

Trombolisis intrararterial en la oclusión de la arteria central de la retina

Intra-arterial thrombolysis in central retinal artery occlusion

Elianne Perera Miniet, Yenelis Molina Santana, Juan Carlos Llibre Guerra, Meisy Ramos López, Lainé García Ferrer

Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La oclusión de la arteria central de la retina es considerada una urgencia oftalmológica con mal pronóstico visual, a pesar de los métodos convencionales de tratamiento. Los recientes avances en neurorradiología permiten realizar un cateterismo selectivo en la arteria oftálmica e inyectar un agente fibrinolítico cerca del lugar de la obstrucción. Esta intervención podría ser efectiva en ciertos tipos de oclusiones y se han obtenido resultados prometedores en pacientes con oclusiones de la arteria central de la retina. Se realizaron búsquedas en diferentes publicaciones relacionadas con la especialidad en los últimos 10 años en bases de datos de revistas líderes de Oftalmología, con el objetivo de mostrar la trombolisis intrararterial como opción de tratamiento para la oclusión de la arteria central de la retina. La baja incidencia de esta enfermedad, además de que los pacientes acuden a consulta con frecuencia fuera del periodo de ventana, son justificantes por las que no se recogen respuestas definitivas, lo que se suma a la heterogenicidad de tratamiento coadyuvante empleado en los diferentes centros y al uso de fibrinolíticos y de dosis variados. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados que permitan determinar su superioridad frente a las medidas convencionales, el grado de beneficio en contraposición al riesgo de eventos adversos y el tipo de pacientes que son candidatos a esta medida terapéutica que se acerca de manera prometedora para mejorar el pronóstico visual de estos pacientes.

Palabras clave: trombolisis; oclusión de la arteria central de la retina.

ABSTRACT

The occlusion of the retina central artery is considered an ophthalmological emergency with poor visual prognosis, despite conventional treatment methods. Recent advances in neuroradiology allow a selective catheterization in the ophthalmic artery and inject a fibrinolytic agent near the site of the obstruction. This intervention could be effective in certain types of occlusions and promising results have been obtained in patients with Central Retina Artery occlusions. We searched different publications related to the specialty, using the database of leading journals of ophthalmology, in the last 10 years; with the objective of showing intra-arterial thrombolysis as an option of treatment for the Retinal Central Artery Occlusion. The low incidence of this disease, together with the fact that patients frequently visit outside the window period, are justifying why no definitive answers are collected, which adds to the heterogeneity of coadjuvant treatment used in the different centers, controversial window period and use of fibrinolytics and varied doses. Randomized clinical trials are required to determine its superiority to conventional measures, the degree of benefit as opposed to the risk of adverse events and the type of patients that are candidates for this therapeutic approach that is promising to improve the visual prognosis of these patients.

Key words: thrombolysis; occlusion of the central artery of the retina.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad oclusiva de la arteria retiniana puede manifestarse de diversas formas clínicas, dentro de la cual juega un papel de significativa importancia la oclusión de la arteria central de la retina (OACR), la cual es considerada una emergencia oftalmológica. La OACR tiene una frecuencia de 1/10 000 casos. Es ligeramente más predominante en hombres que en mujeres, y en mayores de 60 años. Es de considerar que la expectativa de vida de los pacientes con obstrucción aguda de la arteria central de la retina es de 5,5 años y entre el 1 al 2 % de los cuadros son bilaterales.

Múltiples condiciones están asociadas a la oclusión de la arterial retinal; entre ellas se encuentran factores relacionados con trombosis, embolia, infecciones, enfermedades inmunológicas, factores hematológicos, vasculares y tóxicos. La arteria central de la retina se divide por dicotomías sucesivas. Sus ramas circulan por la capa de fibras nerviosas y de células ganglionares. Esta arteria es responsable de la irrigación de las capas internas de la retina. Se trata de una circulación terminal, sin colaterales ni anastomosis.

Al ocurrir la obstrucción se produce pérdida de la irrigación sanguínea a nivel de la retina interna. Esto se traduce en disminución de la agudeza visual súbita. La oclusión aguda provoca edema de las capas internas de la retina, necrosis isquémica y aspecto opaco blanquecino, con mayor densidad hacia el polo posterior. La foveola asume un aspecto de "mancha rojo-cereza" por la combinación de la perfusión y la integridad intacta de la coroides y el epitelio pigmentario de la retina por debajo de ella, así como la integridad de la perfusión de la foveola que depende de la coriocapilar.^{1,2}

La oclusión de la arteria central de la retina resulta habitualmente en pérdida severa y permanente de la visión.³ Como emergencia oftalmológica, el tratamiento debe instaurarse inmediatamente tras el diagnóstico clínico, incluso antes de los estudios complementarios.

El tratamiento de la OACR permanece controversial. Muchas han sido las terapéuticas que intentan la recuperación visual en estos pacientes desde que se realizara la primera publicación acerca de un paciente que sufría esta enfermedad, en el año 1859, por *Albrecht Von Graefe*. El manejo tradicional o convencional incluye el descenso de la presión intraocular para mejorar la perfusión dentro del ojo, con el empleo de masaje ocular digital o a través de lente de contacto, paracentesis de cámara anterior, hemodilución, cámara hiperbárica, esteroides, anticoagulantes, hipotensores oculares tópicos y orales. Otras acciones descritas incluyen la inhalación de carbógeno (95 % O₂ + 5 % CO₂) durante 10 minutos cada 2 horas por 2 días. A pesar del empleo de estos procedimientos, menos del 10 % de los pacientes reportan recuperación de la visión.^{4,5}

En el año 1991, un nuevo tratamiento mínimamente invasivo en pacientes con oclusión de la arteria central de la retina fue propuesto. Esta terapia, llamada trombolisis intrarterial, es comparada con la terapia mínimamente invasiva utilizada en pacientes con Ictus isquémico.^{6,7} En la actualidad los agentes trombolíticos y la trombectomía mecánica son empleados de manera rutinaria en el tratamiento de múltiples patologías arteriales oclusivas. Los recientes avances en neurorradiología permiten realizar un cateterismo selectivo en la arteria oftálmica e inyectar un agente fibrinolítico cerca del lugar de la obstrucción. Esta intervención podría ser efectiva en ciertos tipos de oclusiones y se han obtenido resultados prometedores en pacientes con oclusiones de la arteria central de la retina.⁸

TROMBOLISIS INTRARTERIAL COMO TRATAMIENTO PARA LA OCLUSIÓN DE LA ARTERIA CENTRAL DE LA RETINA

Con el objetivo de mostrar la trombolisis intrarterial como opción de tratamiento para la oclusión de la arteria central de la retina, se realizó búsquedas en diferentes publicaciones relacionadas con la especialidad, utilizando base de datos de revistas líderes de Oftalmología. Se emplearon los siguientes términos combinados, mediante la utilización de operadores booleanos: trombolisis, trombolisis intrarterial, oclusión de la arteria central de la retina, fibrinolítico, en idioma inglés y/o español en los últimos 10 años. Para seleccionar los artículos a incluir, se utilizaron los siguientes criterios: artículos que contuvieran evidencia relacionada con el tema, resultante de ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales o series de casos. Los artículos sobre casos aislados no fueron considerados.

La administración intrarterial de agentes trombolíticos tiene un doble beneficio: el del efecto trombolítico mecánico de la introducción del propio catéter y en segundo lugar se puede obtener una mayor concentración local del fármaco, así como la posibilidad de ruptura mecánica para facilitar la trombolisis. Los mayores inconvenientes de la terapéutica intrarterial son la necesidad de contar con recursos humanos y materiales de neurorradiología intervencionista.

Una vez que se cuenta con el personal adiestrado y el equipamiento necesario, las evaluaciones riesgo-beneficio, en la actualidad, muestran resultados alentadores para el tratamiento de las patologías oclusivas y en particular de la arteria central de la retina. Es significativo valorar que el proceder a realizar para la arteria central de la retina, sería relativamente sencillo en comparación con el abordaje de otros vasos enfrentados por los equipos de trabajo de neurorradiología intervencionista.

La trombolisis intrarterial en oclusiones de la arteria central de la retina se realiza mediante abordaje femoral habitual, donde se emplaza el catéter guía en la arteria carótida interna cervical. Se realiza arteriografía carotídea, y a través del catéter portador se asciende un microcatéter. Se realiza microcateterización selectiva de la arteria oftálmica, a través del cual se puede administrar medicamentos que produzcan el efecto trombolítico deseado.⁹ En tal sentido, se han empleado como agentes fibrinolíticos a este nivel en la mayoría de los estudios revisados, la urokinasa y el activador tisular del plasminógeno.

La urokinasa es una enzima producida por los riñones, donde se utilizan cultivos de células renales humanas para producir esta sustancia. Es un trombolítico parenteral indicado para la lisis de los émbolos pulmonares, los trombos de las arterias coronarias causantes de los infartos transmurales, en la eliminación de oclusiones en los catéteres intravenosos, y en desórdenes tromboembólicos como la oclusión de la arteria retinal. Por ser un producto endógeno, las reacciones de hipersensibilidad son menos frecuentes que con la estreptoquinasa, quien fuera la empleada en los inicios de este proceder, pero con resultados negativos de manera general.¹⁰

La urokinasa ejerce su acción sobre el sistema fibrinolítico endógeno para convertir el plasminógeno a plasmina y rompe directamente el enlace arginina-valina en el plasminógeno. La plasmina degrada la fibrina y el fibrinógeno y también los factores procoagulantes V y VIII. La conversión del plasminógeno a plasmina tiene lugar no solo en la sangre sino también en el trombo. Los productos de degradación de la fibrina y del fibrinógeno ejercen un efecto anticoagulante clínicamente significativo, que se mantiene en la circulación durante unas 24 horas. Como resultado de la disminución de los niveles plasmáticos de fibrinógeno, la urokinasa también reduce la agregación plaquetaria y la viscosidad de la sangre.

Los efectos trombolíticos de la urokinasa disminuyen pocas horas después de la administración, pero los efectos anticoagulantes se mantienen durante 24 horas. La semi-vida plasmática es de unos 20 minutos con un rápido aclaramiento hepático. Los pacientes con disfunción hepática muestran un aclaramiento menor, mientras que los riñones participan poco en la eliminación de esta sustancia. Se han encontrado pequeñas cantidades de urokinasa en la bilis.¹¹

El activador tisular plasminógeno (tPA): alteplasa (1 cadena) o duteplasa (2 cadenas) es un activador natural del plasminógeno, sobre todo una vez que este está unido a la fibrina. Fisiológicamente su especificidad por la fibrina limita la formación sistémica de plasmina, pero durante la terapia antitrombótica se alcanzan altas concentraciones. Es una serie de preteasas que convierten mediante proteólisis limitada el plasminógeno circulante en plasmina. Además, juega un papel importante en la diferenciación terminal la remodelación tisular, la transformación maligna y la ovulación. Ejercen su acción por hidrólisis del enlace arginina 560 - valina 561 en la molécula de plasminógeno.¹²

El tPA tiene específica afinidad por la fibrina. El tPA es una enzima débil en ausencia de fibrina, pero unida a esta incrementa enormemente el grado de activación del plasminógeno. De esta manera, se produce absorción de tPA y plasminógeno al coágulo de fibrina de un modo secuencial con formación de un complejo ternario. La fibrina incrementaría la concentración local de plasminógeno al crear una interacción adicional entre este y el tPA. Es decir, que el proceso fibrinolítico estaría desencadenado por la fibrina y estaría localizado en su superficie.

El gen que expresa el tPA ha sido clonado e insertado en *Escherichia coli* mediante técnicas de DNA recombinante. Esto permite la obtención de cantidades importantes y abre perspectivas optimistas para su aplicación terapéutica para el tPA recombinante (rtPA) que es indistinguible del activador natural aislado.¹²

EL rtPA puede ser obtenido de forma significativa a partir del cultivo de células de melanomas, y se caracteriza por su antigenicidad, especificidad selectiva por el coágulo, lo que evita la aparición de un estado lítico sistémico, y una vida media corta que permite que la hemostasia pueda normalizarse rápidamente.¹³

La uroquinasa y la estreptoquinasa se utilizan habitualmente como agente trombolíticos; ambas carecen de específica afinidad por la fibrina, pues activan el plasminógeno circulante y el ligado a la fibrina de un modo relativamente indiscriminado, e inducen lo que se ha denominado estado lítico sistémico. La plasmina generada en la circulación es inmediatamente neutralizada por la alfa 2 antiplasmina, una vez agotada la capacidad de este inhibidor. Varias proteínas plasmáticas son degradadas por la plasmina como fibrinógeno, factor V, factor VIII, etc., con el consiguiente riesgo de hemorragias. Únicamente puede hablarse de trombolisis específica si el proceso de activación del plasminógeno se localiza en la superficie de la fibrina. Esto solo puede conseguirse con un activador que como el fisiológico interaccione con la fibrina y se active *in situ* (tPA, rtPA).¹⁴

En la actualidad se mencionan nuevos fibrinolíticos como:

- a) *Prouroquinasa*: mayor selectividad por fibrina, menos hemorragias, vida media corta (4 minutos).
- b) *Reteplassa*: fragmento del factor activador del plasminógeno, vida media más larga, más activo.
- c) *Tenecteplasa*: mayor selectividad por fibrina, menos hemorragia, aclaramiento más lento (4 minutos), eficacia clínica y seguridad no clara respecto a la alteplasa y la estreptoquinasa, administración más cómoda, eleva mucho el coste del tratamiento.¹⁵ Sin embargo, en la presente revisión, no se reporta aún su utilización oftalmológica.

Según la revisión realizada, existen varios reportes relacionados con el uso de la trombolisis intrarterial en la OACR, que se refieren al empleo de la uroquinasa como agente fibrinolítico. En tal sentido, investigadores tales como *M. Paques* en Gran Bretaña, *von Mach* en Alemania y *X. Zhang* en China, obtienen resultados positivos en cuanto a la recanalización vascular.¹⁵⁻¹⁸

X. Zhang encuentra mejoría de la perfusión tras el proceder del 71 % de los casos, con diferencia significativa entre la agudeza visual en casos recanalizados ($0,6 \pm 0,04$) y no recanalizados ($0,002 \pm 0,0012$), después de 6 meses del proceder ($p > 0,05$).¹⁸

Sin embargo, con el uso de la urokinasa como agente fibrinolítico a través de la arteria oftálmica, comienzan a reportarse casos en los que ocurrían complicaciones posttrombolisis, dentro de las cuales se menciona la posibilidad de una reacción antígeno-anticuerpo que se traduce en oftalmía simpática, con la consecuente reducción de la visión del ojo contralateral. De esta manera, la utilización de la trombolisis intrarterial en la OACR se reduce.

Con el uso cada vez más frecuente de otros agentes fibrinolíticos como el *recombinant tissue plasminogen activator* (*rtPA* por sus siglas en inglés) comienza nuevamente la aceptación al empleo de la trombolisis en estos casos. Las revisiones realizadas muestran, en su mayoría, resultados muy alentadores en la recuperación anatómica y funcional de estos pacientes; aunque algunos investigadores encuentran resultados contrarios. No obstante, el mayor porcentaje de los estudios se realizan en series pequeñas.

C. *Framme* y otros revisaron 62 casos mediante un estudio retrospectivo en pacientes menores de 85 años, con OACR de menos de 8 horas, de los cuales 17 fueron tratados con trombolisis intrarterial (7 con urokinasa y 10 con *rtPA*) y 45 mediante tratamiento convencional (disminución de la presión intraocular). De los 17 pacientes tratados mediante trombolisis intrarterial, 12 (70,6 %) no mostraron cambios en la agudeza visual, 4 (23,5 %) presentaron mejoría de más de dos líneas de visión, y 1 (5,9 %) mostró mejoría de menos de dos líneas. De los pacientes tratados por vía convencional, 29 (64,4 %) mejoraron en más de dos líneas de visión y 16 (35,6 %) empeoraron la visión. Otro dato interesante de este estudio fue que del total de pacientes tratados con trombolisis intrarterial, 3 (17,6 %) tuvieron complicaciones que consistieron en *ictus*, presentados después del proceder. Es de señalar que estos casos fueron pacientes tratados con urokinasa (42,8 % de los pacientes tratados).⁶

En el año 1996, *Gisbert Richard* y otros presentaron un estudio retrospectivo, no comparativo, de serie de casos, relacionado con el tratamiento de la oclusión de la arteria retinal, mediante fibrinólisis local utilizando 10 - 20 mg de *rTPA*, como una nueva técnica que surgía ante este dramático problema oftalmológico. A los tres meses del tratamiento, la agudeza visual mejoró en 35 pacientes (66 %) de los 53 tratados; 25 (47,2 %) mostraron mejoría de más de dos líneas de visión y 10 (18,8 %) mejoraron en una o dos líneas solamente. Las complicaciones presentadas no se manifestaron de manera estadísticamente significativa, y se reportó como complicaciones en 1 de los casos crisis hipertensiva después del proceder y en otro hemiplejía temporal durante la cateterización.¹⁹

Entre el mes de abril del año 2001 hasta mediados del año 2004 se realizó un estudio en 7 pacientes en México, utilizando como agentes fibrinolíticos *rTPA* y tirofiban, en las primeras 12 horas de ocurrida la OACR, de los cuales 4 recuperaron la visión en forma completa, 2 de manera parcial y en 1 caso no se observó mejoría. Este es el primer reporte en México sobre el uso de trombolisis intrarterial superselectiva para el manejo de la ceguera monocular aguda secundaria a trombosis de la arteria central de la retina. Un aspecto significativo de esta investigación, como en otras en las que emplean estos medicamentos, es que no reportan complicaciones. Tal es el caso de otra publicación consultada durante la presente revisión liderada por *Gyojun Hwang* en Corea, en el año 2010.²⁰

De manera similar, *Seong Joon Ahn* y otros investigaron la eficacia y la seguridad de la trombolisis intrarterial para las OACR aguda, para lo cual evaluaron 101 pacientes, 57 casos tratados mediante trombolisis intrarterial y 44 que habían recibido tratamiento estándar con masaje ocular y tratamiento hipotensor. Los resultados mostraron mejoría en la reperusión precoz (antes del tercer día) en los pacientes tratados con trombolisis intrarterial frente a los tratados con el tratamiento estándar (74,1 % vs. 42,9 %, $p=0,005$).

Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en relación con la recuperación de la agudeza visual entre estos dos grupos. Por otra parte, en los pacientes evaluados que presentaban oclusión de rama y no total de la arteria de la retina, encontraron al mes de evaluados que el grupo tratado mediante trombolisis intrarterial presentaba mayor mejoría de la agudeza visual que el que recibió tratamiento estándar ($1,08 \pm 0,21$ vs. $0,23 \pm 0,26$ [logMAR], $p < 0,001$). En este estudio no se encontraron resultados estadísticamente significativos en cuanto a la aparición de complicaciones tras el proceder intrarterial.^{21,22}

Entre noviembre del año 2006 y abril de 2007, *R. Mach* y *J. Procházka* realizaron un estudio en pacientes con intervalo del evento oclusivo menor de 12 horas, tratados con 0,9 mg/kg de *rTPA*. Se trataron 5 pacientes: 3 con oclusión de la arteria central de la retina y 2 con obstrucción de la rama temporal de la arteria retiniana. Todos (100 %) presentaron mejoría significativa de la visión al día siguiente de la trombolisis, incluyendo 2 (40 %) que mejoraron a 1,0 de agudeza visual.²¹

J. Noble y otros refieren que los investigadores que han revisado la evidencia relacionada con esta opción de tratamiento para la obstrucción de la arteria central de la retina, con el empleo de *rTPA*, muestran resultados positivos en la mejoría de la perfusión y de la recuperación visual de los pacientes, lo que comprobaron en un artículo que realizaron en Toronto, Canada, tras revisar 23 estudios y seleccionar los 10 que cumplían con mayor rigor científico, para un total de 158 pacientes. En el 93 % de estos pacientes se reporta mejoría visual después de la trombolisis intrarterial con *rTPA*, de los cuales el 13 % tenía 20/20 de visión o más, el 25 % con 20/40 o más y el 41 % con 20/200 o más. El 4,5 % de estos pacientes mostraron complicaciones relacionadas con el proceder (ictus isquémico).⁷

Como hemos podido comprobar tras la revisión realizada, los estudios señalan resultados en muestras pequeñas con limitaciones metodológicas. En tal sentido, se observa que en el año 2002 comenzó un estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado; del *European Assessment Group for Lysis in the Eye* (EAGLE por sus siglas en inglés), para evaluar la eficacia terapéutica de la trombolisis intrarterial en comparación con el tratamiento estándar, el cual incluye a pacientes entre 18 y 75 años de edad, con oclusión de arteria central de retina de menos de 20 horas de evolución y afectación de la agudeza visual (menos de 0,32). A pesar de que este estudio se vio precisado a detenerse por falta de inclusión, en el estudio piloto de esta investigación se obtuvieron resultados alentadores en los pacientes tratados mediante trombolisis intrarterial, en comparación con los que recibieron tratamiento estándar.^{6,7}

Una de las interrogantes que se han presentado a los médicos que proponen este proceder cursa en torno a cuál es el momento apropiado para realizar el proceder (período de ventana). Experimentos en animales, en monos con oclusión de la arteria central de la retina transitoria, producida por cierre temporal de la arteria central de la retina por 15-270 minutos, muestran que la retina se recupera bien si la isquemia es limitada a los 97 minutos.^{6,22-24} En contraste con estos resultados, la angiografía fluoresceínica en pacientes humanos muestra que la oclusión de la arteria retiniana es raramente completa, lo que explicaría por qué el tratamiento puede ser efectivo después de intervalos mayores en humanos.⁶

La recuperación de la visión ha sido encontrada hasta después de tres días de la oclusión en humanos.⁶ No obstante, existe un período de ventana, es decir, un tiempo dentro del cual debe ser realizado el proceder trombolítico para obtener mejores resultados. Este período ha sido controversial en los casos con oclusión arterial de la retina.

En tal sentido, investigadores como *Mach*, han señalado buenos resultados en la mejoría de la agudeza visual en pacientes con un período de ventana menor de 18 horas. Igualmente encuentran que cuando el período oclusivo ha tenido lugar hace más de 24 horas, los resultados son malos.¹⁷ Sin embargo, otras investigaciones como la realizada por *Gisbert* y otros no encuentran una correlación significativa entre el tiempo de ocurrida la oclusión y la mejoría de la visión ($p > 0,22$).¹⁹

De manera general, se ha señalado que es posible obtener resultados positivos si la trombolisis se realiza dentro de las primeras 24 horas de ocurrir el evento oclusivo. Aunque los períodos más aceptados se encuentran dentro de las primeras 6 - 12 horas.⁶ Una encuesta publicada en el año 2016 muestra la aceptación por el empleo de la trombolisis intrararterial como tratamiento de la OACR. Se entrevistaron 350 neurooftalmólogos registrados en la *North American Neuro-Ophthalmology Society*, 340 oftalmólogos, 322 neurólogos y 583 optometristas, registrados en sus respectivas asociaciones en el estado de Georgia. Los neurooftalmólogos fueron los que mostraron mayor aceptación a recomendar la trombolisis intrararterial (16 %), frente a los neurólogos (3,5 %) y los oftalmólogos entrevistados (2 %), mientras los optometristas no la señalaron dentro de las opciones terapéuticas (0 %).⁶

CONCLUSIONES

Solo tratamientos evaluados mediante estudios controlados randomizados multicéntricos adquieren recomendación favorable para su empleo habitual. La baja incidencia de la oclusión de la arteria central de la retina, unida a que los pacientes acuden a consulta con frecuencia fuera del período máximo aceptado como ventana, teniendo en cuenta el tiempo de evolución en los pacientes en los que el evento ocurre durante el sueño, hace difícil la realización de un estudio como este. Estas son justificantes por las que el EAGLE tuvo que detenerse y no obtuvo respuestas definitivas, lo que se suma a la heterogeneidad de tratamiento coadyuvante empleado en los diferentes centros, período de ventana controversiales y uso de fibrinolíticos y dosis variados. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados que permitan determinar su superioridad frente a las medidas convencionales, el grado de beneficio en contraposición al riesgo de eventos adversos y el tipo de pacientes que son candidatos, para así poder recomendar la trombolisis intrararterial dentro de los métodos convencionales, como una medida terapéutica prometedora para mejorar el pronóstico visual de los pacientes con oclusión arterial retiniana.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haller JA, Brown DM. Evaluating and integrating new evidence in the treatment of RVO. *Retina Today* [revista en Internet]. 2010 [citado 23 de abril de 2012];(10)Suppl. 1. Disponible en: http://www.bmctoday.net/retinatoday/2010/10/supplement/article.asp?f=e_valuating-and-integrating-new-evidence-in-the-treatment-of-rvo
2. Río M. Manual de diagnóstico y tratamiento en Oftalmología. Sección VI: Retina y Vítreo. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.
3. Arend O, Hoberg A, Bertram B, Reim M, Wolf S. Hemodilution in acute arterial circulatory disorders of the retina. *Act Méd Austr.* 1991;18:66-8.
4. Ahn SJ, Kim JM, Hong JH, W, Ahn J, Park KH, Han MK, Jung C. Efficacy and safety of intra-arterial thrombolysis in central retinal artery occlusion. *IOVS Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(12):7746-55.
5. Blousse V. Thrombolysis for acute central retinal artery occlusion: is it time? *Am J Ophthalmol.* 2008;146(5):631-4.
6. Schumacher M, Brückmann H, Kampik A, Reinhard T. Multicenter study of the European Assessment Group for Lysis in the Eye (EAGLE). *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:950-6.
7. Noble J, Weizblit N, Baerlocher MO, Eng KT. Intra-arterial thrombolysis for central retinal artery occlusion: a systematic review *Br J Ophthalmol.* 2008;92(5):588-9.
8. Shahid H, Hossain P, Amoaku WM. The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? *Br J Ophthalmol.* 2006;90:627-39.
9. Accuracy of dynamic perfusion CT with deconvolution in detecting acute hemispheric stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:104-12.
10. Schieman G, Cohen BM, Kozina J. Intracoronary urokinase for intracoronary thrombus accumulation complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute ischemic syndromes. *Circulation.* 1990;82:2052-60.
11. Verna E, Repetto S, Boscarini M. Management of complicated coronary angioplasty by intracoronary urokinase and immediate re-angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diag.* 1990;19:116-22.
12. Goudreau E, DiSciascio G, Vetrovec GW. Intracoronary urokinase as an adjunct to percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with complex coronary narrowing or angioplasty induced complications. *Am J Cardiol.* 1992;69:57-62.
13. Duvvuri S, Ambrose J. Use of urokinase in unstable angina. *Coron Artery Dis.* 1996;9:630-6.
14. Hartmann JR. Urokinase recanalization of chronically occluded aortocoronary vein grafts. *Coron Artery Dis.* 1996;9:641-8.
15. Gard M. Fibrinolysis for artery occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2001;16(2):5.

16. Paques M, Vallee JN, Herbreteau D, Aymart A, Santiago PY, Campinchi-Tardy F, et al. Superselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(12):1387-91.
17. Mach V. Systemic fibrinolytic therapy using urokinase in central retinal artery occlusion. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(16):1002-6.
18. Zhang X, Ji X, Luo Y, Liu D, Guo L, Wu H, et al. Intra-arterial thrombolysis for acute central retinal artery occlusion. *Neurol res*. 2009;31(4):385-9.
19. Gisbert R, Ralf-Christian L, Volker K, Hermann Z. Treatment of retinal arterial occlusion with local fibrinolysis using recombinant tissue plasminogen activator. *Br J Ophthalmol*. 2008;(99):90165-3.
20. Gyojun Hwang, Se Joon Woo, Cheolkyu Jung, Kyu Hyung Park, Jeong-Min Hwang, O-Ki Kwon. Intra-arterial thrombolysis for central retinal artery occlusion: two cases report. *J Korean Med Sci*. 2010;25:974-9.
21. Mach R, Procházka J. Thrombolysis in central retinal artery occlusion using alteplase. *Slov Oftalmol*. 2008;64(6):245-8.
22. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24:493-519.
23. Hayreh SS, Weingeist TA. Experimental occlusion of the central artery of the retina. *Br J Ophthalmol*. 1980;64:818-25.
24. Augsburger JJ, Magargal LE. Visual prognosis following treatment of acute central retinal artery obstruction. *Br J Ophthalmol*. 1980;64:913-7.

Recibido: 9 de enero de 2018.

Aprobado: 16 de enero de 2018.

Elianne Perera Miniet. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba. Correo electrónico: eliannepm@infomed.sld.cu