



Suero autólogo como adyuvante en cirugía vitreorretiniana para agujero macular

Serie de casos

Autores:

Laura Herrán, MD; Jerónimo Villa, MD; Charlotte Brieke, MD y Francisco J. Rodríguez,
MD

Tutores

Francisco J. Rodríguez, MD y Shirley Rosenstiehl, MD

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Retina y vítreo

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Retina y Vítreo

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2023

Identificación del Proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Suero autólogo como adyuvante en cirugía vitreorretiniana para agujero macular. Serie de casos

Instituciones participantes: Fundación Oftalmológica Nacional – Fundonal

Tipo de investigación: Observacional descriptivo, tipo serie de casos

Investigador principal: Laura Herrán González, MD.

Investigadores asociados: Jerónimo Villa, MD; Charlotte Brieke, MD; Francisco J. Rodríguez, MD.

Asesor clínico o temático: Francisco J. Rodríguez, MD

Asesor metodológico: Shirley Rosenstiehl, MD

Contenido

1.	Introducción	5
1.1	Planteamiento del problema.....	5
1.2	Justificación	6
2.	Marco Teórico.....	7
3.	Pregunta de investigación	16
4.	Objetivos	16
4.1	Objetivo general.....	16
4.2	Objetivos específicos	16
5.	Metodología	16
5.1	Tipo y diseño de estudio	16
5.2	Población.....	16
5.3	Criterios de inclusión y exclusión.....	17
5.3.1	<i>Criterios de inclusión:</i>	17
5.3.2	<i>Criterios de exclusión</i>	17
5.4	Metodología	17
5.5	Muestreo.....	18
5.6	Definición y operacionalización de variables	18
5.6.1	<i>Definiciones:</i>	18
5.6.2	<i>Operacionalización de variables</i>	18
5.7	Evaluación de imágenes.....	21
5.8	Plan de análisis estadístico.....	21
6.	Aspectos éticos.....	21
7.	Administración del proyecto.....	22
7.1	Presupuesto	22
7.2	Cronograma.....	23
8.	Resultados	23
9.	Discusión.....	26
10.	Referencias.....	29

Resumen

Este es un trabajo observacional descriptivo tipo serie de casos que pretende describir el desenlace del uso de suero autólogo como adyuvante en el cierre anatómico y mejoría de la agudeza visual en pacientes con agujero macular idiopático y persistente, llevados a un segundo tiempo quirúrgico donde se realiza vitrectomía posterior + remoción de membrana limitante interna + suero autólogo + gas en la Fundación Oftalmológica Nacional entre Enero de 2019 y Enero de 2022. Se ha propuesto en la literatura que el uso de suero autólogo como adyuvante de cirugía vitreoretiniana para agujero macular aumenta el porcentaje de cierre anatómico, así como el pronóstico visual.

Abstract

This is an observational descriptive case series study that aims to describe the outcome of the use of autologous serum as an adjuvant in the anatomical closure and improvement of visual acuity in patients with idiopathic and persistent macular hole, who underwent a second surgical procedure where posterior vitrectomy + internal limiting membrane removal + autologous serum + gas was performed at the National Ophthalmological Foundation from January 2019 to January 2022. In the literature, it has been proposed that the use of autologous serum as an adjuvant to vitreoretinal surgery for macular hole increases the percentage of anatomical closure, as well as the visual prognosis.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

Los agujeros maculares de espesor completo (FTMH por sus siglas en inglés), son un defecto foveal que afecta todas las capas retinianas desde la membrana limitante interna (MLI) hasta la capa de los fotorreceptores y se asocia a discapacidad visual (1). Pueden ser de origen idiopático (iFTMH), desarrollado por desprendimiento anómalo del vítreo posterior que genera tracción vitreoretiniana, ejerciendo vectores de fuerza anteroposteriores y tangenciales, o en menor frecuencia secundarios a trauma o trastornos degenerativos (2), (3).

Los agujeros maculares pueden resolver, mantenerse o progresar a agujeros maculares de espesor total. En este último estadio se presentan manifestaciones de la enfermedad tales como disminución de la agudeza visual, visión borrosa y metamorfopsias (1) (3). Según Gass, uno de los factores pronósticos para que haya cierre anatómico del agujero es el desarrollo de desprendimiento vítreo posterior (1).

A nivel mundial se estima una prevalencia de los los iFTMH es de aproximadamente 1.6-3.3 casos por cada 1000 habitantes, existiendo una ligera predominancia por el género femenino y se establece habitualmente entre la sexta y séptima década de la vida (4), (5), (6). En 2013, el International Vitreomacular Traction Study (IVTS) propuso la clasificación anatómica basada en los hallazgos de imágenes por tomografía de coherencia óptica, dividiendo los agujeros maculares en causas primarias o secundarias y por la presencia o no de tracción vitreomacular (4).

Se estima que la tasa de cierre anatómico de los FTMH estadios 3 y 4, según la clasificación de Gass intervenidos con vitrectomía pars plana y remoción de MLI varía entre el 47% y el 91% (7), (8), (9), (10), (11). Los agujeros que no presentan cierre anatómico del defecto luego de la vitrectomía inicial se denominan agujeros maculares de espesor completo recurrentes (rFTMH por sus siglas en inglés) o persistentes (pFTMH por sus siglas en inglés) (8). Estos representan un desafío quirúrgico que se asocia a una menor tasa de cierre anatómico en un segundo tiempo quirúrgico (7), (8), (9), (10), (11). Se han identificado factores de riesgo, como un tamaño mayor a 500 μm , tiempo de evolución mayor a 6 meses, mala agudeza

visual basal, miopía alta, remoción incompleta de la MLI o llenado incompleto con gas, incapacidad del paciente para mantener la posición en decúbito prono, etiología traumática, configuración del agujero atrófico (bordes planos), uveítis previa y procesos degenerativos concomitantes.

Por otro lado, la implementación de nuevas tecnologías y algoritmos de procesamiento de imágenes diagnósticas como la tomografía de coherencia óptica Swept Source (SS-OCT) y Spectral Domain (SD-OCT) han permitido establecer con mayor fidelidad el cierre anatómico de los agujeros maculares por medio de la identificación de la recuperación de las capas retinianas.

Basados en lo anterior, se plantea un estudio observacional descriptivo tipo serie de casos, en el que se busca describir la proporción del cierre anatómico de agujero macular persistente, identificado mediante imágenes de SD-OCT y el desenlace visual a 6 meses en pacientes llevados a cirugía vitreoretiniana con uso de suero autólogo como adyuvante.

1.2 Justificación

La literatura publicada en las últimas tres décadas ha permitido comprender de mejor forma la fisiopatología del agujero macular, lo que ha llevado al uso de técnicas de vitrectomía que ofrecen resultados favorables para muchos pacientes con agujeros maculares idiopáticos estadios 3 y 4 (7).

Se estima que la tasa de cierre anatómico del agujero macular estadio 3 y 4 intervenidos con vitrectomía pars plana y remoción de MLI, sin uso de terapias adyuvantes, varía entre el 47% y el 91% (7), (9), (10). El suero autólogo actúa como factor de crecimiento para las células del epitelio pigmentario de la retina, células gliales y fibroblastos (12). Estudios in vitro e in vivo han evidenciado que la concentración de citoquinas presentes en el suero humano induce procesos de proliferación celular y cicatrización que ayudan mantener el cierre del agujero llevando a una mayor tasa de éxito anatómico alrededor del 90% (7), (10), (11).

La mayoría de literatura publicada que describe la proporción de cierre del agujero macular persistente junto con el uso de adyuvantes como el suero autólogo es previa a la implementación de la tecnología SD-OCT. El uso de esta herramienta imagenológica en

presencia de agujero macular permite evaluar los cambios a nivel de las capas retinianas y a su vez, permite realizar una correlación anatómica y funcional y con esto seleccionar los pacientes que puedan beneficiarse de una segunda intervención en contexto de agujero macular persistente.

2. Marco Teórico

La literatura publicada respecto al uso de suero autólogo como adyuvante en cirugía vitreoretiniana para agujero macular es escasa y data principalmente de la década de 1990. Uno de estos estudios, publicado por Liggett et al. utilizando suero autólogo evidenció 100% de cierre anatómico de los ojos afectados (10). Posteriormente, en una cohorte más grande publicada por el mismo grupo se evidenció una tasa de cierre anatómico del 92% (10). Un ensayo clínico aleatorizado publicado por Lauritzen et al. evidenció cierre anatómico en 14 de 23 pacientes en el grupo sin suero y en 19 de 24 pacientes en el grupo tratado con suero (83%) y mejor agudeza visual posoperatoria, sin embargo, es importante resaltar que en este estudio, los pacientes tratados con suero presentaban mejor agudeza visual preoperatoria que los pacientes del grupo control (9). Así mismo, el estudio publicado por Minihan et al. demostró superioridad en cuanto al cierre anatómico y mejoría de la agudeza visual con uso de suero autólogo, frente a los grupos tratados con TGF-B2 o gas únicamente (13).

Por otro lado, el estudio publicado por Kung et al. no encontró diferencias estadísticamente significativas entre grupos tratados con y sin suero, tampoco encontró efectos aditivos del uso de suero autólogo (12). Un ensayo clínico multicéntrico publicado por el Vitrectomy for Macular Hole Study Group encontró diferencias estadísticamente significativas en la tasa de cierre anatómico del agujero macular entre pacientes tratados con y sin suero, sin embargo, ajustando la tasa al tamaño del defecto entre los dos grupos no se encontraron diferencias (7).

En cuanto a pacientes con agujero macular llevados a una segunda intervención, se ha descrito mejores resultados en cierre anatómico y agudeza visual en agujeros maculares con reapertura, que aquellos defectos que no tuvieron cierre posterior a la primera intervención (14). Así mismo, un estudio realizado por Hillenkamp et al. encontró que la conformación del agujero macular, específicamente, si en el OCT preoperatorio se evidenciaba líquido

subretiniano en el margen del agujero podría ser un factor pronóstico importante del cierre anatómico, así como, de la agudeza visual en pacientes reintervenidos (15).

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis publicada por Reid et al. evidenció que una segunda intervención es probable que conduzca a un cierre anatómico en 78% de agujeros maculares de espesor completo sin cierre primario y en 80% de agujeros maculares con reapertura del defecto. En cuanto al pronóstico visual de estos pacientes, se determinó que en los pacientes sin cierre primario del agujero macular, existe una mejoría promedio de 2 líneas de visión, sin embargo, menos del 15% logran una agudeza visual mayor a 20/40 (14).

A continuación, se resumen los hallazgos principales encontrados en pacientes llevados a cirugía vitreoretiniana para agujero macular con uso y sin uso de adyuvantes tanto en agujero macular primario y agujero macular persistente, sea por no cierre o por reapertura del mismo:

Tabla 1.

Autores	Título	Año	Comentarios
Agujero macular primario			
Liggett PE,Skolik DS,Horio B,Saito Y,Alfaro V,Mieler W	Human autologous serum for the treatment of fullthickness macular holes. A preliminary study. (10)	1996	<p>Muestra: 11 ojos de 9 pacientes con agujeros maculares de espesor completo estadio 3-4</p> <p>Desenlace primario: Agudeza visual postoperatoria</p> <p>Metodología: Se realizó seguimiento de 411 (8.1) meses en pacientes llevados a VPP + remoción de MLI + suero + gas</p> <p>Resultados:</p> <p>Todos los ojos presentaron reducción del líquido subretiniano</p> <p>Todos los ojos presentaron aplanamiento de los bordes del agujero a los 3 meses</p> <p>POP</p> <p>Todos los ojos presentaron mejora de la AV de por lo menos 2 líneas (4.7 / 2-10)</p> <p>3 ojos AV > 20/40 8 ojos AV > 20/60</p> <p>Limitaciones: no hay grupo comparativo</p>

<p>Wells JA, Gregor ZJ</p>	<p>Surgical treatment of full-thickness macular holes using autologous serum (11)</p>	<p>1997</p>	<p>Muestra: 43 ojos con agujero macular de espesor completo estadio 2,3 y 4 Desenlace primario: agudeza visual y estatus anatómico</p> <p>Metodología: seguimiento prospectivo de de enero 1992 a julio 1993 de pacientes llevados a VPP + remoción de MLI + suero + gas</p> <p>Resultados:</p> <p>Se logró cierre exitoso en 29 de los ojos (67%)</p> <p>100% (6/6) de agujeros estadio 2</p> <p>64% (21/33) de estadio 3</p> <p>50% (2/4) de estadio 4</p> <p>20/29 lograron una AV mejor a 20/40, 8/29 lograron 20/60 a 20/100 y 1 20/200 o menos</p> <p>Mejor resultado visual en pacientes con historia <3 meses (estadísticamente significativo)</p> <p>Limitaciones: no hay grupo comparativo</p>
<p>Kusaka S, Sakagami K, Kutsunaga M, Ohashi Y</p>	<p>Treatment of fullthickness macular holes with autologous serum. (16)</p>	<p>2003</p>	<p>Muestra: 29 ojos con agujero macular de espesor completo estadio 2,3 y 4 Desenlace primario: estatus anatómico (aplanamiento del borde o agujero clínicamente imperceptible) y agudeza visual</p> <p>Metodología: seguimiento de 3-24 meses (12.1) en pacientes llevados a VPP + remoción de MLI + suero + gas</p> <p>Resultados:</p> <p>28/29 ojos tuvieron cierre exitoso - 22/29 tuvieron mejoría de AV de al menos dos líneas</p> <p>Mejor pronóstico en pacientes menores, mejor AV preoperatorio y menor estadio (estadísticamente significativo)</p> <p>Limitaciones: no hay grupo comparativo</p>

<p>Minihan M, Goggin M, Cleary PE</p>	<p>Surgical management of macular holes: results using gas tamponade alone, or in combination with autologous platelet concentrate, or transforming growth factor beta 2. (13)</p>	<p>2005</p>	<p>Muestra: 85 ojos con agujeros maculares de espesor completo</p> <p>Desenlace primario: estatus anatómico y agudeza visual</p> <p>Metodología: comparación entre pacientes llevados a VPP + SF6, VPP + SF6 + TGF-B2 y VPP + C3F8 + suero</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 VPP + SF6 - 15 VPP + SF6 + TGF-B2 - 50 VPP + C3F8 + suero <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hubo cierre anatómico exitoso en 86% de los casos - En el grupo tratado con suero autólogo hubo cierre en 96% de los casos - La agudeza visual mejoró 2 o más líneas en 66% el grupo tratado solo con gas - La agudeza visual mejoró 2 o más líneas en 33% del grupo tratado con TGF-B2 - La agudeza visual mejoró 2 o más líneas en 74% del grupo tratado con suero <p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No especifican estadio de agujero macular según subgrupo
---------------------------------------	--	-------------	---

<p>Banker AS, Freeman WR, Azen SP, Lai MY</p>	<p>A multicentered clinical study of serum as adjuvant therapy for surgical treatment of macular holes.</p> <p>Vitreotomy for Macular Hole Study Group. (7)</p>	<p>1995</p>	<p>Muestra: 2 cohorte de 52 ojos llevados a cirugía con y sin inyección de suero Desenlace primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparar riesgos y beneficios de suero autólogo como terapia adyuvante - Cierre de agujero macular a los 6 meses <p>Metodología: seguimiento de 6 meses de pacientes llevados a VPP + remoción de MLI con y sin suero</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A los 6 meses la tasa no ajustada de cierre fue mayor en ojos tratados con suero vs no tratados con suero (estadísticamente significativo) - La tasa ajustada a tamaño de agujero no arrojó diferencias estadísticamente significativas <p>Limitaciones: el tamaño de los agujeros era mayor en la cohorte de no suero</p>
<p>Ezra E, Gregor ZJ</p>	<p>Surgery for idiopathic full-thickness macular hole: two-year results of a randomized clinical trial comparing natural history, vitrectomy, and vitrectomy plus autologous serum: Morfields Macular Hole Study Group RAeport no. 1. (17)</p>	<p>1997</p>	<p>Muestra: 185 ojos divididos en 3 grupos: observacional, VPP + gas, VPP + suero + gas</p> <p>Desenlace primario: estatus anatómico, agudeza visual</p> <p>Metodología: Se aleatorizaron tres cohortes de pacientes, observacional, VPP + gas, VPP + suero + gas y se siguieron durante 9 meses para evaluar desenlaces Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Observacional: 7/65 pacientes presentaron cierre espontáneo - Grupos quirúrgicos: 100/124 pacientes presentaron cierre - 45% presentó AV mejor a 20/40 - No hubo diferencias estadísticamente significativas entre suero y no suero

Kung YH,Wu TT	The effect of autologous serum on vitrectomy with internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. (12)	1997	<p>Muestra: 38 ojos asignados a cohorte de suero y no suero</p> <p>Desenlace primario: estatus anatómico y agudeza visual</p> <p>Metodología: Se asignaron dos cohortes, 19 ojos fueron llevados a VPP + remoción de MLI + gas y 18 ojos a VPP + remoción de MLI + suero + gas</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hubo cierre anatómico en 18/19 pacientes de ambos grupos - No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos <p>No hubo efectos aditivos del uso de suero autólogo</p>
------------------	--	------	--

<p>DB Lauritzen, GR Hampton, PF Torrisi,</p> <p>BK Rutledge, WV Delaney, SC Spalding III</p>	<p>Macular Hole Surgery: a Randomized Controlled Trial Using Autologous Serum Adjuvant (9)</p>	<p>1999</p>	<p>Muestra: 47 ojos de 46 pacientes</p> <p>Desenlace primario: evaluar beneficio del uso de suero según estatus anatómico y agudeza visual</p> <p>Metodología: se aleatorizaron 47 ojos de 46 pacientes a un grupo llevado a VPP + remoción de membrana + gas (23 ojos) y un segundo grupo VPP + remoción de membrana + suero + gas (24 ojos). Se hizo seguimiento durante 12 meses</p> <p>Resultados:</p> <p>Hubo cierre en 14/23 pacientes en el grupo sin suero (58%)</p> <p>Hubo cierre en 19/24 pacientes en el grupo con suero (83%)</p> <p>Grupo sin suero hubo una mejoría promedio desde a 20/229 a 20/128) - Grupo con suero hubo mejoría promedio desde 20/193 a 20/119</p> <p>Limitaciones:</p> <p>Los pacientes del grupo control tratados sin suero presentaban peor agudeza visual preoperatorias que el grupo tratado con suero</p>
Agujero macular persistente			
<p>Ezra E,Aylwar d WG,Gregor ZJ</p>	<p>Membranectomy and autologous serum for the retreatment of fullthickness macular holes. (18)</p>	<p>2002</p>	<p>Muestra: 46 ojos llevados a un primer tiempo quirúrgico sin suero</p> <p>Desenlace primario: eficacia de reintervención en agujeros persistentes, estatus anatómico y agudeza visual</p> <p>Metodología: seguimiento por 6 meses de pacientes reintervenidos con VPP + remoción de MLI + suero + gas</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cierre anatómico en 37/46. - 9 fallas por no cierre más no por recurrencia (reapertura) - 22/37 lograron AV > 20/60 - 11/37 lograron AV > 20/40

			<ul style="list-style-type: none"> - 30/46 ojos presentaron progresión de cataratas - 30/46 ojos presentaron progresión de cataratas
Xavier Valldeperas, X. Wong, D.	Is It Worth reoperating on Macular Holes? (15)	2008	<p>Muestra: 72 ojos previamente intervenidos con reapertura del defecto o no sin cierre de este</p> <p>Desenlace primario: estatus anatómico y agudeza visual</p> <p>Metodología: 51 ojos sin cierre del agujero macular después de una primera intervención y 21 ojos con reapertura del agujero después de la intervención fueron llevados a un segundo tiempo quirúrgico de VPP + remoción de MLI + suero + gas. Se hizo seguimiento durante 12 meses para evaluar cierre anatómico y agudeza visual.</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cierre en 21/21 de los ojos con reapertura - Cierre en 38/51 de los ojos sin cierre -Agudeza visual postoperatoria en grupo con reapertura fue mejor que en el grupo sin cierre (estadísticamente significativo)

<p>Hillenkamp, J. Kraus, J. Framme, C. Jackson, TL. Roider, J. Gabel, VP Sachs, HG</p>	<p>Retreatment of fullthickness macular hole: predictive value of optical coherence tomography (19)</p>	<p>2007</p>	<p>Muestra: 28 ojos llevados a una primera intervención para cierre macular</p> <p>Desenlace primario: estatus anatómico y agudeza visual</p> <p>Metodología: Serie de casos de 28 ojos llevados a un segundo tiempo quirúrgico consistente en VPP + remoción de MLI + suero + gas. Se hizo seguimiento promedio de 15.6 meses evaluando configuración del agujero según imágenes de OCT-SD, examen oftalmológico y agudeza visual.</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cierre anatómico en 19/28 ojos - Hubo mejoría de agudeza visual >2 líneas en 11/19 ojos con cierre y 1/9 ojos sin cierre - Hubo correlación en cuanto a cierre anatómico y mejor agudeza visual si en el OCT preoperatorio se evidenciaba líquido subretinal en el margen del agujero (estadísticamente significativo)
--	---	-------------	--

Basados en lo anterior, se puede concluir que existe evidencia que soporta el uso de suero autólogo como adyuvante en cirugía vitreoretiniana para agujero macular y que existen ciertos factores pronósticos, como el tamaño del agujero, la conformación del defecto y la agudeza visual preoperatoria lo cual permite seleccionar de mejor forma los pacientes que se podrían beneficiar de una segunda intervención.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los resultados anatómicos y funcionales del uso de suero autólogo como adyuvante en cirugía vitreorretiniana para agujero macular en un centro de referencia en Bogotá, Colombia?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir los resultados anatómicos y funcionales del uso de suero autólogo como adyuvante en pacientes sometidos a una segunda intervención de cirugía vitreorretiniana por agujero macular de espesor completo estadio 2, 3 y 4 según clasificación de Gass de origen idiopático y persistente

4.2 Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de la población
- Describir las características del agujero macular prequirúrgico y postquirúrgico mediante el uso de imágenes de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral
- Describir el desenlace visual a 6 meses.
- Describir las complicaciones asociadas al uso de suero autólogo como endoftalmitis
- Determinar la proporción de éxito quirúrgico según el cierre completo del agujero macular mediante la presencia de membrana limitante externa y zona elipsoide identificadas por SD-OCT

5. Metodología

5.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional descriptivo tipo serie de casos

5.2 Población

Pacientes de la Fundación Oftalmológica Nacional con diagnóstico de agujero macular idiopático y persistente estadio 2, 3 y 4 según la clasificación de Gass, que hayan presentado intervención quirúrgica previa para patologías vitreorretinianas con persistencia de agujero

macular llevados a una segunda intervención quirúrgica consistente en vitrectomía posterior + remoción de membrana limitante interna + suero autólogo + gas Fundación Oftalmológica Nacional (Fundonal) entre enero de 2019 y enero de 2022.

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

5.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Presencia de agujero macular de espesor total idiopáticos y persistentes estadio 2, 3 y 4 según clasificación de Gass
- Intervención previa para cierre de agujero macular
- Documentación de agujero macular por tomografía de coherencia óptica previo a la intervención y al menos una imagen de tomografía de coherencia óptica durante el postoperatorio
- Seguimiento postoperatorio de al menos 6 meses

5.3.2 Criterios de exclusión:

- Agujero macular traumático
- Ambliopía
- Opacidad de medios: ej. esclerosis nuclear >1 +
- Que no haya imágenes previas a la intervención o seguimiento

5.4 Metodología

Se realizara una revisión de las historias clínicas (previa autorización del CEI y Comité de HC Fundonal) en el sistema de historias clínicas Zeus evaluando que los pacientes cumplan criterios de inclusión para agujero macular idiopático y persistente que fueron sometidos a vitrectomía pars plana con uso de suero autólogo como adyuvante en la Fundación Oftalmológica Nacional (Fundonal) entre Enero de 2019 y Enero de 2022.

Los pacientes incluidos dentro del presente estudio pueden haber sido intervenidos por los siguientes cirujanos: Francisco Rodríguez, Ricardo Infante, Charlotte Brieke, Laura Daza y Hernán Ríos. Todos los pacientes fueron intervenidos con la misma técnica quirúrgica consistente en: colocación trocares sistema 23G inferotemporal para infusión y superiores

para instrumentación, realización de vitrectomía posterior, remoción de membrana limitante interna con pinzas MLI, intercambio fluido/aire, aplicación de 0.1 CC de suero autólogo sobre área de agujero macular, aplicación de gas C3F8 al 15% y guardando posición de la cabeza en decúbito prono durante dos semanas. El suero autólogo se obtiene de una muestra de 5 CC de sangre extraída de la vena antecubital del paciente intervenido y posteriormente llevada a centrifugación por 10 minutos. Las historias clínicas serán filtradas y revisadas por los investigadores: Laura Herrán y Jerónimo Villa. Se revisarán las características clínicas de los pacientes, la agudeza visual e imágenes de OCT macular para definir el desenlace primario a 6 meses posterior a la intervención quirúrgica. Se tabularán los resultados obtenidos y se almacenarán únicamente en los equipos de los investigadores para su posterior análisis estadístico y descriptivo en conjunto con todos los investigadores del proyecto.

5.5 Muestreo

La muestra se recogerá por muestreo no probabilístico por conveniencia extrayendo los datos del sistema de historias clínicas “Zeus” de los pacientes con agujero macular persistentes llevados a vitrectomía posterior + remoción de membrana limitante interna + suero autólogo + gas en la Fundación Oftalmológica Nacional entre Enero de 2019 y Enero de 2022.

5.6 Definición y operacionalización de variables

5.6.1 Definiciones:

- Cierre anatómico del agujero macular (Definición aplicada con motivo del estudio): cierre completo del agujero macular con aposición completa de los márgenes del agujero
- Éxito quirúrgico (Definición aplicada con motivo del estudio): cierre completo del agujero macular dado por recuperación de capas de la retina mediante la presencia de membrana limitante externa y zona elipsoide identificados en SSOCT

5.6.2 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo	Codificación
----------	------------	------	--------------

Edad	Edad cumplida en años al momento de la intervención	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Sexo	Según características biológicas	Nominal dicotómica	1: Femenino 2: Masculino
Diagnóstico	Diagnóstico al momento del estudio	Nominal dicotómica	1: No agujero macular 2: Agujero macular
Estadio clínico del agujero macular preoperatorio	Clasificación del estadio del agujero macular según clasificación de Gass	Nominal politómica	1a: Punto amarillo con pérdida de depresión foveal sin separación vítrea 1b: Anillo amarillo con pérdida de depresión foveal sin separación vítrea 2: agujero macular de espesor completo <400 micras 3: agujero macular de espesor completo >400 micras sin separación vítrea 4: agujero macular de espesor completo >400 micras con separación vítrea
Estadio clínico del agujero macular postoperatorio	Clasificación del estadio del agujero macular según clasificación de Gass	Nominal politómica	1a: Punto amarillo con pérdida de depresión foveal sin separación vítrea 1b: Anillo amarillo con pérdida de depresión foveal sin separación vítrea 2: agujero macular de espesor completo <400 micras 3: agujero macular de espesor completo >400 micras sin separación vítrea 4: agujero macular de espesor completo >400 micras con separación vítrea

			micras con separación vítreo
Cierre anatómico del agujero macular	Cierre completo del agujero macular con aposición completa de los márgenes del agujero	Nominal dicotómica	1: Cierre anatómico 2: No cierre anatómico
Éxito quirúrgico	Cierre completo del agujero macular dado por recuperación de capas de la retina mediante la presencia de membrana limitante externa y zona elipsoide identificados en SS-OCT	Nominal dicotómica	1: Éxito quirúrgico 2: No éxito quirúrgico
Tamaño del agujero macular preoperatorio	Clasificación del estadio del agujero macular según la clasificación de IVTS por hallazgos en tomografía óptica de coherencia	Nominal politómica	Pequeño (<250 um) Mediano (250-<400 um) Grande (>400 um)
Tamaño del agujero macular postoperatorio	Clasificación del estadio del agujero macular según la clasificación de IVTS por hallazgos en tomografía óptica de coherencia	Nominal politómica	Pequeño (<250 um) Mediano (250-<400 um) Grande (>400 um)
Agudeza visual preoperatoria	Agudeza visual mejor corregida en logMAR	Cuantitativa continua	Agudeza visual obtenida
Agudeza visual postoperatoria	Agudeza visual mejor corregida en logMAR	Cuantitativa continua	Agudeza visual obtenida
Defecto refractivo	Presencia de emetropía, miopía, hipermetropía o astigmatismo	Nominal politómica	1. Emetropia Miopía Hipermetropía Astigmatismo
Antecedentes médicos	Patologías sistémicas del paciente	Cualitativa	Diagnóstico de enfermedades sistémicas
Antecedentes quirúrgicos	Intervenciones quirúrgicas oftalmológicas previas como vitrectomía posterior para cierre de	Nominal dicotómica	Si No

	agujero macular, cirugía vitreorretiniana por desprendimiento de retina, cirugía de catarata		
Estado fático del paciente preoperatorio	Presencia de cristalino, lente intraocular en cámara posterior o ausencia de lente	Nominal politómica	Fático Pseudofático 3. Afaco
Tiempo entre intervenciones	Tiempo transcurrido entre primera intervención y segunda intervención en meses	Cuantitativa continua	Tiempo en meses
Tiempo de seguimiento	Tiempo en meses transcurrido posterior a la intervención	Cuantitativa continua	Tiempo en meses
Complicaciones	Complicaciones perioperatorias	Nominal dicotómica	1:Complicaciones 2: No complicaciones

5.7 Evaluación de imágenes

Las imágenes de OCT macular fueron evaluadas en el centro de lectura de imágenes de la Fundación Oftalmológica Nacional, adquiridas con un sistema comercial de OCT de dominio espectral (Spectralis OCT, Heidelberg engineering. RTvue, Optovue). El protocolo de adquisición fue cubo macular de 6x6 mm que incluyera el área del agujero macular para análisis en los cortes del B-scan horizontal y vertical.

5.8 Plan de análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas según su distribución serán descritas en promedio y desviación estándar. Las variables cualitativas serán descritas mediante frecuencias absolutas y porcentajes. El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS (v 21; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

6. Aspectos éticos

La ejecución de este proyecto de investigación tiene en consideración las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud que dictan el Código de Nüremberg (1947), la Declaración de Helsinki (1964), el Informe Belmont (1979) y la Resolución 8430

de 1993 que en su artículo 11 A declara que: “Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.”

Para este estudio se requiere Informe de Consentimiento Informado para la extracción de los datos del sistema de historias clínicas “Zeus”. Para garantizar la máxima protección de la privacidad del paciente, la información que podría permitir conocer la identidad de un paciente no se utiliza en el diligenciamiento de la base de datos. Para reducir al mínimo cualquier riesgo adicional de violación de la privacidad, el uso de esta base de datos está restringido a los investigadores y al departamento de investigaciones de la Fundación Oftalmológica Nacional.

Este estudio será evaluado por el comité de ética de la Fundación Oftalmológica Nacional. No existe conflicto de interés para ninguno de los autores.

Solamente una vez recibida la carta de aprobación del comité de historias clínicas se procederá a la revisión de las historias clínicas de los pacientes involucrados.

7. Administración del proyecto

7.1 Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
Comité de ética	Fundación Oftalmológica Nacional	800.000 COP
Análisis de Datos	Fundación Oftalmológica Nacional	4.250.000 COP
Gastos Administrativos	Fundación Oftalmológica Nacional	1.000.000 COP
Publicación	Fundación Oftalmológica Nacional	2.500.000 COP
	TOTAL	8.550.000 COP

7.2 Cronograma

Etapa \ Meses	1	2	3	4	5	6	7	8
Preparación y Aprobación	■							
Recolección de datos		■	■	■	■			
Análisis de Resultados						■		
Informe de Resultados							■	
Entrega final								■

8. Resultados

Se incluyeron 11 ojos de 11 pacientes, las características se describen en la (Tabla 1). De los 11 pacientes incluidos, 7 (63.6%) presentaban iFTMH y 4 (36.4%) presentaban pFTMH. El tamaño de los agujeros maculares según la clasificación de IVTS fue: 8 grandes (72.7%), 1 mediano (9.1%) y 2 pequeños (18.2%). Los 4 pacientes que presentaban pFTMH tenían antecedente de desprendimiento de retina. La agudeza visual basal en logMAR era 1.69 ± 1.25 .

Dadas las diferencias etiológicas se dividieron en dos grupos: iFTMH y pFTMH. Se evidenció que 4 (100%) de los pacientes con pFTMH presentaban agujeros maculares grandes y adicionalmente, presentaban peor agudeza visual basal (1.68 ± 0.9 vs 1.62 ± 0.67) (Tabla 2).

Se observó cierre del defecto en 9 (81%) ojos, 6/7 (85.7%) en el grupo de iFTMH y 3/4 (75%) en el grupo de pFTMH. La recuperación de capas externas de la retina (MLE y ZE) se observó en 4/11 (36%) pacientes, 3/7 (42.8%) en el grupo de iFTMH y 1/4 (25%) en el grupo de pFTMH. (Tabla 3, Figura 1)

A los 6 meses de seguimiento, la agudeza visual fue de $1,25 \pm 0.75$ (mejoría de 3 líneas) en el total de los pacientes, $1,24 \pm 0.41$ (mejoría de 3 líneas) en el grupo de iFTMH y 1.49 ± 1.01 (mejoría de 2 líneas) en el grupo de pFTMH (Figura 1).

Ninguno de los pacientes presentó complicaciones intra o perioperatorias y durante el seguimiento no se reportaron eventos adversos.

Caso 1

Paciente femenina de 64 años con iFTMH crónico de 5 años de evolución. AVMC 20/150, se indica VPP + remoción de MLI + suero autólogo + gas. A los 4 meses de seguimiento se evidencia cierre del defecto y recuperación de capas externas de la retina con AVMC 20/40. (Ver figura 2)

Tabla 1. Características clínicas

Variable	Resultado
Edad (años, DE)	57.36 ± 12.39
Sexo (%)	
- Femenino	9 (81.8)
- Masculino	2 (18.2)
Etiología (%)	
- iFTMH	7 (63.6)
- pFTMH	4 (36.4)
Agudeza visual inicial (logMAR, DE) total	1.69 ± 1.25
- Mediana	1.39
Tiempo de seguimiento (semanas, DE)	35.6 ± 11.7

* DE = Desviación estándar, iFTMH = agujero macular de espesor completo idiopático, pFTMH = agujero macular de espesor completo persistente, logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution

Tabla 2. Tamaño y agudeza visual por grupo

Variable	Total n=11	iFTMH n =7	pFTMH n=4
Tamaño IVTS (%)			
- Pequeño(<250 um)	2 (18.2)	2 (18.2)	0 (0)
- Mediano (250-400 um)	1 (9.1)	1 (9.1)	0 (0)
- Grande (>400 um)	8 (72.7)	4 (72.7)	4 (100)
Agudeza visual inicial (LogMAR, DE)			
- Media	1.69 ± 1.25	1.62 ± 0.67	1.68 ± 0.92

* iFTMH = agujero macular de espesor completo idiopático, pFTMH = agujero macular de espesor completo persistente, DE = Desviación estándar, IVTS = Clasificación de International Vitreomacular Traction Study, logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution

Tabla 3. Proporción de cierre anatómico, éxito quirúrgico y agudeza visual postoperatoria por grupo

Variable	Total n=11	iFTMH n =7	pFTMH n=4
Cierre anatómico (%)	9/11 (81)	6/7 (85.7)	3/4 (75)
Éxito quirúrgico (%)	4/11 (36)	3/7 (42.8)	1/4 (25)
Agudeza visual postoperatoria (logMAR DE)			
Media	1.25 ± 0.75	1.49 ± 1.01	1.24 ± 0.41

* iFTMH = agujero macular de espesor completo idiopático, pFTMH = agujero macular de espesor completo persistente, DE = Desviación estándar, logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution

Figuras

Figura 1. Agudeza visual logMAR por grupo

* iFTMH = agujero macular de espesor completo idiopático, pFTMH = agujero macular de espesor completo persistente

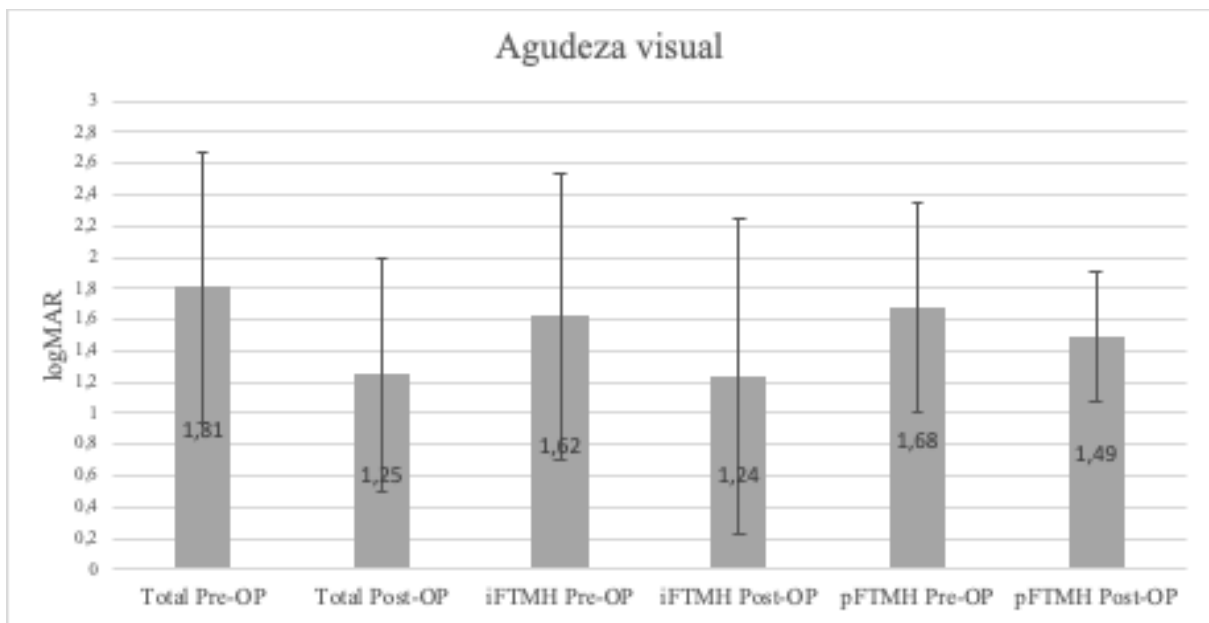
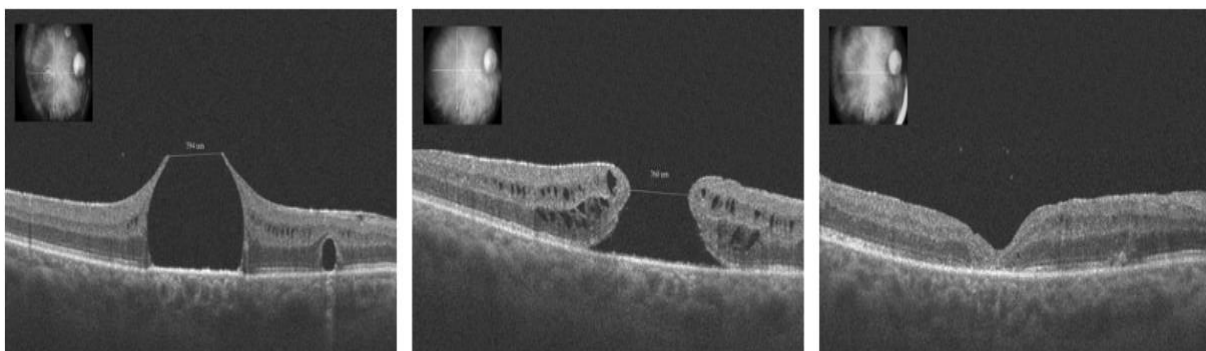


Figura 2. Caso 1.

* Izquierda OCT preoperatorio. Centro OCT 2 meses postoperatorios. Derecha OCT 4 meses postoperatorios evidenciando cierre del defecto y recuperación de capas externas de la retina.



9. Discusión

A pesar de las múltiples técnicas descritas en la última década, los agujeros maculares idiopáticos o persistentes continúan siendo un desafío para los cirujanos de retina. Se estima que la tasa de cierre anatómico de los agujeros grandes varía entre el 47% y el 91% (7), (8),

(9), (10), (11). Como resultado, no hay un consenso claro sobre la técnica quirúrgica que garantice un cierre efectivo de estos agujeros.

En 1991, Kelly y Wendel reportaron una tasa de cierre anatómico del 58% en FTMH no crónicos utilizando vitrectomía sin remoción de la membrana limitante interna (MLI) (20). Con los avances en la vitrectomía pars plana (VPP) de calibre pequeño y la remoción de la MLI, se ha logrado una mayor tasa de cierre anatómico en la reparación primaria de agujeros maculares grandes, al evitar proliferación celular epirretiniana y consecuente reapertura del defecto (8), (21), (22), (23), (24), (25), reduciendo así la necesidad de reintervenciones (26). Esto es concordante con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde 2 de los 11 pacientes incluidos mostraron persistencia del agujero macular.

Existen múltiples agentes adyuvantes utilizados en cirugía vitreoretiniana para agujero macular. Pueden ser derivados de tejidos autólogos como: el flap de MLI, flap de cápsula de cristalino y trasplante de retina o tejidos heterólogos como la membrana amniótica humana y hemoderivados (27). En oftalmología, el uso de los hemoderivados como el suero autólogo, plasma rico en plaquetas o plasma rico en factores de crecimiento, ha sido una opción atractiva para el manejo de los FTMH. Estos contienen factores de crecimiento y citocinas que promueven la cicatrización y la regeneración de los tejidos, favoreciendo el cierre anatómico y recuperación de capas externas de la retina (8), (11), (16), (27) . Sin embargo, el plasma rico en plaquetas o plasma rico en factores de crecimiento, requieren de uso de agentes anticoagulantes como citrato de sodio o activadores de las plaquetas como el cloruro de calcio para ejercer su acción. Este procedimiento llega hacer dispendioso, aumentando los costos y el tiempo quirúrgico (8), (28).

El uso de suero autólogo para el manejo de los FTMH fue empleado por primera vez por Liggett et al. en un estudio que incluyó 11 ojos con agujeros maculares grandes no crónicos. Reportaron una tasa de cierre del 100% y se observó una mejoría de 2 líneas de visión (10) . Sin embargo, es importante destacar que a los pacientes incluidos en dicho estudio no se les realizó OCT pre y postoperatorio, por lo que se infiere que la ganancia visual fue atribuida a la recuperación de la membrana limitante externa (MLE) y la zona elipsoide (ZE) (10). En

nuestra estudio, evidenciamos un cierre anatómico del defecto en el 81% de los casos, con una ganancia de 2 líneas de visión observada a los 6 meses de seguimiento, atribuida a recuperación de capas externas de la retina observado en las imágenes de OCT postoperatorio.

En cuanto a los resultados anatómicos, analizamos la recuperación de las capas externas. La recuperación de la MLE y la ZE se ha correlacionado previamente con mejores resultados visuales (29). En este estudio se observó una recuperación completa de las capas externas en el 42% de los iFTMH y 25% en los pFTMH. Este resultado comparativamente más bajo en el segundo grupo puede estar explicado por exceso de gliosis que dificulta la reconstitución de las capas externas traduciéndose en una menor ganancia visual (8), (30)

Romano et al. reportan una tasa de cierre para FTMH grandes o persistentes de 75 a 100% mediante el uso del flap de cápsula del cristalino (8), donde estudios in vitro han evidenciado un alto contenido de colágeno tipo 4 y laminina que ejercen un efecto proliferativo sobre las células de Müller. Sin embargo, Peng et al han reportado un pobre desenlace visual < 20/200 utilizando esta técnica (31).

Un estudio multicéntrico publicado por Moysidis et al. evaluó 76 ojos de 76 pacientes sometidos a trasplante autólogo de retina como manejo para FTMH. Reportaron una tasa de cierre del 88%, aunque se observó una ganancia visual limitada (<3 líneas) en el 37% de los pacientes. La baja ganancia visual fue atribuida a complicaciones del procedimiento, como hemorragia vítrea o subretiniana y desplazamiento del flap (32). Por otra parte, el uso de la membrana amniótica humana ha demostrado una tasa de éxito en el cierre del 57-100% y ha mostrado mejores resultados visuales en comparación con otros tejidos (33).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones como las diferentes etiologías de agujeros maculares y tener una muestra pequeña. Sin embargo, estos resultados pueden servir de base para futuras investigaciones. Este estudio, apoya el concepto de la regeneración de las capas externas (MLE y ZE) secundario al uso de suero autólogo, el cual es una opción segura,

económica y fácilmente disponible, convirtiéndolo en una alternativa atractiva como terapia adyuvante en el tratamiento del FTMH.

Por lo anterior se puede concluir que el uso del suero autólogo como agente adyuvante de la vitrectomía pars plana con remoción de la membrana limitante interna para el manejo de agujero macular de espesor total, es una opción quirúrgica efectiva. Así mismo, se asocia con resultados visuales y anatómicos favorables, comparables a otras técnicas disponibles y con la ventaja de ser una técnica sencilla, de fácil acceso y reproducible; haciéndola una alternativa para el tratamiento de esta patología.

10. Referencias

1. Gass J. Idiopathic Senile Macular Hole. *Archives Of Ophthalmology*. 1988; 106(5): 629.
2. Ho AC, Guyer DR, Fine SL. Macular hole. *Survey of ophthalmology*. 1998; 42(5): 393-416.
3. Bikbova G, Oshitari T, Baba T, Yamamoto S, Mori K. Pathogenesis and management of macular hole: Review of current advances. *Journal of ophthalmology*. 2019; 2019: 1-7.
4. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. ; 120(12): 2611-2619.
5. Sen P, Bhargava A, Vijaya L, George R. Prevalence of idiopathic macular hole in adult rural and urban south Indian population. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2008; 36(3): 257-260.
6. Jonas JB, Xu L, Wang YX. The Beijing Eye Study. *Acta ophthalmologica*. 2009; 87(3): 247-261.
7. Banker AS, Freeman WR, Azen SP, Lai MY. A multicentered clinical study of serum as adjuvant therapy for surgical treatment of macular holes. *Vitreotomy for Macular Hole Study Group. Archives of ophthalmology*. 1999; 117(11): 1499-1502.
8. Romano MR, Rossi T, Borgia A, Catania F, Sorrentino T, Ferrara M. Management of refractory and recurrent macular holes: A comprehensive review. *Survey of ophthalmology*. 2022; 67(4): 908-931.

9. Lauritzen DB, Hampton GR, Torrisi PF, Rutledge BK, Delaney WV, Spalding SC. Macular hole surgery: A randomized controlled trial using autologous serum adjuvant. *Annals of ophthalmology* (Skokie, Ill.). 2003; 35(2): 123-129.
10. Liggett PE, Skolik DSA, Horio B, Saito Y, Alfaro V, Mieler W. Human autologous serum for the treatment of full-thickness macular holes. *Ophthalmology*. 1995; 102(7): 1071-1076.
11. Wells JA, Gregor ZJ. Surgical treatment of full-thickness macular holes using autologous serum. *Eye*. 1996; 10 (Pt 5)(5): 593-599.
12. Kung YH, Wu TT. The effect of autologous serum on vitrectomy with internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2013; 29(5): 508-511.
13. Minihan M, Goggin M, Cleary PE. Surgical management of macular holes: results using gas tamponade alone, or in combination with autologous platelet concentrate, or transforming growth factor beta 2. *The British journal of ophthalmology*. ; 81(12): 1073-1079.
14. Reid GA, McDonagh N, Wright DM, Yek JTO, Essex RW, Lois N. FIRST FAILED MACULAR HOLE SURGERY OR REOPENING OF A PREVIOUSLY CLOSED HOLE: Do we gain by reoperating?-A systematic review and meta-analysis. *Retina* (Philadelphia, Pa.). 2020; 40(1): 1-15.
15. Valldeperas X, Wong D. Is it worth reoperating on macular holes? *Ophthalmology*. 2008; 115(1): 158-163.
16. Kusaka S, Sakagami K, Kutsuna M, Ohashi Y. Treatment of full-thickness macular holes with autologous serum. *Japanese journal of ophthalmology*. 1997; 41(5): 332-338.
17. Ezra E, Gregor ZJ, 1}. Surgery for idiopathic full-thickness macular hole: two-year results of a randomized clinical trial comparing natural history, vitrectomy, and vitrectomy plus autologous serum: Morfields Macular Hole Study Group RAeport no. 1: Two-year results of a random. *Archives of ophthalmology*. ; 122(2): 224-236.
18. Ezra E, Aylward WG, Gregor ZJ. Membranectomy and autologous serum for the retreatment of full-thickness macular holes. *Archives of ophthalmology*. 1997; 115(10): 1276-1280.
19. Hillenkamp J, Kraus J, Framme C, Jackson TL, Roider J, Gabel VP, et al. Retreatment of full-thickness macular hole: predictive value of optical coherence tomography. *The British journal of ophthalmology*. 2007; 91(11): 1445-1449.
20. Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Archives of ophthalmology*. 1991; 109(5): 654-659.

21. Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. *Journal of refractive surgery*. 1997; 13(4): 388-391.
22. Abbey AM, Van Laere L, Shah AR, Hassan TS. Recurrent macular holes in the era of small-gauge vitrectomy: A review of incidence, risk factors, and outcomes. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2017; 37(5): 921-924.
23. Ch'ng SW, Patton N, Ahmed M, Ivanova T, Baumann C, Charles S, et al. The Manchester large macular hole study: Is it time to reclassify large macular holes? *American journal of ophthalmology*. 2018; 195: 36-42.
24. Chen G, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y, Li W. Inverted ILM flap technique versus conventional ILM peeling for idiopathic large macular holes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. ; 15(7): e0236431.
25. Chatziralli I, Machairoudia G, Kazantzis D, Theodossiadis G, Theodossiadis P. Inverted internal limiting membrane flap technique for myopic macular hole: A meta-analysis. *Survey of ophthalmology*. 2021; 66(5): 771-780.
26. Spiteri Cornish K, Lois N, Scott NW, Burr J, Cook J, Boachie C, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole. *Ophthalmology*. 2014; 121(3): 649-655.
27. Bringmann A, Iandiev I, Pannicke T, Wurm A, Hollborn M, Wiedemann P, et al. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: Neuroprotective and detrimental effects. *Progress in retinal and eye research*. 2009; 28(6): 423-451.
28. Sánchez-Ávila RM, Robayo-Esper CA, Villota-Deleu E, Fernández-Vega Sanz Á, Fernández-Vega González Á, de la Sen-Corcuera B, et al. Plasma rich in growth factors in macular hole surgery. *Clinics and practice*. 2022; 12(1): 57-69.
29. Bleidißel N, Friedrich J, Feucht N, Klaas J, Maier M. Visual improvement and regeneration of retinal layers in eyes with small, medium, and large idiopathic full-thickness macular holes treated with the inverted internal limiting membrane flap technique over a period of 12 months. *Graefe s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2022; 260(10): 3161-3171.
30. Premi E, Donati S, Azzi L, Porta G, Metrangolo C, Fontanel L, et al. Macular holes: Main clinical presentations, diagnosis, and therapies. *Journal of ophthalmology*. 2022; 2022: 2270861.
31. Peng J, Chen C, Zhang H, Zhang L, Liu J, Ren J, et al. Long-term surgical outcomes of lens capsular flap transplantation in the management of refractory macular hole. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2021; 41(4): 726-734.
32. Moysidis SN, Koullisis N, Adrean SD, Charles S, Chetty N, Chhablani JK, et al. Autologous retinal transplantation for primary and refractory macular holes and

macular hole retinal detachments: The global consortium. *Ophthalmology*. 2021; 128(5): 672-685.

33. Rizzo S, Caporossi T, Tartaro R, Finocchio L, Franco F, Barca F, et al. A human amniotic membrane plug to promote retinal breaks repair and recurrent macular hole closure. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2019; 39 Suppl 1(1): S95-S103.