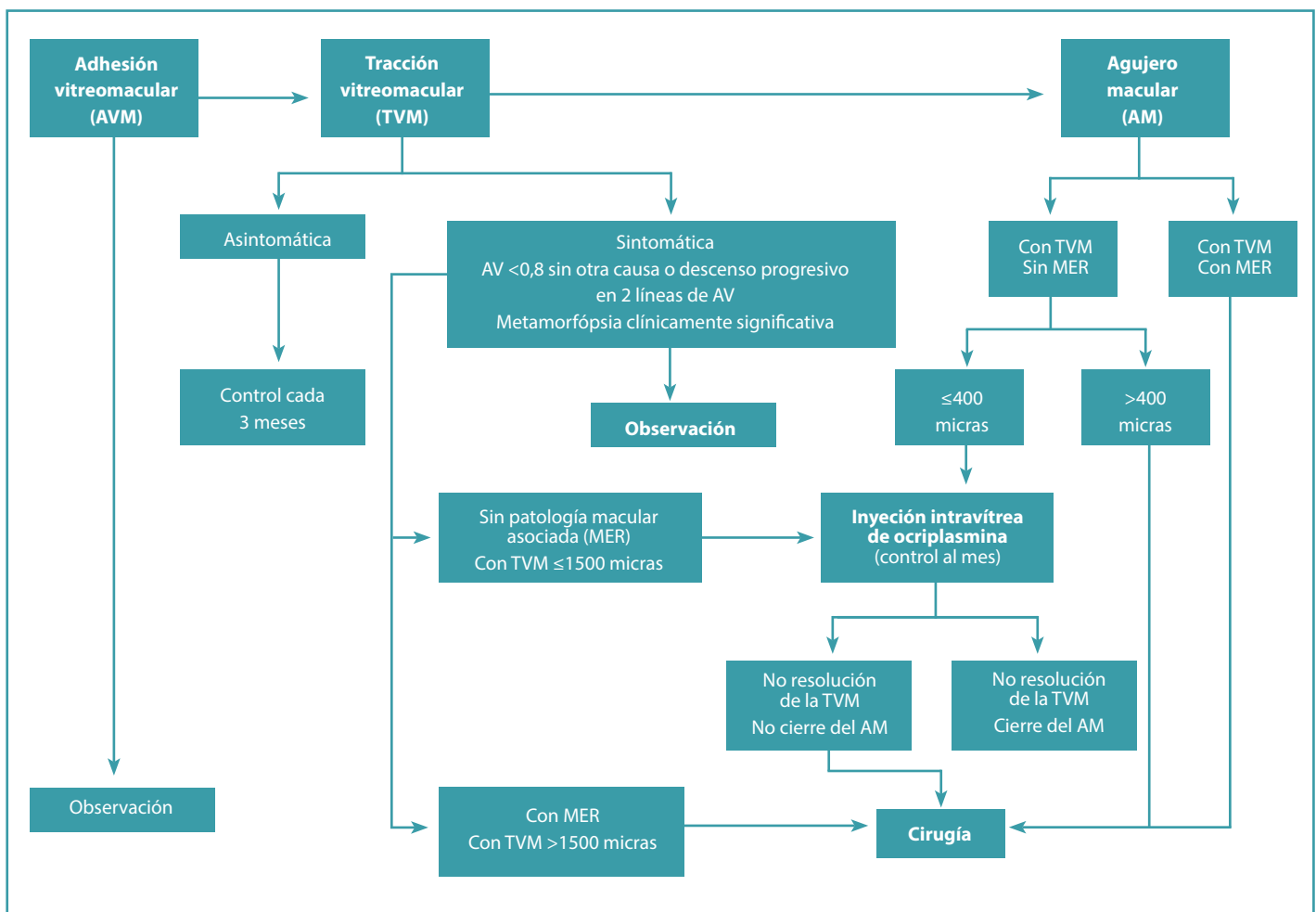


Figura 1. Algoritmo terapéutico de las alteraciones de la interfase vitreoretiniana establecido por la SERV.

aislada. El resto presentaban de forma concomitante dos agujeros maculares (AM), una membrana epirretiniana (MER) y un edema macular quístico (EMQ).

A las 24 horas de la inyección de ocriplasma cinco de los ojos (71%) experimentaron la resolución de la TVM. Cuatro de ellos describieron miodesopsias y fotopsias autolimitadas durante la primera semana posterior al tratamiento. Todos ellos fueron tratados en un plazo medio de una semana desde el diagnóstico.

En los dos ojos no respondedores (29%) la TVM se mantuvo morfológicamente igual, descendiendo la MAVC 1 línea en ambos (Figuras 2 y 3).

En uno de los casos con AM asociado se observó el cierre del mismo al mes del tratamiento, mejorando su MAVC en 4 líneas

(Figura 4). El otro AM permaneció abierto pese a la liberación de la TVM y a los tres meses de seguimiento se decidió realizar una VPP con pelado de membrana limitante interna, logrando de esta forma su resolución (Figura 5).

Los otros 4 casos con liberación de la TVM consiguieron una restitución de la morfología foveal significativa y en 3 de ellos su MAVC mejoró 5 líneas (Figuras 6 y 7). Solo el caso con MER concomitante mantuvo su MAVC en 20/50 (Figura 8).

La aparición de FSR foveal se hizo patente en los OCT de control (1ª semana) en los 5 casos respondedores a ocriplasma, desapareciendo ya en el OCT del mes y persistiendo solo en el paciente con AM concomitante al control de los 6 meses (Figura 5).

Caso 2. Mujer de 73 años. Pseudofaquia. TVM+Agujero lamelar.
MAVC pre 20/60 >> MAVC post 20/100

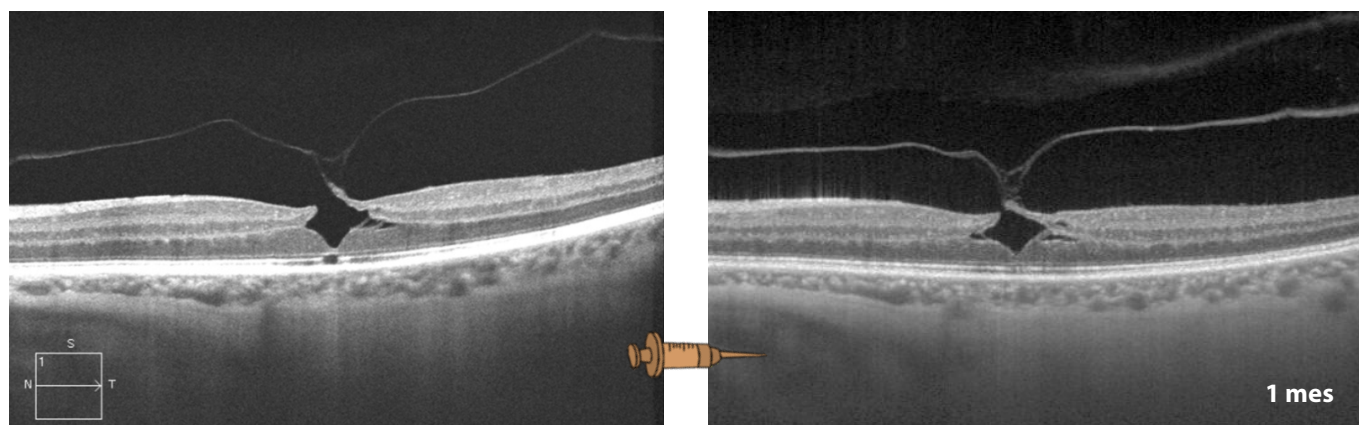


Figura 2. Imágenes OCT pre y post-tratamiento del caso 2.

Caso 4. Mujer de 75 años. Pseudofaquia. TVM+Edema macular crónico.
MAVC pre 20/100 >> MAVC post 20/200

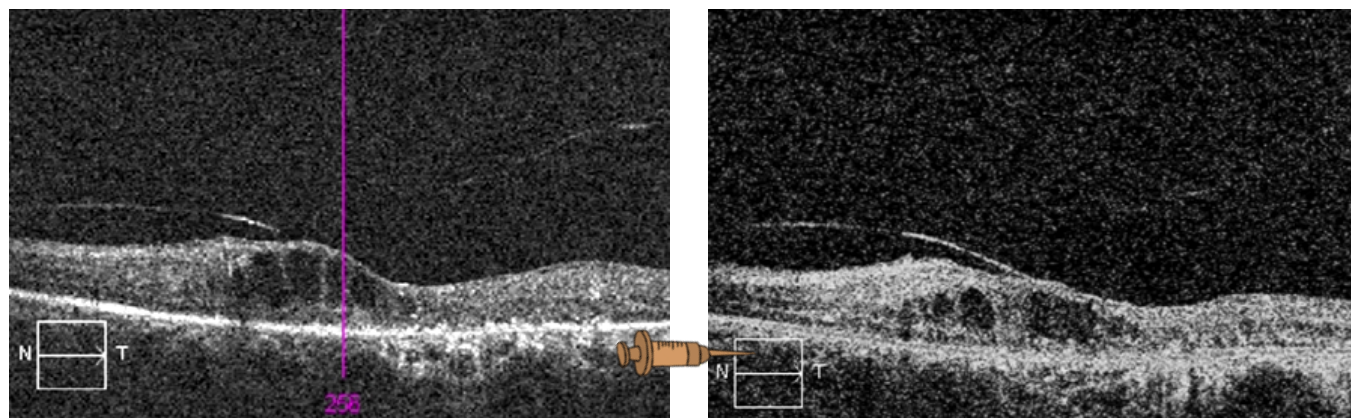


Figura 3. Imágenes OCT pre y post-tratamiento del caso 4.

Caso 7. Mujer de 43 años. Faquia. TVM + AM.
MAVC pre 20/50 >> MAVC post 20/20

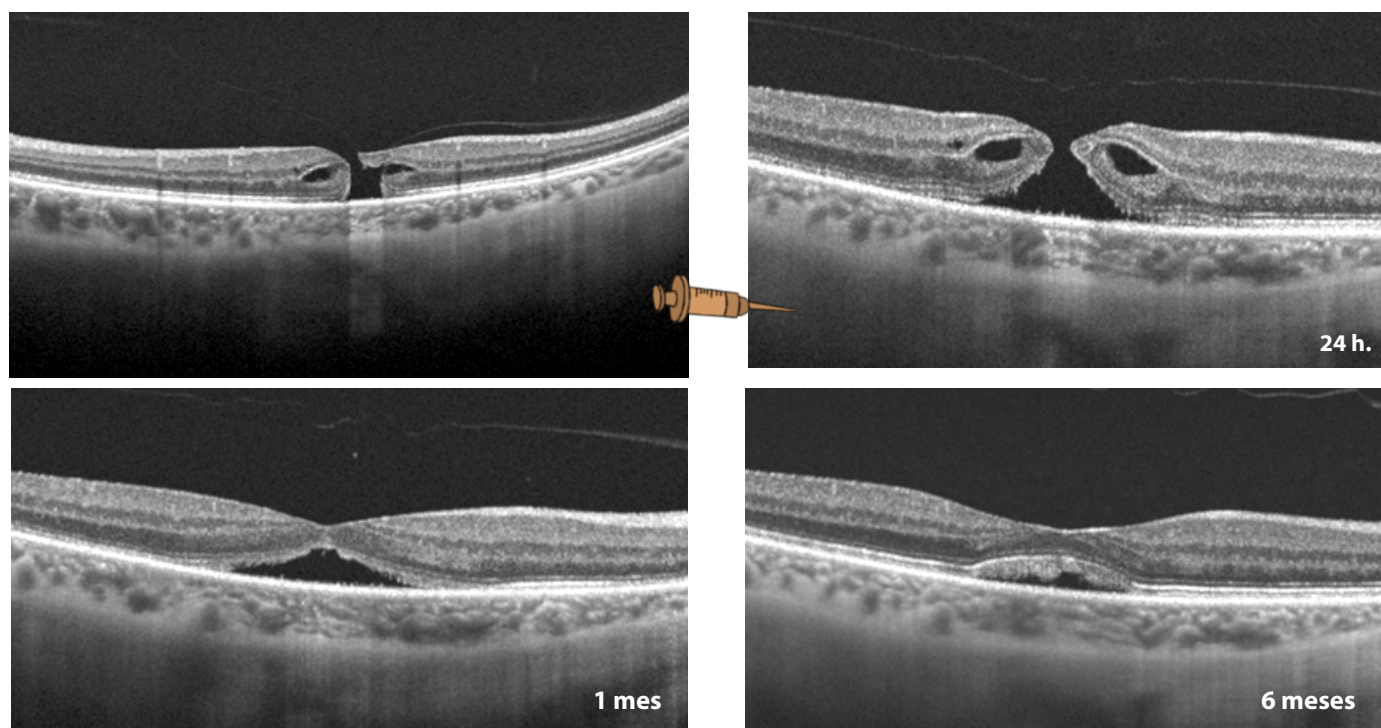


Figura 4. Imágenes OCT pre y post-tratamiento del caso 7.

Caso 3. Mujer de 65 años. Faquia. TVM+AM.
MAVC pre 20/200 >> MAVC post 20/200

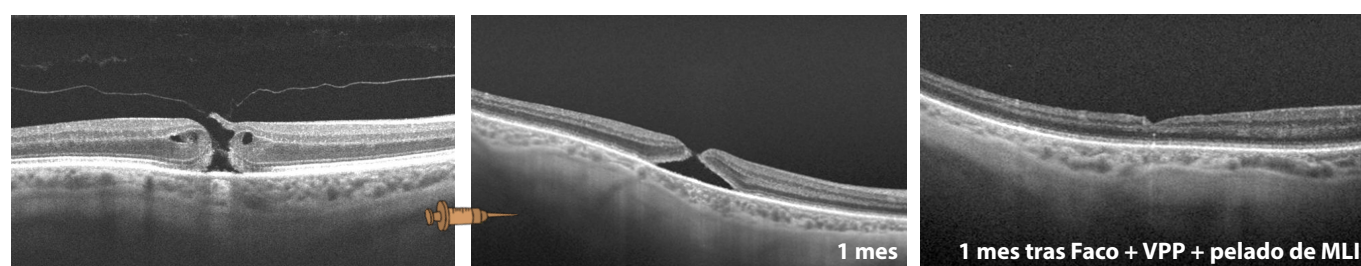


Figura 5. Imágenes OCT pre y post-tratamiento del caso 3.

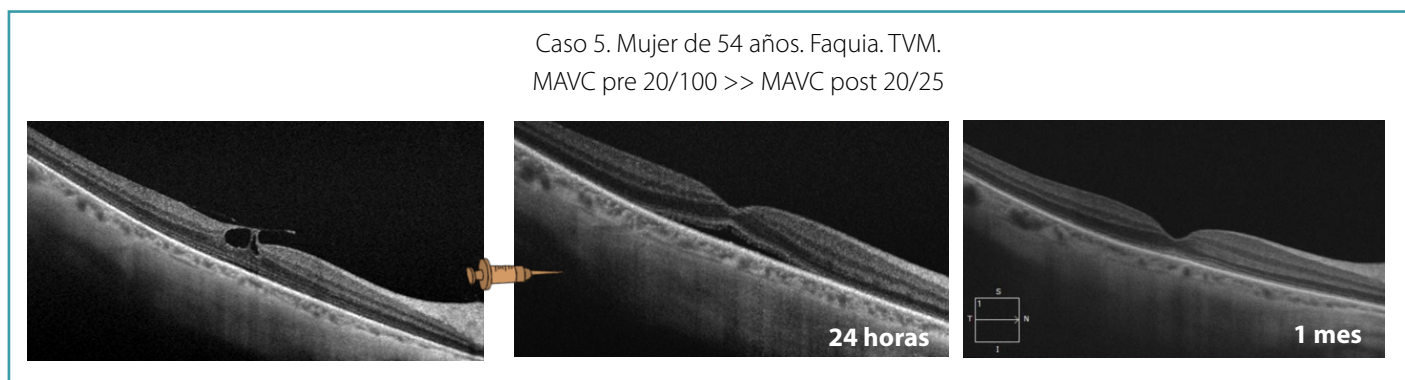


Figura 6. Imágenes OCT pre y post-tratamiento del caso 5.

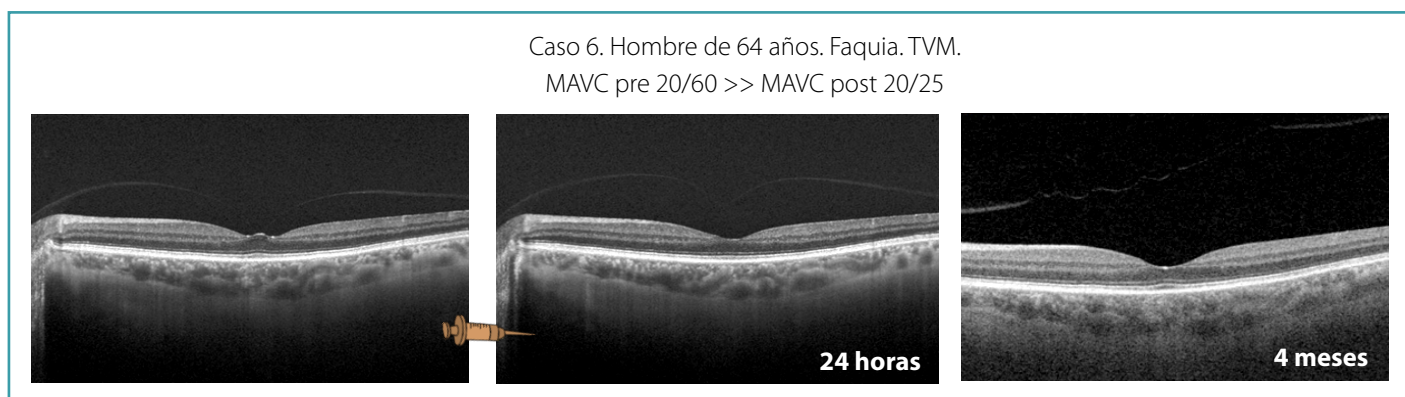


Figura 7. Imágenes OCT pre y post-tratamiento del caso 6.

Discusión

Los siete pacientes incluidos en esta serie cumplían los criterios de indicación de tratamiento establecidos en los estudios (MIVI-TRUST)⁴.

Los resultados obtenidos, sesgados por el reducido tamaño muestral, presentan un índice de respuesta al tratamiento mayor al presentado de los estudios pivotaes, tanto en el objetivo primario de liberación de la TVM (71% vs. 26,5% respectivamente) como en el secundario de cierre del AM (50% vs. 40,6% respectivamente).

En el análisis por subgrupos realizado en los pacientes del MIVI-TRUST⁵ y corroborado en las series posteriores publicadas^{6,7} se establecieron una grupo de características clínicas basales predictivas de una buena respuesta al tratamiento (Pacientes fáquicos, edad menor a 65 años, ausencia de membrana epirretiniana (MER), TVM menor de 1500 micras y AM menor de 400 micras).

A excepción de la ausencia de MER, el resto de criterios se presentan en los cinco casos respondedores de esta serie. Por otro lado, aquellos dos ojos que no presentaron respuesta correspondían a pacientes pseudofáquicos y mayores de 65 años. Planteamos la posibilidad que un mayor tiempo de espera en recibir el tratamiento (en estos casos 12 semanas) pueda condicionar también de forma negativa a la respuesta al fármaco.

Se describe la presencia de fluido subretiniano (FSR) foveal junto a una disrupción de la capa de las elipsoides en la retina adyacente en la serie de casos presentada por Singh *et al.*⁶ (7 de los 17 pacientes), en la serie de Nudleman E, *et al.*⁸ (73,3%) y también en el análisis pre y postmarketing llevado a cabo por Hahn P, *et al.*⁹ (Ningún caso pre-marketing, 8 casos post-marketing). En 4 pacientes respondedores de esta serie también se detectó FSR y disrupción en la capa elipsoides en las imágenes de OCT de la segunda visita de control post-tratamiento (1ª semana). Al desaparecer el FSR al

Caso 1. Mujer de 59 años. Faquia. TVM + MER
MAVC pre 20/50 >> MAVC post 20/50

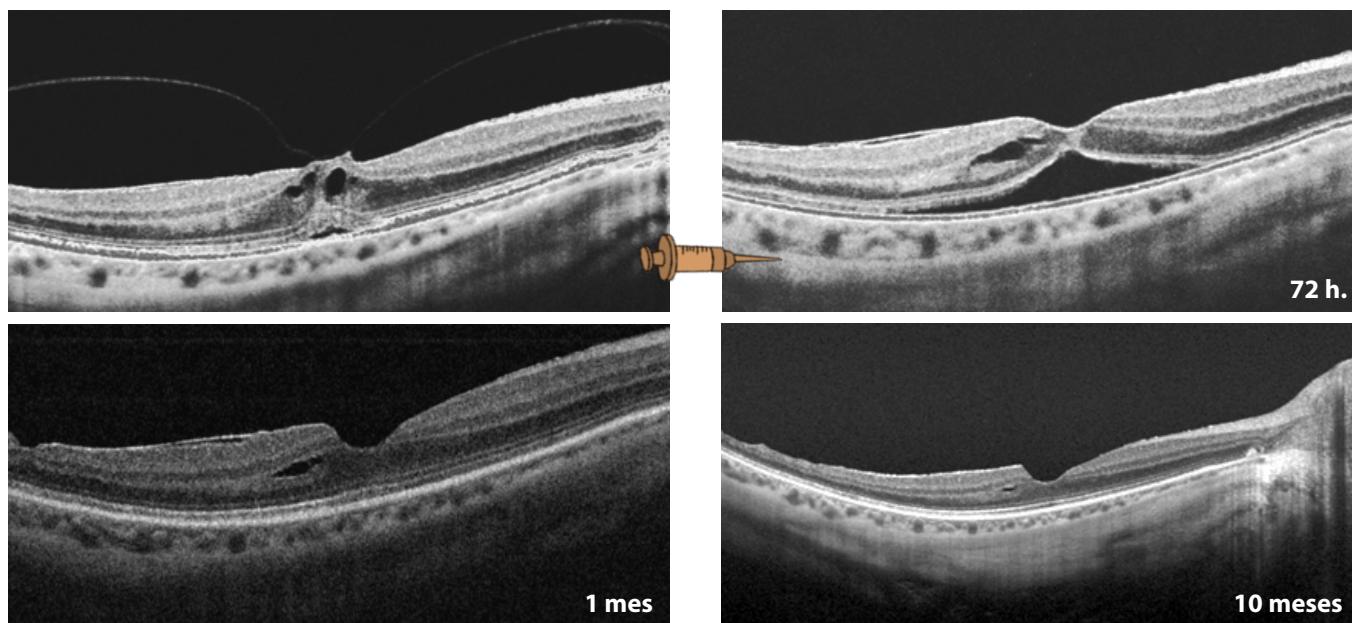


Figura 8. Imágenes OCT pre y post-tratamiento del caso 1.

mes del tratamiento en 3 de ellos su MAVC mejoró en una línea, manteniéndose esta estable hasta los 6 meses en el caso donde persistió la alteración.

Conclusión

La vitreolisis farmacológica con ocriplasma se presenta como una nueva opción terapéutica en casos de TVM que precisan tratamiento. La revisión de datos recogida en este centro asemeja los resultados de las grandes series publicadas en la literatura hasta la fecha, permitiendo a los facultativos escoger de forma mucho más precisa aquellos pacientes tipo que se beneficiarían del tratamiento, y evitando someter a tal procedimiento a aquellos que no cumplan criterios de buena respuesta.

Bibliografía

1. Steel DH, Lotery AJ. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye (Lond)*. 2013;27 Suppl 1:S1-21.
2. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, *et al*. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120:2611-9.
3. Garcia-Layana A, Garcia-Arumi J, Ruiz-Moreno JM, *et al*. A review of current management of vitreomacular traction and macular hole. *J Ophthalmol*. 2015;2015:809640.
4. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, *et al*. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012;367:606-15.
5. Haller JA, Stalmans P, Benz MS, *et al*. Efficacy of intravitreal ocriplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: subgroup analyses from two randomized trials. *Ophthalmology*. 2015;122:117-22.
6. Singh RP, Li A, Bedi R, *et al*. Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:356-60.
7. Willekens K, Abegao PL, Vandewalle E, *et al*. Improved efficacy of ocriplasmin for vitreomacular traction release and transient changes in optic disk morphology. *Retina*. 2015;35:1135-43.
8. Nudleman E, Franklin MS, Wolfe JD, *et al*. Resolution of subretinal fluid and outer retinal changes in patients treated with ocriplasmin. *Retina*. 2016 Apr;36(4):738-43.
9. Hahn P, Chung MM, Flynn HW, Jr., *et al*. Safety profile of ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion: A Comprehensive Analysis of Premarketing and Postmarketing Experiences. *Retina*. 2015;35(6):1128-34.