

Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología • Volumen 1 • Número 4 • ISSN 1851-2658 • Marzo 2008

OFTALMOLOGÍA

Clínica y Experimental

04

Amazon Home Sweet ciudad_BUE

http://www.ofthalmologos.org.ar

OFTALMOLOGÍA

Clinica y Experimental

Inicio

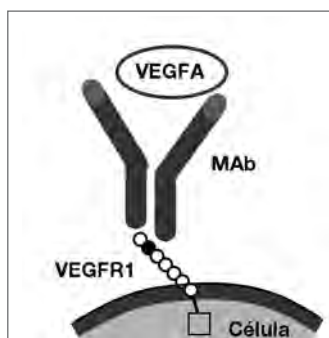
Acerca de la

- Objetivos y propósitos de la revista
- Volúmen 1 - Número 1
- Editorial
- Tabla de Contenidos
- Comité Editorial y Consejo Asesor
- Instrucciones para los autores
- de artículos
- aciones

Ahora en la web

www.ofthalmologos.org.ar/ofthalclin/index.html

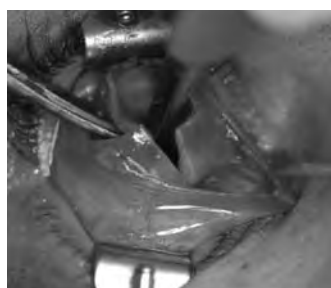
A simple vista...



Estudio comparativo de la seguridad de drogas antiangiogénicas

En los últimos años, el desarrollo de nuevas drogas antiangiogénicas basadas en anticuerpos monoclonales ha creado una gran expectativa para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y degenerativas. Aunque la utilización de anticuerpos monoclonales anti-VEGF para la degeneración macular asociada con la edad se ha tornado de uso corriente en la práctica oftalmológica, todavía estamos en cierta medida retrasados en los posibles efectos adversos o colaterales de las mismas. En este estudio in vitro los autores evaluaron la seguridad de dos antiangiogénicos en líneas celulares de epitelio pigmentario de retina. Los resultados sugieren que tanto el ranibizumab como la bevacizumab a las dosis usualmente utilizadas no producen daños tóxicos ni apoptosis en las células retinales.

ver página 04/10



Complicaciones de la evisceración

Independientemente de las causas que llevan a realizar una evisceración, un objetivo importante es el restablecimiento estético adecuado disminuyendo las complicaciones a corto y largo plazo. En un estudio de 201 casos de evisceraciones, los autores evaluaron la técnica de dos colgajos esclerales con colocación de implante. De acuerdo a los resultados la técnica utilizada es relativamente simple con pocas complicaciones y facilita el uso de implantes de tamaño adecuado para la conformación de la cavidad orbitaria.

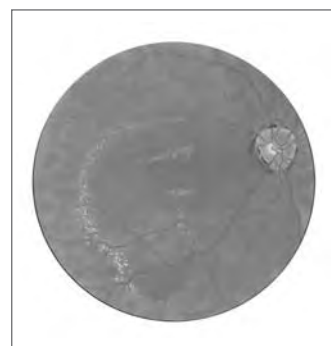
ver página 11/15



Evaluación sistémica en pacientes con melanoma uveal

El melanoma uveal es un tumor con capacidad metastásica poco predecible con los métodos actuales. Una vez identificada la enfermedad metastásica la sobrevida es mala. Sin embargo, el desarrollo de nuevos protocolos de tratamiento podrían aumentar la sobrevida en un futuro próximo. Es por ello, que la detección adecuada en el tiempo podría ser beneficiosa inicialmente a algunos pacientes. En el pasado se han utilizado varias combinaciones de estudios, muchos de los cuales tienen poca sensibilidad y especificidad. El análisis de los métodos tradicionales y la incorporación de nuevos estudios permitirá realizar indicaciones más precisas en pacientes con melanoma uveal.

ver página 29/32



Consenso para el Manejo de la Degeneración Macular Asociada a la Edad

La respuesta terapéutica exitosa inicial observada con drogas antiangiogénicas en pacientes con enfermedades asociadas a neovascularización puede inducir a su uso en forma no sistematizada. Los expertos de la Sociedad de Retina y Vitreo han desarrollado por consenso una propuesta de sistematización para la detección, diagnóstico y manejo de la degeneración macular relacionada con la edad. Este tipo de emprendimientos puede servir para evaluar los resultados terapéuticos en estudios de poblaciones más uniformes y como consecuencia con mayor validez.

ver página 41/44

04

Indice/Content

Publicación científica
del Consejo Argentino
de Oftalmología

• Volumen 1
• Número 4
• Mayo 2008

A simple vista...	01
Indice/Content - Revista No.4 2008	02
TRABAJOS ORIGINALES	07
Estudio Comparativo <i>In-Vitro</i> de la Seguridad de las Drogas Antiangiogénicas (Bevacizumab y Ranibizumab) en Células Retinales	04/10
ANA LAURA GRAMAJO ^{1,2} , ANEESH NEEKHRA ³ , M. CRISTINA KENNEY ² , BARUCH D. KUPPERMANN ² , CLAUDIO P. JUAREZ ^{1*} , JOSÉ D. LUNA ^{1*} <i>In-Vitro Comparative Study of Antiangiogenic Drugs (Bevericumab and Ranibizumab) On Retinal Cells</i>	
Complicaciones de la evisceración con la técnica de dos colgajos esclerales: análisis de 201 casos	11/15
RICARDO J. SMITH ^{1,2} , THIERRY MALET ¹ <i>Complications after evisceration with two-scleral flaps technique: a study of 201 cases.</i>	
Suspensión Frontal Combinada con Orbicucleotomía Total y Amputación del Músculo Procerus y Corrugador como Tratamiento del Blefaroespasm Asociado a Apraxia de la Apertura Palpebral	16/19
LORENA VALLE, CARLOS MIR <i>Combined suspension of the frontalis muscle with total orbicucleotomy and amputation of the procerus and corrugator muscles for the treatment of essential blepharospasm associated with apraxia of the lid opening</i>	
Diagnóstico In vivo de Cambios Neoplásicos Epiteliales Corneo-Conjuntivales utilizando Microscopía Confocal	20/25
CAROLINA GENTILE, J. OSCAR CROXATTO <i>In vivo Diagnosis of Epithelial Neoplastic Changes of the Cornea and Conjunctival Limbus using Confocal Microscopy</i>	
Modificación de la Presión Ocular luego de Ejercicios de Acomodación y Convergencia	26/28
MARTHA FINO, ^{1*} JUAN KINAZUK ² , ANNA RADKIEWICZ ² , VIRGINIA TOURIS ¹ <i>Effects of Accommodation and Convergence Exercises on Intraocular Pressure</i>	
REVISIÓN	29
Exámenes de Detección de Metástasis en Pacientes con Melanoma Uveal	29/32
PABLO J. FRANCO <i>Screening of Metastasis in Patients with Uveal Melanoma: A Review</i>	
REPORTES BREVES	33
Uveitis Postestreptocócica	33/34
M. FERNANDA PUCCIO, RITA STEFANI, ENRIQUE MALBRAN <i>Poststreptococcal Uveitis</i>	
Enfoque médico legal en un caso de traumatismo craneofacial	35/37
ALEJANDRA PARRINI, NORBERTO ALFANO <i>Medical and Legal Considerations in Craniofacial Trauma</i>	
Infarto Retinal Agudo y Neuropatía Óptica Isquémica Anterior Asociadas, Debido a Robo Hemodinámico a la Arteria Oftálmica	38/40
RAMIREZ, DANIEL, NAHON, ELBA <i>Acute retinal and optic nerve ischemia caused by "hemodynamic steal" of the ophthalmic artery</i>	
COMUNICACIONES	41
Consenso de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo para el Manejo de la Degeneración Macular Asociada a la Edad Neovascular con Terapia Antiangiogénica	41/44
ALBERTO ZAMBRANO, OSCAR DONATO, ANDRÉS BASTIÉN, EMILIO DODDS, GUILLERMO IRIBARREN, PABLO LARREA, MARIO SARAVIA, EDUARDO ZABALO, IVONNE MISTELI, RICARDO DODDS, ENRIQUE S. MALBRAN, ALBERTO URRETS ZAVALÍA, JORGE BAR	
EDITORIAL	45
Lista de Cotejo para la Confección de Manuscritos	47
Instrucciones para los autores	

Revista No.4
2008

OFTALMOLOGÍA

Clínica y Experimental

Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología

La publicación *Oftalmología Clínica y Experimental* tiene una frecuencia trimestral (cuatro números por año). El objetivo es brindar acceso a material científico en español y en inglés. Contiene trabajos originales de investigación clínico-quirúrgica y básica, comunicaciones breves, informe de casos y series, revisiones sistemáticas, apuntes en medicina basada en la evidencia, bioestadística y prevención de la ceguera, comentarios de resúmenes destacados para la práctica oftalmológica presentados en congresos y reuniones de la especialidad y referencias a publicaciones de otras revistas. Se estimula el envío de correspondencia para sección de cartas de lectores abierta a todos los profesionales para expresar sus comentarios sobre los trabajos publicados y observaciones preliminares importantes para la práctica oftalmológica. Los trabajos recibidos son evaluados por profesionales con conocimiento del tema tratado de acuerdo a normas internacionales. La revista contará con un sistema de autoevaluación para contabilizar créditos de educación permanente. Los artículos podrán ser localizados e identificadas a través de los buscadores usuales de la web abierta y bases de datos regionales.

El Comité Editorial de la revista adhiere a los principios establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors y se ajusta a los principios de la Declaración de Helsinki y a los principios de cuidados de animales para experimentación de la Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

Comité editorial

J. Oscar Croxatto
Javier Casiraghi
Juan Gallo
Ruth Rozenstein
Felisa Shokida

Consejo asesor

Carlos Argento
(Buenos Aires)
Myriam Berman
(Tucumán)
Alberto Ciancia
(Buenos Aires)
Hugo De Vecchi
(Corrientes)
Elbio Dilascio
(Tucumán)
Ricardo Dodds
(Buenos Aires)
Juan Eduardo Gallo Barraco
(Acassuso, prov. de Buenos Aires)
Pablo Larrea
(San Juan)
Jorge Lynch
(La Plata)

Roque Maffrand
(Córdoba)
Enrique S. Malbran
(Buenos Aires)
Arturo Maldonado Bas
(Córdoba)
Eduardo Mayorga
Argañaraz
(Buenos Aires)
Ivonne Mistelli
(Mendoza)
Hugo Dionisio Nano
(San Miguel, provincia de
Buenos Aires)
Alberto Naveyra
(La Plata)
Javier Odoriz Polo
(Mendoza)

Susana Puente
(Buenos Aires)
Carlos Remonda
(Córdoba)
Roberto Sampaolesi
(Buenos Aires)
Daniel Scorsetti
(Buenos Aires)
Horacio Soriano
(Buenos Aires)
Alfredo Stone
(Mendoza)
Alejo Vercesi
(Rosario)
Jaime Yankelevich
(Buenos Aires)

Revisores editoriales

Jorge Martins
Raúl Escandar
Josefina Cadet

Domicilio editorial: Las instrucciones para los autores se encuentra al final de la publicación. Correspondencia al editor, secretaria@oftalmologos.org.ar. María Marta Fernández Beret / Consejo Argentino de Oftalmología (54-11) 4374-5400 líneas rotativas Tte. Gral. J.D. Perón 1479 Piso 2, Of. 4 (C1038AAO) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina



Consejo Argentino de Oftalmología • Comité ejecutivo 2008-2009

Presidente:
Dr. Ernesto Ferrer
Vicepresidente Ejecutivo:
Dr. Julio Manzitti
Vicepresidente:
Dra. Isabel Fernández
de Román

Secretario:
Dr. Gustavo Bodino
Secretario Adjunto:
Dr. Fernando
Guiñazú Lemos

Tesorero:
Dr. Pablo Daponte
Protesorero:
Dr. Guillermo Fridrich
Director Ejecutivo:
Dr. Roberto Ebner

Propiedad intelectual: Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores. Los editores y miembros del comité asesor no tienen interés comercial, ni patrocinan o acreditan, ninguno de los productos comerciales o procedimientos de diagnóstico o tratamiento mencionados en los artículos publicados.

Estudio Comparativo *In-Vitro* de la Seguridad de las Drogas Antiangiogénicas (Bevacizumab y Ranibizumab) en Células Retinales

ANA LAURA GRAMAJO^{1,2}, ANEESH NEEKHRA³, M. CRISTINA KENNEY²,
BARUCH D. KUPPERMANN², CLAUDIO P. JUAREZ^{1*}, JOSÉ D. LUNA^{1*}

Resumen

PROPÓSITO. Comparar el perfil de seguridad de bevacizumab (Avastin™) y ranibizumab (Lucentis™) en células retinales cultivadas.

MÉTODOS. Células ARPE-19 y R28 fueron expuestas por 24 hrs. a bevacizumab o ranibizumab a 1X, 2X y 5X las dosis clínicas intravítreas (1.25, 2.5, y 6.25mg para bevacizumab y 0.5, 1.0 y 2.5mg para ranibizumab). Cambios apoptóticos tempranos fueron determinados por el test de potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$). Para valorar apoptosis tardía, se midió la actividad de caspasa-3/7. Estudios de viabilidad celular fueron realizados usando el test de exclusión con azul de tripano.

RESULTADOS. En ambas líneas celulares, el $\Delta\Psi_m$ disminuyó significativamente en cultivos tratados con bevacizumab 5X comparado con cultivos tratados con ranibizumab y cultivos no tratados ($p < 0.001$). A la dosis de 2X, los cultivos tratados con bevacizumab presentaron un $\Delta\Psi_m$ menor comparado con cultivos no tratados ($p < 0.05$). A las dosis clínicas de 1X y 2X, no se evidenció diferencia significativa entre ambas drogas. La actividad de caspasa-3/7 se incrementó sólo en cultivos celulares de R28 tratados con bevacizumab 5X ($p < 0.001$). La viabilidad celular no se redujo a ninguna dosis de ranibizumab o bevacizumab comparada con controles en ambas líneas celulares.

CONCLUSIONES. Tanto bevacizumab como ranibizumab no produjeron cambios en la viabilidad celular o cambios apoptóticos en las células retinales *in vitro* a las dosis clínicas intravítreas. Bevacizumab causó cambios apoptóticos significativos en ambas líneas celulares a dosis supraclínicas. En contraste, ranibizumab no causó una activación de la apoptosis en ninguna línea celular a ninguna de las dosis empleadas en este estudio. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 4-10*

PALABRAS CLAVES: Avastin, Lucentis, bevacizumab, ranibizumab, viabilidad celular, toxicidad *in-vitro*, células neurosensoriales y del epitelio pigmentario de la retina.

In-Vitro Comparative Study of Antiangiogenic Drugs (Becavizumab and Ranibizumab) On Retinal Cells

ABSTRACT

PURPOSE. To compare the safety profile of bevacizumab (Avastin™) and ranibizumab (Lucentis™) on retinal cells (R28 /ARPE-19) in culture.

METHODS. Confluent cultures of ARPE-19 and R28 cells were exposed for 24 hrs to bevacizumab or ranibizumab at 1X, 2X, and 5X the intravitreal clinical doses (1.25, 2.5, and 6.25mg for bevacizumab and 0.5, 1.0 and 2.5mg for ranibizumab). Early apoptotic changes were determined by the mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) assay. To assess the downstream apoptotic pathway, caspase-3/7 activity was measured. Cell viability studies were performed using the trypan blue dye exclusion assay.

RESULTS. In both cell lines, $\Delta\Psi_m$ was decreased significantly in the 5X bevacizumab-treated cultures compared to ranibizumab and untreated cultures ($p < 0.001$). At the 2X dose, bevacizumab-treated cultures had lower $\Delta\Psi_m$ compared to untreated cultures ($p < 0.05$). At 1X and 2X doses, there was no significant difference seen between bevacizumab and ranibizumab. The caspase-3/7 activity was increased only in the 5X R28 bevacizumab-treated cultures ($p < 0.001$). Cell viability was not reduced for any dose of ranibizumab or bevacizumab compared to controls in both cell lines.

CONCLUSIONS. Neither bevacizumab nor ranibizumab produced apoptotic or cell viability changes to *in vitro* retinal cells at clinical intravitreal doses. Bevacizumab caused significant early apoptotic changes in both ARPE-19 and R28 cell lines at the 2X and 5X clinical doses and late apoptotic changes at the 5X dose in R28 cells. In contrast, ranibizumab caused neither early nor late apoptotic upregulation in either retinal cell line at all doses tested. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 4-10*

KEY WORDS: Avastin, Lucentis, bevacizumab, ranibizumab, cell viability, *in-vitro* toxicity, neurosensory retinal cells, retinal pigment epithelial cells.

Los autores no tienen interés comercial en este estudio. Subsidado por Research to Prevent Blindness, The Discovery Eye Foundation, the Iris and B. Gerald Cantor Foundation and Pan-American Association of Ophthalmology Foundation (David & Julianna Pyott Pan-American - Retinal Research Fellowship)

Recibido: 4/04/2008

Aceptado: 25/04/2008

¹ Departamento de Oftalmología,
Centro Privado de Ojos Romagosa
Fundación VER, Córdoba, Argentina.

² Department of Ophthalmology, University
of California, Irvine, California.
³ Ophthalmology & Visual Sciences,
University of Wisconsin, Madison, Wisconsin.

*Autores responsables: C. P. Juárez, MD, Departamento de
oftalmología, Fundación VER, y José D. Luna, MD, Departamento
de oftalmología, Fundación VER, Dean Funes 432, (5000)
Córdoba, Argentina. fundacionver@gmail.com

La angiogénesis vascular es uno de los mecanismos básicos involucrados en el desarrollo de la degeneración macular.¹ Uno de los factores de crecimiento detrás de la neovascularización, el factor de crecimiento del endotelio vascular o VEGF (por sus siglas en inglés), ha sido ampliamente estudiado y ha sido implicado en varios eventos patológicos de la angiogénesis incluyendo enfermedades oculares neovasculares.²⁻¹⁵ La presencia de VEGF se requiere para la formación de neovascularización coroidea (NVC) en la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE).¹¹ Con el esclarecimiento del rol causal de este factor en la AMD neovascular, varias drogas que actúan sobre el VEGF han sido desarrolladas y otras están siendo sometidas a ensayos clínicos. En 2006, ranibizumab, un fragmento de anticuerpo monoclonal anti-VEGF humanizado, fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la AMD. Sin embargo, en 2004 bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado de longitud total, contra todas las isoformas de VEGF-A y sus productos de degradación activa, fue aprobado para el tratamiento del cáncer colorectal metastático mediante infusión endovenosa.¹⁶⁻¹⁷ La falta de éxito en el tratamiento de la DMRE y la disponibilidad del anticuerpo completo anti-VEGF llevó al Doctor Philip Rosenfeld a usarlo "off label" (sin la aprobación específica de los organismos oficiales- FDA) primero en forma endovenosa y luego como un agente intravítreo para la DMRE neovascular. Se descubrió que bevacizumab era efectivo en mejorar la visión y reducir el grosor macular en una pequeña serie de casos.¹⁸ Desde el reporte inicial de su eficacia, bevacizumab ha sido usado ampliamente por especialistas en retina a lo largo de todo el mundo. Se observó además su utilidad en el tratamiento de retinopatía diabética proliferativa¹⁹, oclusión de vena central de la retina²⁰⁻²¹, edema macular pseudofáquico²² y neovascularización de iris.²³⁻²⁴

El crecimiento del uso off-label de bevacizumab intravítreo en el año previo a la disponibilidad de ranibizumab creó una controversia significativa entre los especialistas en retina, particularmente desde que la FDA aprobó ranibizumab para la DMRE neovascular. Dado que bevacizumab fue desarrollado sólo para uso endovenoso, muchas preguntas surgieron acerca de la seguridad del uso intravítreo off-label de bevacizumab. Mientras esta droga parece ser clínicamente segura y efectiva en gran escala en su uso intravítreo, existe una falta de datos sobre su seguridad y eficacia que usualmente estaría disponible para una droga aprobada para administración intraocular. Estudios preliminares *in vitro*²⁵ e *in vivo*²⁶⁻²⁸ conducidos con bevacizumab no mostraron signos de toxicidad en células oculares. Las preocupaciones asociadas a la seguridad del uso off-label de este anticuerpo son importantes de explorar en vista del potencial impacto en la salud de las enfermedades oculares relacionada con la edad.²⁹

Previamente demostramos que bevacizumab no es tóxico a células de retina en cultivo (células R28 retinales neurosensoriales de rata y células ARPE-19 humanas del epitelio pigmentario,) al estudiarlas con el test de viabilidad celular de exclusión con tinción de azul trypan luego de 24 horas de exposición a la droga.²⁵ Sin embargo, el test de azul trypan mide sólo muerte celular absoluta. Tests más sensibles de injuria celular o mitocondrial podrían ser mejores marcadores de disfunción o muerte celular final dadas las limitaciones de tiempo de los trabajos en cultivos celulares. Si bien hay muchos tests sensibles disponibles para valorar daño celular, decidimos enfocarnos en dos: el test JC-1 el cual mide los cambios apoptóticos tempranos y el análisis de caspasa-3, una medida de la regulación en las vías finales de apoptosis.

Por lo tanto, este estudio tiene dos objetivos específicos: 1) comparar la toxicidad de bevacizumab y ranibizumab en células retinales en cultivo y 2) valorar tests *in vitro* más sensible para buscar daño mitocondrial o celular tempranos y no solo muerte celular y así evaluar el potencial de toxicidad retinal de estos dos importantes agentes terapéuticos.

Materiales y Metodos

Cultivos celulares

Las células neurosensoriales retinales (R28) se obtuvieron de retinas de rata de 6 días post-nacimiento.³⁰ Son células progenitoras retinales postnatales conocidas por sus propiedades funcionales neuronales similares a varias células neurosensoriales retinales humanas.³¹ Las células fueron cultivadas en Dulbecco's modified Eagle's medium, con alta glucosa (DMEM high glucose; Invitrogen-Gibco) con suero bovino fetal al 10%, aminoácidos no esenciales 10 mM y 10µg/ml de gentamicina.

Las células del epitelio pigmentario retinal humano (células ARPE-19, ATCC, Manassas, VA) crecieron en una mezcla 1:1 (vol./vol.) de Dulbecco's modified Eagle's y Ham's nutrient mixture F-12 medium (Invitrogen-Gibco, Carlsbad, CA), aminoácidos no esenciales 10mM, bicarbonato de sodio 0.37%, L-glutamina 0.058%, antibióticos (penicilina G 100U/ml, sulfato de estreptomina 0.1 mg/ml, gentamicina 10µg/ml y anfotericina-B 2.5 µg/ml) y suero bovino fetal 10%.

Ambos tipos celulares fueron incubadas a 37°C en 5% CO₂ hasta lograr confluencia. Luego fueron incubadas por otras 24 horas en medio libre de suero para lograr que dichas células alcanzaran un estado relativamente quiescente para simular el estado natural de las células neurosensoriales retinales humanas y de las células del epitelio pigmentario de la retina (RPE) las cuales permanecen en fase no proliferativa. Esto fue seguido por 24 horas de exposición a los respectivos anticuerpos.

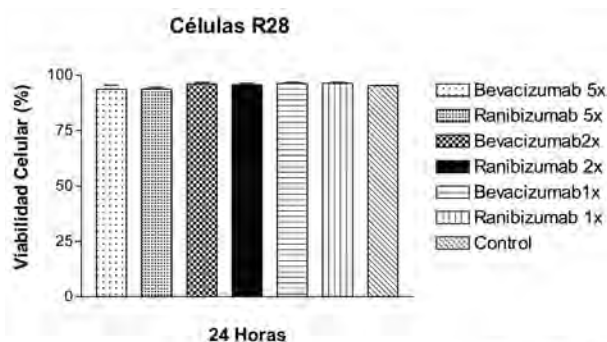


Figure 1A

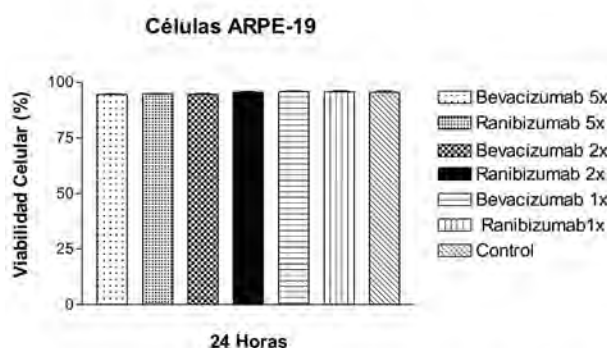


Figure 1B

Figura 1A. Test de viabilidad en células retinales neurosensoriales R28. No se observó una disminución significativa en el porcentaje de viabilidad en células R28 tratadas con 1X, 2X, y 5X las dosis clínicas de bevacizumab o 1X, 2X, y 5X las dosis clínicas de ranibizumab cuando se las compara a las células controles no tratadas, $p > 0.05$.

Figura 1B. Test de viabilidad en células retinales del epitelio pigmentario ARPE-19. No se observó una disminución significativa en el porcentaje de viabilidad en células ARPE-19 tratadas con 1X, 2X, y 5X las dosis clínicas de bevacizumab o 1X, 2X, y 5X las dosis clínicas de ranibizumab comparadas a las células controles no tratadas, $p > 0.05$.

Exposición celular a Bevacizumab y Ranibizumab

Las células ARPE-19 y R28 fueron incubadas por 24 horas en medio libre de suero con las dosis clínicas de bevacizumab (Avastin™, Genentech, San Francisco, CA) de 1.25, 2.5 y 6.25 mg o 0.5, 1.0 y 2.5 mg de ranibizumab (Lucentis™, Genentech, San Francisco, CA). Estas dosis son equivalentes a 1X, 2X y 5X las dosis clínicas intravítreas de ambos anticuerpos. Asumimos que las dosis previamente mencionadas, cuando son usadas clínicamente, se distribuyen en forma uniforme a través de los 4 ml de vítreo humano, resultando en concentraciones de un cuarto las dosis mencionadas en mg/ml. Por lo tanto, las células fueron expuestas a 0.313, 0.625, y 1.563 mg/ml bevacizumab y 0.125, 0.25, y 0.625 ranibizumab. Ranibizumab, distribuido como una solución estéril, libre de conservantes creada para uso intravítreo que contiene 10 mg/ml de

solución acuosa ranibizumab con 10 mM histidina HCl, 10% α , 0.01% polisorbato 20, pH 5.5. Bevacizumab es envasado como una solución libre de conservantes de 100 o 400 mg creada para uso endovenoso. La solución de 100 mg contiene 25 mg/ml de solución acuosa bevacizumab junto con 23.2 mg fosfato sódico (monobásico, monohidrato), 4.8 mg fosfato sódico, 1.6 mg polisorbato 20, y agua para inyección, USP, pH 6.2. El producto de 400 mg está formulado con las mismas concentraciones químicas.

Test de Viabilidad Celular / Prueba de exclusión con Azul Tripan

Las células R28 y ARPE-19 (6.0×10^5) se cultivaron durante toda la noche para ser luego expuestas por otras 24 horas a una de las tres concentraciones de bevacizumab o ranibizumab en medio libre de suero para mantener las células en una fase no proliferativa. Las células fueron luego sometidas a tripsinación por 5 minutos con tripsina-EDTA 0.2%, luego de lavar las mismas con PBS-EDTA. Acto seguido fueron centrifugadas a 1000 rpm por 5 minutos y resuspendidas en 1 ml de medio de cultivo. Inmediatamente después, se realizó el test de viabilidad celular usando el ViCell™ analyzer (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) en el cual la nueva suspensión de células es incubada con el colorante azul Tripan. El principio de este analizador se basa en que las células muertas captan el colorante, mientras que las células vivas no lo hacen, ya que el colorante se une a las proteínas intracelulares de las células muertas por presentar una membrana celular permeable. El analizador realiza una prueba de exclusión colorimétrica automatizada con el colorante azul de tripano otorgando al final el porcentaje de células viables.

Test de Potencial de Membrana Mitocondrial ($\Delta\Psi_m$)

Las células R28 y ARPE-19 (1.5×10^5) fueron cultivadas durante toda la noche y luego incubadas por otras 24 horas con una de las tres concentraciones de bevacizumab o ranibizumab en medio libre de suero.

La detección del potencial de membrana fue realizado usando el kit JC-1 para detección de potencial de membrana mitocondrial (Biotium, Hayward, CA) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. El JC-1 (5,5',6,6'-tetracloro-1,1',3,3'-tetraetil-benzimidazolil-carbocianin-iodado) es un colorante catiónico. Se acumula mientras se agrega a las membranas mitocondriales, resultando en una fluorescencia roja (de 590 nm) en células saludables mientras en células apoptóticas y necróticas, las cuales presentan un potencial de membrana mitocondrial disminuido, JC-1 se presenta en la forma de un monomero fluorescente verde (529 nm). La relación de fluorescencia roja (células vivas) y

verde (células muertas) es medido en cada muestra.

Al finalizar las 24 horas de incubación con la droga, las células fueron lavadas con medio fresco e incubadas por 15 minutos con 500 μ l de solución del reactivo JC-1 en medio de cultivo. Esto fue seguido de lavado con buffer incluido en el kit. Las imágenes fueron capturadas usando una Unidad de Escaneo de Imágenes Fluorescentes (FM-BIO III, Hitachi, Yokohama, Japan). La fluorescencia roja y verde fue medida en cada well y los índices rojo/ verde fueron calculados.

Detección de Caspasa-3/7

Las células R28 y ARPE-19 (1.5×10^5) fueron cultivadas durante toda la noche en platos de 24 wells y luego incubadas por otras 24 horas con una de las tres concentraciones de bevacizumab o ranibizumab en medio libre de suero.

La actividad de Caspasa-3/7 fue detectada usando kits de Detección de Apoptosis FLICA (Fluorochrome Inhibitor of Caspasa) (Immunochemistry Technologies LLC, Bloomington, MN). El reactivo FLICA tiene un rango de excitación óptima de 488 a 492 nm, y un rango de emisión de 515 a 535 nm. Las actividades de caspasa-3/7 fueron medidas usando un FMBIO III. La apoptosis fue cuantificada como la cantidad de fluorescencia verde emitida por las sondas FLICA ligadas a caspasa-3/7. Las células no apoptóticas no expresan tinción mientras que las células que están sufriendo apoptosis fluorescen brillantemente.

A las 24 horas, las células fueron lavadas brevemente con medio de cultivo fresco, seguido por incubación con 300 μ l de solución FLICA en medio de cultivo por una 1 hr y lavadas con buffer fosfato (PBS). En adición a los grupos experimentales, los grupos controles incluyeron 1) células no tratadas sin FLICA para medir autofluorescencia de base de la célula nativa; 2) células no tratadas con FLICA para determinar actividad de caspasa nativa en los grupos celulares; y 3) sólo buffer.

Análisis Estadístico

Los datos fueron sujetos a análisis estadístico mediante ANOVA usando el programa estadístico GraphPad Prism™ versión 3.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). El Test de Comparación Múltiple de Newman-Keuls fue usado para comparar los datos dentro de cada experimento. Los datos se presentan como media \pm errores estándares de la media (SEM). Los experimentos fueron realizados en triplicado. Los valores $p <$ 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Test de Viabilidad Celular

Se constató que ambas drogas fueron seguras a todas las

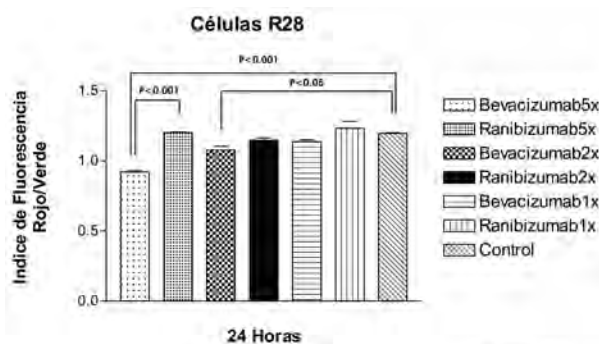


Figure 2A

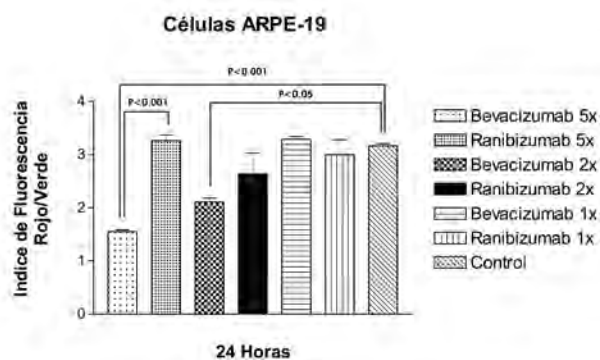


Figure 2B

Figura 2A. Test de potencial de membrana mitocondrial en células R28.

Se observó un índice rojo/verde significativamente bajo con el test JC-1 a 24hrs en células R28 tratadas con 5X y 2X las dosis clínicas de bevacizumab cuando se las comparó a los controles no tratados ($p <$ 0.001 y $p <$ 0.05 respectivamente). Un índice rojo/verde significativamente bajo se observó además en células tratadas con 5X la dosis clínica de bevacizumab cuando se las comparó con la misma dosis de ranibizumab, $p <$ 0.001. No se evidenciaron cambios significativos en el $\Delta\Psi_m$ a 1X la dosis clínica de bevacizumab o 1X, 2X, y 5X las dosis clínicas de ranibizumab en células R28 a 24hrs ($p >$ 0.05).

Figura 2B. Test de potencial de membrana mitocondrial en células ARPE-19.

Se observó un índice rojo/verde significativamente bajo con el test JC-1 a 24hrs en células ARPE-19 tratadas con 5X y 2X las dosis clínicas de bevacizumab cuando se las comparó a los controles no tratados ($p <$ 0.001 y $p <$ 0.05 respectivamente). Un índice rojo/verde significativamente bajo se observó además en células tratadas con 5X la dosis clínica de bevacizumab cuando se las comparó con la misma dosis de ranibizumab, $p <$ 0.001. No se evidenciaron cambios significativos en el $\Delta\Psi_m$ a 1X la dosis clínica de bevacizumab o 1X, 2X, y 5X las dosis clínicas de ranibizumab en células ARPE-19 a 24hrs ($p >$ 0.05).

concentraciones testeadas en ambas líneas celulares retinales a 24hrs usando el test de viabilidad celular de exclusión con azul trypan (Figuras 1A y 1B).

Células R28: La viabilidad de las células R28 cuando fueron tratadas con concentraciones de bevacizumab de 5X, 2X y 1X fue $93.7 \pm 3.0\%$, $96.1 \pm 1.15\%$ y $96.3 \pm 0.9\%$ ($p >$ 0.05) respectivamente. La viabilidad media de esta línea celular cuando se la expuso a 5X, 2X y 1X ranibizumab fue $93.8 \pm 1.5\%$, $95.6 \pm 1.4\%$ y $96.3 \pm 0.7\%$ ($p >$ 0.05) respectivamente. Las viabilidades a 24hrs de los

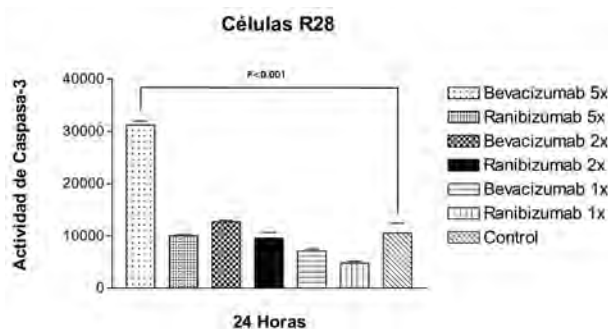


Figure 3A

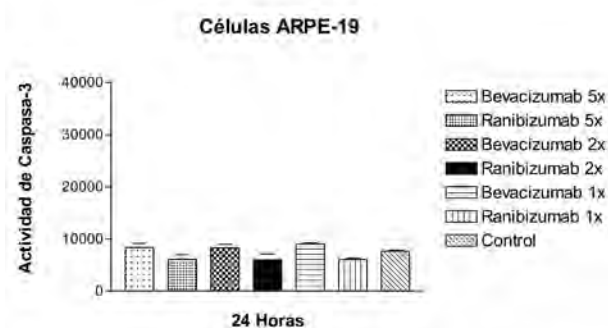


Figure 3B

Figura 3A. Test de caspasa-3/7 assay en células R28. Se evidenció un incremento significativo en la actividad de caspasa-3/7 a 5X la dosis clínica de bevacizumab cuando se comparó con los controles de células R28 no tratados, $p < 0.001$. No se constató una actividad de caspasa-3/7 significativa a 1X y 2X las dosis clínicas de bevacizumab o 1X, 2X, y 5X las dosis clínicas en los grupos celulares tratados con ranibizumab, $p > 0.05$.

Figura 3B. Test de caspasa-3/7 assay en células ARPE-19. No se constató una actividad de caspasa-3/7 significativa a ninguna de las dosis usadas en este estudio (1X, 2X, y 5X las dosis clínicas de bevacizumab y/o ranibizumab) en células ARPE-19 cuando se las comparó a los controles de células ARPE-19 no tratados, $p > 0.05$.

grupos tratados con drogas no fueron significativas entre ellas o en comparación a las células R28 no tratadas ($95.4 \pm 0.1\%$).

Células ARPE-19: Las viabilidades de las células ARPE-19 a concentraciones de bevacizumab de 5X, 2X, y 1X las dosis clínicas fueron $94.4 \pm 0.6\%$, $94.5 \pm 0.7\%$ y $95.7 \pm 0.5\%$ ($p > 0.05$) respectivamente. Las viabilidades de esta misma línea celular tratada por 24hrs con 5X, 2X y 1X ranibizumab fueron $94.7 \pm 0.3\%$, $95.5 \pm 0.5\%$ y $95.7 \pm 0.7\%$ (0.05%) respectivamente. A las 24hrs los grupos tratados con drogas no mostraron diferencias significativas, en la viabilidad, entre ellas o en comparación a las células ARPE-19 no tratadas ($95.5 \pm 1.0\%$).

Test de Potencial de Membrana Mitocondrial ($\Delta\Psi_m$)

Células R28: El $\Delta\Psi_m$ se redujo significativamente en las células tratadas con bevacizumab a 5X y 2X de las dosis clínicas cuando se los comparó con los controles (Figura 2A). El índice de fluorescencia rojo/ verde ($\Delta\Psi_m$) fue 0.92 ± 0.02 ($p < 0.001$) para 5X y 1.07 ± 0.05 ($p < 0.05$) para 2X bevacizumab comparado con 1.20 ± 0.01 en las células R28 no tratadas. El potencial de membrana mitocondrial no fue estadísticamente diferente a 1X la dosis clínica de bevacizumab (1.14 ± 0.02 ; $p > 0.05$) comparado a células R28 no tratadas, a 24hrs.

Los valores de $\Delta\Psi_m$ en las células tratadas con ranibizumab a las tres dosis testeadas no fueron estadísticamente diferentes al grupo no tratado. Los valores a 24hrs fueron 1.20 ± 0.01 , 1.15 ± 0.03 y 1.23 ± 0.08 ($p > 0.05$) para las dosis clínicas de ranibizumab de 5X, 2X y 1X respectivamente, comparadas a 1.20 ± 0.005 de las células R28 no tratadas. Adicionalmente, la reducción observada en el $\Delta\Psi_m$ en las células tratadas con 5X bevacizumab (0.92 ± 0.02) fue estadísticamente significativa cuando se comparó con 5X ranibizumab (1.20 ± 0.005 ; $p < 0.001$). No hubo diferencia significativa entre las dos drogas a 2X y 1X de las dosis clínicas ($p > 0.05$).

Células ARPE-19: A 5X y 2X de las dosis clínicas de bevacizumab, el test de $\Delta\Psi_m$ se redujo significativamente en las células ARPE-19 cuando se las comparó a los controles (Figura 2B). En contraste, a las dosis de ranibizumab de 5X y 2X no se encontró una reducción significativa en esta línea celular. No se constataron cambios significativos en la fluorescencia en la dosis clínica de bevacizumab o ranibizumab de 1X cuando se lo comparó a células no tratadas. El índice de fluorescencia rojo/ verde en las células expuestas a dosis clínicas mayores de bevacizumab (5X, 2X y 1X) fue 1.5 ± 0.06 ($p < 0.001$), 2.1 ± 0.1 ($p < 0.05$), y 3.3 ± 0.08 ($p > 0.05$), respectivamente, comparado a 3.16 ± 0.06 en células ARPE-19 no tratadas. Para las dosis clínicas de ranibizumab de 5X, 2X y 1X, el $\Delta\Psi_m$ fue 3.2 ± 0.1 , 2.6 ± 0.7 , y 3.0 ± 0.5 ($p > 0.05$) respectivamente, a 24hrs. Adicionalmente, a la dosis de 5X, el $\Delta\Psi_m$ fue reducido significativamente ($p < 0.001$) en bevacizumab (1.5 ± 0.06) comparado a ranibizumab (3.2 ± 0.1). No se encontró diferencia estadística a dosis clínicas menores.

Detección de Caspasa-3/7

Células R28: Se detectó una elevación significativa en la actividad de caspasa-3/7 a 24hrs, en células R28 expuestas a 5X la dosis clínica de bevacizumab (Figura 3A). Los valores de fluorescencia fueron $31,197 \pm 1,285$ comparados a $10,516 \pm 3,316$ en células R28 no tratadas ($p < 0.001$). En contraste, ranibizumab no incrementó los niveles de caspasa-3/7 a la dosis clínica de 5X, con un valor promedio de $10,004 \pm 542$ ($p > 0.05$). No se evidenció una actividad de caspasa significativa, a 24 hrs, a las dosis clínicas de 2X

y 1X de ya sea bevacizumab o ranibizumab comparado con células no tratadas ($p > 0.05$). Los valores medios de fluorescencia fueron $12,689 \pm 489$ y $7,074 \pm 719$ para 2X y 1X las dosis clínicas de bevacizumab, respectivamente, y $9,569 \pm 1,843$ y $4,807 \pm 576$ para 2X y 1X las dosis clínicas de ranibizumab, respectivamente.

Células ARPE-19: No hubo una actividad significativa de caspasa-3/7 en las células ARPE-19 en cultivo a ninguna de las dosis utilizadas de bevacizumab o ranibizumab comparado a controles a 24hrs (Figura 3B). Los valores de fluorescencia a dicho período de tiempo fueron $8,356 \pm 1,396$; $8,267 \pm 1,202$ y $9,048 \pm 308$ para 5X, 2X y 1X de las dosis clínicas de bevacizumab y $6,043 \pm 1,578$; $5,977 \pm 1,946$ y $6,054 \pm 416$ para 5X, 2X y 1X las dosis clínicas de ranibizumab, respectivamente comparadas a $7,657 \pm 281$ en el grupo control de células ARPE-19 no tratadas ($p > 0.05$ en todos los grupos).

Discusion

Las dosis usadas en este experimento fueron las equivalentes a 1X, 2X y 5X las dosis clínicas intravítreas (1.25mg, 2.5mg, 6.25mg para bevacizumab y 0.5mg, 1.0mg, 2.5mg para ranibizumab). En nuestro conocimiento, este es el primer estudio *in vitro* comparativo entre las dos drogas el cual utiliza dosis clínicas y supra-clínicas en orden de valorar la toxicidad relativa *in vitro* de estos dos importantes componentes. Usando el análisis de viabilidad celular, el cual simplemente mide si las células están vivas o muertas, no se notó una diferencia significativa entre las dos drogas, y se encontró que ninguna de las líneas celulares fue afectada a las dosis clínicas de 1X, 2X y 5X cuando se las comparó a los controles no tratados. Los resultados de viabilidad celular vistos en el presente estudio en relación a bevacizumab son similares a nuestro reporte previo usando el mismo test.²⁵ Sin embargo, en otro trabajo de nuestro grupo donde se usó el test de dehidrogenasa mitocondrial WST-1 para medir la disfunción mitocondrial en lugar de muerte celular, los signos de toxicidad celular de las células neurosensoriales retinales R28 fueron evidentes a 2X y 4X las dosis clínicas de bevacizumab luego de 5 días de exposición (Luthra S, et al. ARVO 2007: Abstract 2197-B806). Esto nos llevó a evaluar el bevacizumab con otros tests más sensibles, como también a comparar esta droga con ranibizumab, para determinar si se observan cambios tempranos inducidos por esta droga.

Usamos el test de Potencial de Membrana Mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) para determinar los cambios apoptóticos tempranos dentro de las células. La pérdida del potencial de membrana mitocondrial es un marcador de apoptosis temprana. Es un evento temprano que precede la externalización de la fosfatidilserina y que coincide con la activación de caspa-

sas.³²⁻³³ Ranibizumab no produjo ningún cambio significativo a las 24hrs en ninguna de las líneas celulares a ninguna de las dosis utilizadas en este estudio. Por el contrario, a 5X y 2X las dosis clínicas, bevacizumab produjo un descenso significativo en el índice de fluorescencia rojo/verde a 24hrs cuando se lo comparó a las células no tratadas. Spitzer y colaboradores³⁴ también reportaron los efectos nocivos de la exposición a 10mg de bevacizumab (equivalente a 2.5mg/ml, o 8X la dosis clínica) en células ARPE-19 a 24hrs usando el test de vida/muerte viabilidad/ citotoxicidad. Sin embargo, ellos no notaron ningún signo de citotoxicidad en células RGC5 (células ganglionares de la retina de rata) utilizando el mismo test. Tampoco detectaron toxicidad en células ARPE-19 o RGC5 usando el test de proliferación celular/ dehidrogenasa mitocondrial MTT.³⁴ Sin embargo, el test de dehidrogenasa mitocondrial MTT es menos sensible que test de potencial de membrana mitocondrial JC-1 usado en nuestro estudio.

El test para detección de caspasa-3/7 fue realizado para tratar de clarificar el mecanismo de citotoxicidad. Las caspasas son enzimas pro-activas las cuales son activadas en respuesta al stress. La activación de caspasa-3 representa un mecanismo bioquímico de desmantelamiento celular y es un marcador de apoptosis tardía.^{35a} 5 veces la dosis clínica de bevacizumab produjo un incremento significativo en la actividad de caspasa-3/7 en las células R28 cuando se las comparó a los controles, pero no hubo activación comparable de caspasa-3/7 a menores dosis de bevacizumab o a ninguna de las dosis de ranibizumab. Adicionalmente, no hubo activación significativa de caspasa-3/7 en las células ARPE-19 con ninguna de las drogas en ninguna de las dosis probadas en este estudio. Esto sugiere que las células neurosensoriales de la retina podrían ser más sensibles que las células del epitelio pigmentario a este componente.

El test de Viabilidad Celular y el test para detección de caspasa-3/7, marcadores de muerte celular y apoptosis tardía respectivamente, no mostraron ningún cambio citotóxico a 2X la dosis clínica de la solución bevacizumab. En contraste, el test de Potencial de Membrana Mitocondrial, un medidor de los cambios apoptóticos tempranos, sí exhibió efectos citotóxicos a esta dosis. Basado en los experimentos realizados aquí con el test de $\Delta\Psi_m$, la dosis clínica estándar de 1.25 mg de bevacizumab parece ser la dosis más segura de bevacizumab, mientras que ranibizumab en este estudio fue segura hasta 5X la dosis clínica estándar (la dosis más alta probada en estos experimentos). Más importante aun, en nuestro estudio se encontró que ambas drogas fueron seguras a 1X la dosis clínica usualmente utilizada en la práctica médica usando los tres ensayos utilizados.

Las razones para la diferencia en los rangos de seguridad de bevacizumab y ranibizumab son poco claras. Ciertamente, existen diferencias físicas en ambas moléculas y en

su proceso de fabricación y vehículos respectivos. La masa molecular del anticuerpo monoclonal de longitud total bevacizumab es 149 kDa mientras en ranibizumab es 48 kDa. Bevacizumab es producido en un sistema de expresión de células de ovario de hamsters chinos en un medio nutritivo que contiene el antibiótico gentamicina. Ranibizumab es producido por un sistema de expresión de *E. coli* en un medio nutritivo que contiene tetraciclina, aunque la misma no es detectable en el producto final. El ranibizumab es fabricado para uso intraocular mientras que bevacizumab es elaborado para uso sistémico como un factor anti-angiogénico en la terapia contra el cáncer. El vehículo de los dos componentes también es diferente. El vehículo de bevacizumab contiene fosfato sódico el cual no está presente en ranibizumab. Más aún, existe también una diferencia de pH entre los dos, siendo ranibizumab más ácido con un pH de 5.5 comparado a 6.2 de bevacizumab.

Los resultados experimentales *in vitro* pueden no ser necesariamente reproducidos *in vivo* donde múltiples factores protectores pueden influenciar el efecto final en las células retinales expuestas a bevacizumab. Sin embargo, este estudio demuestra que ni bevacizumab ni ranibizumab exhiben citotoxicidad retinal a dosis clínicas estándar en nuestro sistema de cultivo *in vitro*.

REFERENCIAS

- Garner A. Vascular diseases. In: Garner A, Klintworth GK, eds. Pathobiology of Ocular Disease. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1994:1625-1710.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: The trigger for neovascularization in the eye. *Lab Invest.* 1995; 72:615-618.
- Adams AP, Aiello LP, D'Amato RA. Angiogenesis and ophthalmic disease. *Angiogenesis.* 1999; 3:9-14.
- Adams AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina.* 2005; 25:111-118.
- Adams AP, Miller JW, Bernal M-T, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118:445-450.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994; 331:1480-1487.
- Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, et al. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112:1476-1482.
- Amano S, Rohan R, Kuroki M, Tolentino M, Adams AP. Requirement for vascular endothelial growth factor in wound- and inflammation-related corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39:18-22.
- Adams AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114:66-71.
- Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, et al. Suppression of retinal neovascularization *in vivo* by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92:10457-10461.
- Krzystolik MG, Afshari MA, Adams AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120:338-346.
- Leung DW, Cachianes G, Kuang W-J, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 1989; 246:1306-1309.
- Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, Adams AP, Luty GA. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol.* 2002; 133:373-385.
- Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Chatzistefanou K, Ferrara N, Adams AP. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114:964-970.
- Schwesinger C, Yee C, Rohan RM, et al. Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium. *Am J Pathol.* 2001; 158:1161-1172.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny V, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350:2335-2342.
- Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol.* 2005; 23:1147-1157.
- Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology.* 2005; 112:1035-1047.
- Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina.* 2006; 26:275-278.
- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005; 36:336-339.
- Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina.* 2006; 26:279-284.
- Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina.* 2006; 26:356-357.
- Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina.* 2006; 26:352-354.
- Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina.* 2006; 26:354-356.
- Luthra S, Narayanan R, Marques LE, Chwa M, et al. Evaluation of *in vitro* effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina.* 2006; 26:512-518.
- Shahar J, Avery RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina.* 2006; 26:262-269.
- Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina.* 2006; 26:270-274.
- Manzano RP, Peyman GA, Khan P, et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina.* 2006; 26:257-261.
- Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, et al. Potential public health impact of age-related eye disease study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121:1621-1624.
- Seigel GM. Establishment of an E1A-immortalized retinal cell culture. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* Feb 1996; 32(2):66-68.
- Seigel GM, Sun W, Wang J, Hershberger DH, Campbell LM, Salvi RJ. Neuronal gene expression and function in the growth-stimulated R28 retinal precursor cell line. *Curr Eye Res.* 2004; 28:257-269.
- Korper S, Nolte F, Rojewski MT, Thiel E, Schrezenmeier H. The K⁺ channel openers diazoxide and NS1619 induce depolarization of mitochondria and have differential effects on cell Ca²⁺ in CD34⁺ cell line KG-1a. *Exp Hematol.* 2003; 31:815-823.
- Mantymaa P, Siitonen T, Guttorm T, et al. Induction of mitochondrial manganese superoxide dismutase confers resistance to apoptosis in acute myeloblastic leukaemia cells exposed to etoposide. *Br J Haematol.* 2000; 108:574-581.
- Spitzer MS, Wallenfels-Thilo B, Sierra A, Yoeruek E, Peters S, Henke-Fahle S. Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab on different ocular cells. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90:1316-1321.
- Walczak H, Krammer PH. The CD95 (APO-1/Fas) and the TRAIL (APO-2L) apoptosis systems. *Exp Cell Res.* 2000; 256:58-66.

Complicaciones de la evisceración con la técnica de dos colgajos esclerales: análisis de 201 casos

RICARDO J. SMITH^{1,2}, THIERRY MALET¹.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la frecuencia de complicaciones de la evisceración con la técnica de dos colgajos esclerales llevada a cabo con la colocación de un implante poroso esférico.

Métodos: Se estudiaron en forma retrospectiva las historias clínicas de todos los pacientes que fueron sometidos a una evisceración con la técnica de dos colgajos esclerales y que recibieron un implante poroso esférico.

RESULTADOS: Se identificaron 201 pacientes de los cuales 111 eran hombres (55,22%) y 90 eran mujeres (44,72%). La edad promedio de los pacientes fue de 52 años (extremos entre 3 y 94 años). El seguimiento medio fue de 31,62 meses (rango, 3 a 98 meses). Todos los pacientes recibieron un implante poroso esférico. El diámetro medio de los implantes fue de 20,38 mm (rango, 18 a 22 mm). En 16 pacientes ocurrieron complicaciones menores y solo 3 pacientes presentaron complicaciones mayores.

CONCLUSIONES: La técnica de evisceración de dos colgajos esclerales es una técnica simple y segura que permite llenar la cavidad orbitaria con un implante intraorbitario de tamaño adecuado. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 11-15*

PALABRAS CLAVES: evisceración, implante orbitario, cavidad orbitaria.

Complications after evisceration with two-scleral flaps technique: a study of 201 cases.

ABSTRACT

PURPOSE: To present data on complications after two scleral flaps evisceration technique carried out with placement of a spherical porous implant.

METHODS: The medical records of all patients who underwent a two scleral flap evisceration technique with placement of a spherical porous implant were retrospectively reviewed.

RESULTS: 201 patients were identified. 111 were men (55.22%) and 90 were women (44.72%). Ages ranged from 3 to 94 years (mean age, 52 years). Mean follow-up was 31.62 months (range, 3 to 98 months). All patients received a spherical porous implant. The average diameter of the implant was 20.38 mm (range, 18 to 22 mm). Minor complication occurred in 16 patients and major complications were observed in 3 patients.

CONCLUSIONS: The two scleral flaps evisceration technique is a simple, safe and useful procedure that allows filling the orbital socket with an adequate orbital implant size. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 11-15*

KEY WORDS: evisceration, orbital implant, orbital socket.

La evisceración consiste en la remoción total del contenido del ojo, preservando la esclera. La técnica clásica de evisceración permite la introducción en la cavidad orbitaria de un implante de entre 16 y 18 mm.^{1,2} Los implantes de ese tamaño aportan un volumen de entre 2 a 3 ml, lo cual es insuficiente para reponer la pérdida de volumen orbitario generado por la evisceración.³

Lograr mantener un volumen orbitario adecuado es sumamente importante para mejorar el resultado estético y funcional, cuando se realiza una evisceración. Con el objeto de permitir la colocación de implantes de mayor tamaño y reducir la frecuencia de complicaciones, diver-

sas variaciones de la técnica clásica de evisceración han sido propuestas en los últimos años.⁴⁻⁸ Sin embargo, aun existen controversias sobre los beneficios y ventajas de cada uno de esos procedimientos. En el año 2001, Massry y Holds⁵ describieron una nueva técnica de evisceración en la que se crean dos colgajos esclerales, los cuales se separan luego del nervio óptico, para finalmente ser avanzados y suturados por delante de implantes intraorbitarios de mayor tamaño. Este estudio retrospectivo fue realizado con el objeto de determinar la frecuencia de complicaciones mayores y menores tras la evisceración con la técnica de dos colgajos esclerales en una larga serie consecutiva de 201 pacientes.

Recibido: 11/04/2008

Aceptado: 25/04/2008

¹ Departamento de

Oculoplastia.

Centro de Oftalmología

Paradis Monticelli,

Marsella, Francia.

² Centro de la Visión Cerro,

Córdoba,

Argentina.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Smith

Luis de Tejeda 4534

CP 5009 Córdoba,

Argentina

smithrjar@yahoo.com

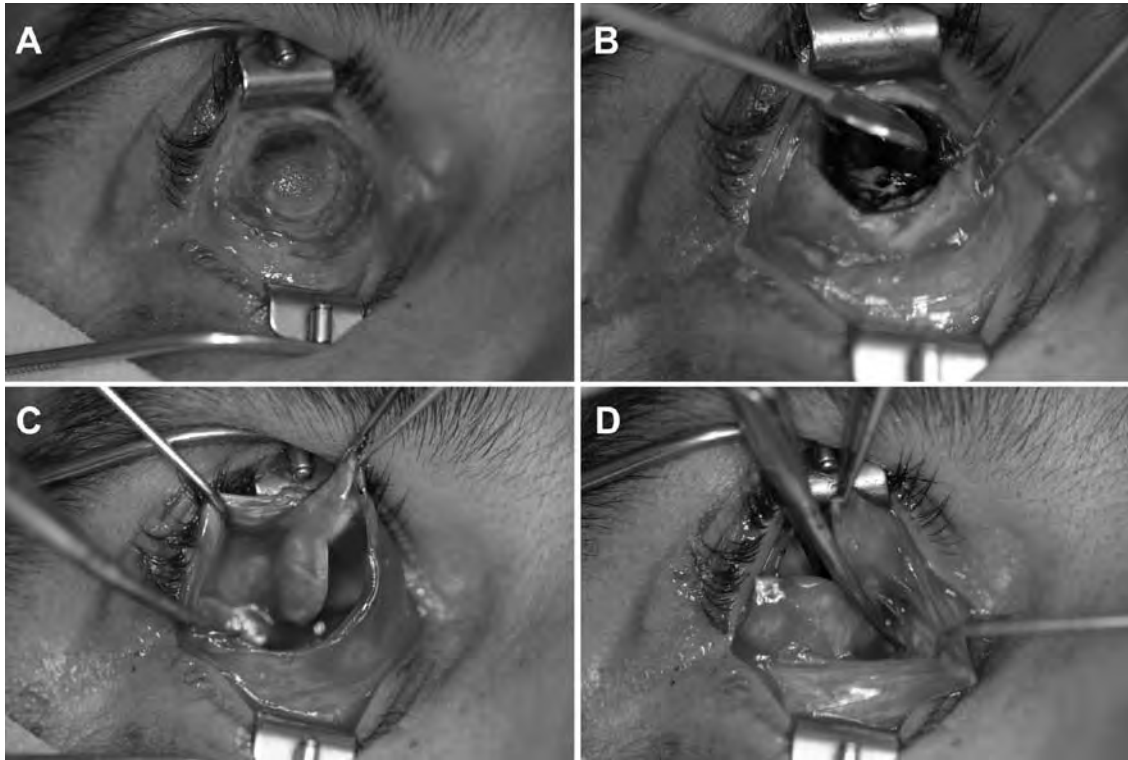


Fig.1. A y B. Peritomía 360° y disección del tejido uveal. C y D. Esclerotomía en el cuadrante superotemporal y en el cuadrante inferonasal respectivamente.

Materiales y Métodos

Se revisaron en forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes sometidos a una evisceración con la técnica de dos colgajos esclerales realizados entre enero de 1998 y noviembre del 2006, en el departamento de Oculoplastia del Centro de Oftalmología Paradis Monticelli, en Marsella, Francia. Aquellos pacientes que habían sido sometidos a evisceración con una técnica diferente a la antes mencionada fueron excluidos. Se registraron los datos demográficos de los pacientes, la causa de la evisceración, el tamaño y material del implante utilizado, el seguimiento de los pacientes y la naturaleza y momento de aparición de las complicaciones.

Técnica quirúrgica

El procedimiento fue llevado a cabo como había sido descrito con anterioridad por Massry y Holds.⁵ La cirugía se realizó bajo anestesia general o local con sedación intravenosa. Tras colocar un blefarostato para separar los párpados, se lleva a cabo una peritomía de 360° a 2 mm del limbo esclerocorneal con tijeras Westcott. Seguidamente, se realizó una incisión a nivel del limbo esclerocorneal superior con un bisturí Bard Parker número 15. Se reseco la cornea con una tijera Stevens y luego utilizando una espá-

tula de evisceración, se disecó el tejido uveal de la esclera. Una vez que la mayor parte del contenido intraocular fue extraído, se controló el sangrado con un cauterio monopolar. Utilizando la tijera de Stevens, se realizó una esclerotomía desde el limbo esclerocorneal hasta el nervio óptico en el cuadrante superotemporal y luego en el cuadrante inferonasal (Fig. 1). Ambos colgajos son liberados de su unión al nervio óptico y luego, limpiados utilizando hisopos con una solución de cloruro de sodio 0,9%, con el objeto de eliminar los restos de tejido uveal restante. En los casos de endoftalmítis se aplicó también sobre la superficie interna de la esclera una solución de yodo povidona, que luego fue lavada con solución fisiológica. Se seleccionó un implante de tamaño apropiado para maximizar el reemplazo del volumen orbitario perdido y se lo colocó en la cavidad orbitaria. Los colgajos esclerales fueron avanzados por delante del implante y suturados entre sí con puntos separados de polyglactin 5.0. La cápsula de Tenon fue suturada con puntos separados de polyglactin 5.0, mientras que la conjuntiva fue cerrada con una sutura continua de polyglactin 6.0 (Fig. 2). Al finalizar la intervención se coloca en la cavidad un ungüento conteniendo una combinación de antibiótico y corticoide, se introdujo un conformador y se completó con un vendaje compresivo que fue dejado 24 horas.

Los controles postoperatorios fueron llevados a cabo a las 24 horas, a las 3 semanas, a los 3 meses, a los 12 meses y luego una vez por año.

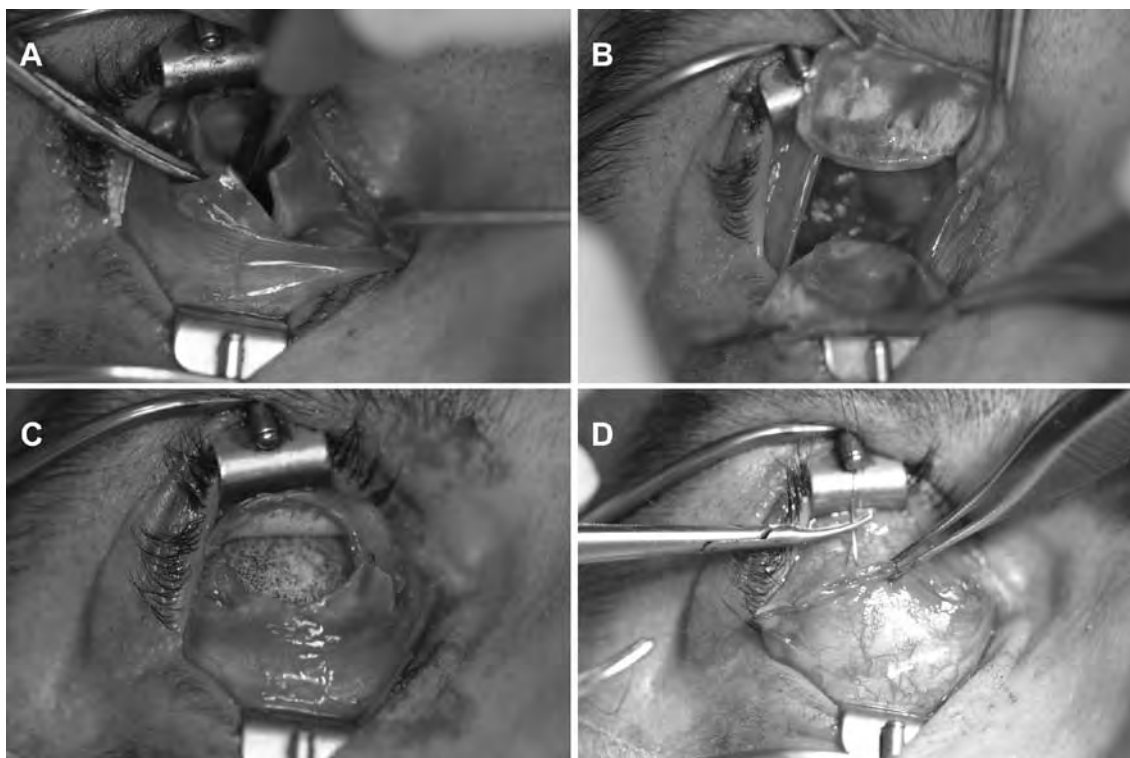


Fig. 2. A y B. Liberación de ambos colgajos de su unión al nervio óptico. C. Implante de 20 mm de diámetro que cabe cómodamente en la cavidad orbitaria. D. Cierre final de la conjuntiva con una sutura continua de poliglactin 6.0.

Resultados

Entre enero de 1998 y diciembre del 2006, se realizaron 201 evisceraciones en 201 pacientes con la técnica previamente descrita. De los 201 pacientes, ciento once eran hombres (55,22%) y noventa era mujeres (44,72%). La edad promedio de los pacientes en el momento de la cirugía era de 52 años (rango, 3 a 94 años). El seguimiento medio postoperatorio fue de 31,62 meses (extremos entre 3 y 98 meses). Las causas por la cual la cirugía fue indicada están resumidas en la tabla 1. Todos los pacientes recibieron un implante poroso esférico en el momento de la cirugía. Ciento catorce pacientes fueron equipados con implantes de aluminio, setenta y ocho con implantes de hidroxiapatita y diecinueve recibieron un implante de polietileno poroso. El diámetro promedio de los implantes utilizados fue de 20,38 mm (rango, 18 a 22 mm). Se detectaron complicaciones en 17 (8,46%) de los 201 pacientes incluidos en el estudio (tabla 2).

Dieciséis pacientes presentaron complicaciones menores (7,96%). En el primer día posterior a la cirugía, un paciente, presentó una quemosis severa que debió ser tratada con una tarsorrafia transitoria. Otro paciente desarrolló una hemorragia intraorbitaria en el postoperatorio inmediato y debió ser sometida a drenaje de la hemorragia bajo anestesia general. No fue necesaria la remoción del implante.

Un total de 10 pacientes desarrolló quistes de inclusión que requirieron su escisión en el quirófano. En 7 de estos pacientes, los quistes aparecieron antes de los 12 meses de evolución y en 3 de ellos, fueron detectados solamente luego de 12 meses de seguimiento. Cuatro pacientes presentaron granulomas piógenos, los cuales fueron detectados a los 4, 8, 22 y 24 meses después de la cirugía. En los dos primeros casos, los granulomas piógenos, fueron resecaos bajo anestesia local sin complicaciones. En los restantes casos, se detectó una exposición del implante en el momento de la escisión de la lesión.

Solo 3 pacientes presentaron complicaciones mayores (1,49%). En los tres casos se detectó una exposición del implante orbitario (incidencia, 1,49%). Solo uno de ellos presentó además una infección asociada del implante orbitario (incidencia 0,5%). El intervalo entre la cirugía de evisceración y la aparición de la exposición fue de entre 13 y 24 meses (promedio 16 meses). En el primer caso, un hombre de 28 años de edad que había sido sometido a una evisceración (Hidroxiapatita, 20 mm) debido a una endoftalmitis postraumática y desarrolló una exposición 13 meses luego de la intervención. En este caso el defecto fue cerrado con un injerto de cartilago auricular sin reexposición tras 13 meses de seguimiento. En el segundo caso, un hombre de 65 años de edad que había sido sometido a la evisceración (Hidroxiapatita, 20 mm) por una endoftalmitis secundaria a una cirugía combinada de

Tabla 1. Causas de la evisceración e implantes utilizados

Diagnóstico	Implante			Total
	Hidroxiapatita	Polietileno	Aluminio	
Traumatismo	28	3	66	97
Hemorragia expulsiva	1	0	1	2
Endoftalmitis	10	1	9	20
Glaucoma	9	1	11	21
Desprendimiento de retina	19	2	12	33
Retinopatía diabética	2	0	2	4
Perforación corneal infecciosa	2	1	2	5
Olusión de vena central	2	0	4	6
Quemadura química	1	0	1	2
Necrosis epidérmica tóxica	0	0	1	1
Uveitis	4	1	5	10
Total	78	9	114	201

Table 3. Complicaciones observadas después de la cirugía (201 casos).

Complicaciones	Material del implante			Total
	Hidroxiapatita	Polietileno	Aluminio	
Complicaciones menores				16
Hemorragia orbitaria	0	0	1	1
Quemosis severa	0	0	1	1
Quistes conjuntivales	4	0	6	10
Granulomas piógenos	2	1	1	4
Complicaciones mayores				4
Exposición	2	1	0	3
Infección	1	0	0	1

catarata y glaucoma, presentó un granuloma piógeno con una exposición asociada del implante luego de 24 meses de seguimiento. En este caso se realizó un cierre directo de la esclera y se agregó un injerto de mucosa yugal para evitar una deficiencia del fornix conjuntival inferior. Doce meses más tarde, el mismo paciente, se presentó con una nueva exposición y una infección del implante. En esta oportunidad el implante fue extraído. Se realizó un injerto dermograso fue realizado en el mismo acto operatorio. No hubo nuevas complicaciones tras 20 meses de seguimiento. En el tercer caso, una mujer de 75 años de edad, desarrolló un granuloma piógeno asociado a una exposición del implante intraorbitario (Polietileno poroso, 20 mm), 22 meses después de la evisceración. Tras la resección de la lesión, la superficie del implante fue pulida con el objeto de permitir un cierre directo de la esclera, la cápsula de Tenon y la conjuntiva. En este caso no hubo nuevas complicaciones tras 40 meses de seguimiento. La causa primaria de la evisceración en este caso fue un trauma severo perforante sufrido 10 años antes. Entre el traumatismo y la cirugía de evisceración, la paciente fue sometida a dos intervenciones quirúrgicas por desprendimiento de retina.

Todos los pacientes manifestaron dolor que era exacerbado con los movimientos durante las primeras 48-72 horas posteriores a la cirugía. Ningún paciente presentó dolor crónico tras la intervención. Todos los pacientes estaban conformes con el resultado estético luego de ser equipados con una prótesis moldeada. No hubo casos de extrusión o migración del implante en nuestra serie de pacientes. Tampoco se observó ningún caso de uveitis simpática en el periodo de seguimiento.

Discusión

De acuerdo a Stephenson¹, fue probablemente Beer, en 1817, quien por primera vez describió una evisceración del ojo. Tras una hemorragia expulsiva ocurrida durante una iridectomía, el autor removió el contenido del ojo dejando solo la esclera. En 1841, Noyes, propuso la realización de la evisceración con la escisión de la cornea para el tratamiento de los pacientes con endoftalmitis.⁹ Mules, en 1885, modificó este procedimiento al introducir una esfera de vidrio en la cavidad escleral para mejorar el aspecto estético y funcional en sus pacientes.¹⁰ En 1939, Burch, describió la

técnica de evisceración con conservación de la cornea.¹¹ De acuerdo a este autor, el procedimiento debía ser realizado a través de una incisión escleral justo anterior a la inserción de uno de los músculos extraoculares, preferiblemente el recto superior. En los últimos años se han descrito diversas modificaciones de la técnica clásica de evisceración. Todas ellas tienen como objetivo permitir la colocación de un implante de mayor tamaño y evitar la necesidad de cerrar la esclera bajo tensión, para así mejorar el aspecto estético postoperatorio, la movilidad de la prótesis y reducir la incidencia de complicaciones mayores como exposición, extrusión, migración o infección. Stephenson, en 1987, fue el primero en reportar una serie de 15 pacientes en los cuales la evisceración fue llevada a cabo con esclerotomías de expansión.⁴ En su estudio no hubo casos de exposición luego de la cirugía. En el año 2001 Massry y Holds describieron una nueva técnica con modificaciones esclerales.⁵ En su estudio 50 pacientes recibieron un implante de polimetacrilato, 12 un implante de polietileno poroso y 8 un implante de hidroxiapatita. Ninguno de sus pacientes presentó exposición, extrusión, migración o infección del implante tras 34 meses de seguimiento promedio.

En Enero de 1998, comenzamos a utilizar la técnica de evisceración de dos colgajos esclerales para tratar los pacientes que requerían una evisceración. En nuestra serie pacientes, el 8,46% presentó complicaciones; el 7,96% desarrolló complicaciones menores y sólo el 1,49%, complicaciones mayores. Las complicaciones menores más frecuentes fueron los quistes conjuntivales de inclusión y los granulomas piógenos. La complicación mayor más frecuente fue la exposición (incidencia 1,49%).

Si bien se han descrito diferentes variaciones de la técnica clásica de evisceración, hasta la fecha, la mayor parte de los estudios han sido llevados a cabo en pequeños grupos de pacientes. La técnica quirúrgica, el tamaño del implante, el tipo del implante y la experiencia del cirujano han probado tener influencia en la incidencia de las complicaciones tras la evisceración del ojo. En nuestra opinión,

se deberían llevar a cabo, estudios prospectivos, comparativos y controlados en grandes series de pacientes con el objeto de determinar si alguna de las técnicas hasta ahora descritas debe ser preferida sobre las otras. Hasta que un estudio de ese tipo sea llevado a cabo, la técnica a utilizar debería ser seleccionada basándose en estudios realizados en grandes series de pacientes. Según conocemos, nosotros presentamos aquí los resultados de la serie más grande de pacientes que han sido sometidos a una evisceración con la técnica de dos colgajos esclerales. Los resultados de nuestro estudio muestran que este procedimiento se acompaña de una baja incidencia de complicaciones menores y mayores. La técnica es simple, segura y permite llenar la cavidad orbitaria con un implante intraorbitario de tamaño adecuado.

Referencias

1. Stephenson CM. Evisceration. In: Hornblase A, ed. *Oculoplastic, Orbital and Reconstructive Surgery*. Vol 2. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990:1194-9.
2. Woog JJ, Angrist RC, White WL, and Dortzbach RK. Enucleation, evisceration, and exenteration. En: Dortzbach RK, ed. *Ophthalmic Plastic Surgery: prevention and management of complications*. New York, Raven Press, 1994:251-268.
3. Nerad JA. Enucleación, evisceración y exenteración: cuidado de la cuenca del ojo. En: Nerad JA ed. *Cirugía Oculoplástica: los requisitos en oftalmología*. Madrid, Harcourt, 2002:418-441.
4. Stephenson CM. Evisceration of the eye with expansion sclerotomy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1987;3:249-51.
5. Massry GG, Holds JB. Evisceration with scleral modification. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2001;17:42-7.
6. Yang JG, Khwarg SI, Wee WR, Kim DM, Lee JH. Hydroxyapatite implant with scleral quadrisection after evisceration. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:915-9.
7. Ozgur OR, Akcay L, Dogan OK. Evisceration via superior temporal sclerotomy. *Am J Ophthalmol* 2005;139:78-86.
8. Jordan DR, Parisi J. The scleral file technique for secondary orbital implant surgery. *Can J Ophthalmol* 1996;31:356-61.
9. Noyes HD: Discusión of EWarlomont's paper on sympathetic ophthalmia. En: Report of the Fourth International Congress, London, Agosto 1872:27.
10. Mules PH. Evisceration of the globe with artificial vitreous. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1885;5:200-206.
11. Burch FE: Evisceration of the globe with scleral implant and preservation of the cornea. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1939;37:272.

Suspensión Frontal Combinada con Orbicuclectomía Total y Amputación del Músculo Procerus y Corrugador como Tratamiento del Blefaroespasma Asociado a Apraxia de la Apertura Palpebral

LORENA VALLE, CARLOS MIR

RESUMEN

OBJETIVOS: El blefaroespasma esencial asociado a apraxia de la apertura palpebral se caracteriza por la incapacidad para iniciar la elevación de los párpados aun después de cesado el espasmo del músculo orbicular. En la literatura han sido descritas diferentes terapias como inyección de toxina botulínica, resección del músculo orbicular y la neurectomía.

MÉTODOS: Dos pacientes con blefaroespasma severo y apraxia de apertura palpebral fueron tratados quirúrgicamente realizando la suspensión del músculo frontal asociada a orbicuclectomía total y amputación de los músculos procerus y corrugador.

RESULTADOS: En ambos pacientes se logró la mejora objetiva y subjetiva de la enfermedad posibilitando la reinserción de los pacientes en su medio social.

CONCLUSIONES: Los pacientes con blefaroespasma y dificultad en la apertura palpebral fueron beneficiados con esta técnica quirúrgica con un grado mínimo de complicaciones. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 16-19*

PALABRAS CLAVES: blefaroespasma esencial, apraxia palpebral, cirugía.

Combined suspension of the frontalis muscle with total orbicuclectomy and amputation of the procerus and corrugator muscles for the treatment of essential blepharospasm associated with apraxia of the lid opening

ABSTRACT

PURPOSE: Essential blepharospasm can be associated with apraxia of eyelid opening. It is characterized by the inability to initiate the act of eyelid elevation even after cessation of orbicularis muscle spasms. Current therapies such as botulinum toxin injections, orbicularis resection and neurectomy have been described in the literature. We present a combined surgical technique for the management of essential blepharospasm associated with palpebral apraxia.

METHODS: Frontalis muscle suspension associated to total orbicularis myectomy and procerus and corrugator muscles resection was performed in two patients with severe blepharospasm and apraxia of eyelid opening.

RESULTS: Postoperatively, both patients showed significant clinical improvement that facilitated social reinsertion.

CONCLUSIONS: Patients with blepharospasm and apraxia of eyelid opening may benefit with this surgical technique without significant complications. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 16-19*

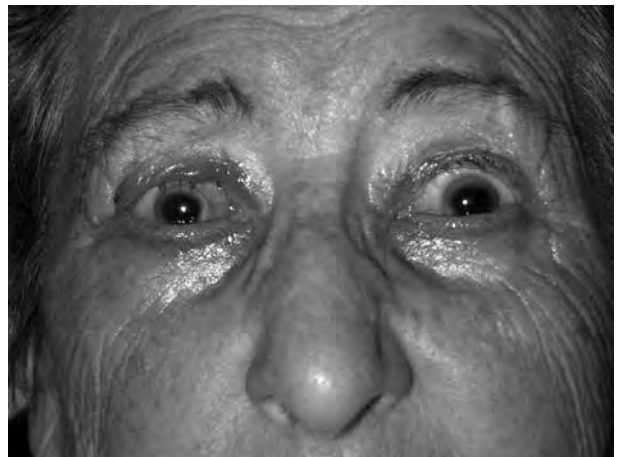
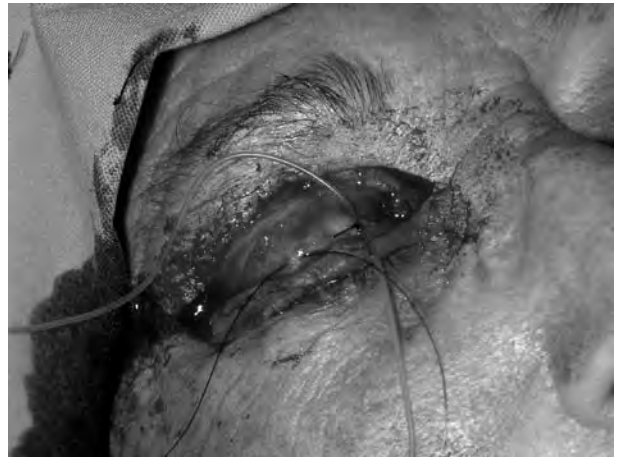
KEY WORDS: essential blepharospasm, apraxia of lid opening, surgery.

El blefaroespasma esencial consiste en el cierre involuntario y repetido de los párpados en ausencia de patología ocular. Inicialmente sólo está presente el parpadeo incesante, pero con el tiempo, el espasmo aumenta en frecuencia y duración hasta llevar al paciente a una incapacidad funcional.¹ El paciente es incapaz de resistir el espasmo o abrir sus ojos una vez que se han ce-

rrado. Las cejas suele encontrarse por debajo del reborde orbitario superior por la contracción de las fibras pretarsales, preseptales y orbitales del músculo orbicular.

Algunos pacientes con blefaroespasma mencionan imposibilidad de abrir sus párpados aún cuando el espasmo ha cesado, recurriendo a la tracción manual del párpado superior o usando el músculo frontal para elevarlo. A pesar de la

Recibido: 21/04/2008
Aceptado: 29/04/2008
Instituto Zaldivar
Correspondencia:
Dr. Carlos Mir
Instituto Zaldivar
Av. Emilio Civit 685
- Mendoza
lvalle@institutozaldivar.com



Figs. 1-6. Caso 1. Aspecto clínico preoperatorio; imagen intraoperatoria en el paso 1; imagen intraoperatoria en el paso 2; Aspecto postoperatorio inmediato; resultado una semana después de la cirugía; 4 semanas después de la cirugía.

elevación de las cejas, los ojos se mantienen cerrados hasta que por la acción de los músculos del párpado superior comienzan a elevarse lentamente. Estos pacientes tienen el denominado blefaroespasmio esencial asociado a apraxia de la apertura palpebral.²⁻³ Algunos autores lo denominan inhibición involuntaria del elevador o blefaroespasmio pretarsal.⁴⁻⁵

Aún hoy, el blefaroespasmio es una enfermedad sin tratamiento específico curativo. La inyección de la toxina botulínica ha demostrado ser un tratamiento sintomático eficaz en la mayoría de los pacientes, pero los resultados son insuficientes, especialmente en los pacientes con blefaroespasmio y apraxia.⁶ La técnica de la avulsión selectiva del nervio facial periférico tiene como riesgo el desarrollo

de una la parálisis facial. La resección total del músculo orbicular es técnicamente imposible, por lo que la incidencia de recurrencia del blefaroespasmó es muy alta con esta técnica quirúrgica aislada.⁶

Roggenkämper P, Nüssgens Z,⁷ fueron los primeros en sugerir la técnica de suspensión frontal en aquellos pacientes con blefaroespasmó esencial o apraxia con mala respuesta a la toxina botulínica. En el presente estudio, evaluamos los resultados de la técnica de suspensión frontal, orbicucleotomía total y amputación del procerus y corrugador en pacientes con blefaroespasmó y apraxia de la apertura palpebral.



con aguja de Wright siguiendo la técnica de Crawford (técnica Pentágono) (Fig. 2). El párpado superior se elevó hasta 2 mm por encima del borde superior del limbo esclerocorneal. Este procedimiento se combinó con blefaroplastia superior e inferior, orbicucleotomía de 360° y sección de los músculos procerus y corrugador a través de la misma incisión que usamos para la blefaroplastia (Fig. 3).

Resultados

En el periodo postoperatorio inmediato los pacientes presentaron cierre incompleto de la hendidura palpebral (Figs.



Fig. 7-8. Caso 2. Aspecto del paciente en el postoperatorio inmediato; resultado un mes después de la cirugía.

Material y Métodos

Se presentan 2 pacientes (Caso 1 y Caso 2) con blefaroespasmó severo, apraxia de la apertura palpebral y mala respuesta a la terapia con toxina botulínica tratados con una técnica quirúrgica combinada. Los dos pacientes presentaban episodios de blefaroespasmó donde se distinguen dos fases clínicas. La primer fase consistía en el cierre intenso de los párpados con dirección de las cejas hacia abajo. En la segunda fase podíamos observar la relajación del espasmo de los músculos preseptal y periorbital del orbicular seguido inmediatamente de la contracción del músculo frontal con elevación de las cejas, sin embargo los párpados permanecían cerrados.

Los pacientes habían sido tratados previamente con múltiples inyecciones de toxina botulínica (Caso1: 8 aplicaciones anteriores; Caso2: 12 aplicaciones anteriores) en el músculo orbicular con pobres resultados funcionales (Fig. 1). La función del elevador era normal en los dos casos.

Técnica Quirúrgica

La suspensión frontal bilateral se realizó bajo anestesia local. Se enhebró una banda de silicona de 15 cm de largo

4 y 7), el cual desapareció a las 3 semanas en el Caso 1 (Fig. 5 y 6) y a las 2 semanas en el Caso 2 (Fig. 8). El resultado estético y funcional mejoró notablemente permitiéndoles a los pacientes su reinsertión en sus actividades cotidianas. El periodo de seguimiento fue de 6 años en el Caso 1 y de 3 años en el Caso 2.

Discusión

La suspensión frontal es el método de elección para el tratamiento de los pacientes con blefaroptosis con pobre o ausente función del músculo elevador. Dichos pacientes tratan de abrir sus ojos mediante la elevación de las cejas. Roggenkämper P, Nüssgens Z,⁷ obtuvieron resultados favorables y estables mediante esta técnica y sostuvieron que los efectos beneficiosos son probablemente mecánicos. Los mismos autores consideran que los párpados se mantienen abiertos debido a que el músculo frontal es un músculo más fuerte que el orbicular.

La observación clínica de que estos pacientes utilizaban el músculo frontal para abrir los párpados, nos indujo a

considerar que el músculo elevador se contrae junto con el orbicular por la falta de utilización de los mismos. Existe un factor psicológico que hace que ciertos pacientes sean capaces de abrir sus ojos en el postoperatorio sin contraer el músculo frontal, sólo con el uso del músculo elevador. Creemos que esto es debido a que los pacientes se sienten mas confiados y el espasmo tiende a desaparecer. Los pacientes con blefaroespasm habitualmente tienen dermatochalasia. Esta laxitud es incrementada si el paciente constantemente trata de abrir sus párpados traccionándolos manualmente. La piel que cae sobre el borde palpebral superior empeora esta situación y por consiguiente el blefaroespasm.

Conclusiones

Los pacientes con blefaroespasm y dificultad en la apertura palpebral fueron beneficiados con esta técnica quirúrgica combinada de triple procedimiento, manteniéndose y

aun mejorando sus resultados con el tiempo, creemos que este procedimiento es hasta la actualidad la mejor opción terapéutica para estos pacientes refractarios a la toxina botulínica .

Bibliografía

1. Kestenbaum A. Palpebral fissure. In: Clinical methods of neuro-ophthalmologic examination. New York: Grune and Stratton, 1946:307-8.
2. Goldstein JE, Cogan DG. Apraxia of lid opening. Arch Ophthalmol 1965;73:155-9.
3. Jordan DR, Anderson RL, Digre KB. Apraxia of lid opening in blepharospasm. Ophthalmic Surg 1990;21:331-4.
4. Lepore PE, Duvoisin RC. Apraxia of eyelid opening: an involuntary levator inhibition. Neurology 1985;35:423-7.
5. Elston JS. A new variant of blepharospasm. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1992;55:369-71.
6. Anderson RL, Patel BCK, Holds JB, Jordan DR. Blepharospasm: past present and future. Ophthalm Plast Reconstr Surg 1998;14:305-17.
7. Roggenkämper P, Nüssgens Z. Frontalis suspension in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum-toxin therapy: long-term results. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1997;235:486-9.



Glorieta

Diagnóstico In vivo de Cambios Neoplásicos Epiteliales Corneo-Conjuntivales utilizando Microscopía Confocal

CAROLINA GENTILE, J. OSCAR CROXATTO

RESUMEN

OBJETIVO: El propósito de este estudio fués analizar los cambios morfológicos limbares corneo- conjuntivales de pacientes con neoplasia intraepitelial utilizando microscopía confocal in vivo.

DISEÑO: Serie de casos observacional

MÉTODOS: 7 ojos de 4 hombres y 3 mujeres (rango de edad entre 59 y 85 años) con diagnóstico presuntivo de neoplasia intraepitelial corneo-conjuntival fueron incluidos en el estudio. El examen clínico incluyó biomicroscopía con lámpara de hendidura, tinciones de fluoresceína y rosa de bengala y microscopía confocal in vivo (Rostock Corneal Module, Heidelberg, Germany). Las imágenes del estudio fueron analizadas y comparadas con las fotografías clínicas y los hallazgos histológicos luego de la cirugía. Como control, fueron analizadas imágenes de pacientes con alteraciones de la superficie ocular como leucoplasia asociada a pterigion, regeneración epitelial corneal y ojo seco.

RESULTADOS: Las imágenes de lesiones neoplásicas intraepiteliales por microscopía confocal revelaron células nucleadas de alta reflectividad, tamaño mediano y pleomórficas, que ocupaban y reemplazaban al epitelio corneo-limbar. Se observó una transición neta entre las células neoplásicas y el epitelio no neoplásico. Los cambios epiteliales reactivos y las proliferaciones celulares no neoplásicas de configuración escamosa y células grandes ovales de bordes redondeadas no cohesivas en procesos proliferativos reparadores. En un caso de una paciente con cirugía de queratotomía radial y LASIK, el estudio sirvió para evaluar el nivel de compromiso corneal a lo largo de las incisiones de la cirugía previa.

CONCLUSIONES: La microscopía confocal corneal in vivo es un estudio clínico no invasivo que puede ser utilizado en el diagnóstico celular de neoplasias intraepiteliales. Es una herramienta útil para el diagnóstico diferencial entre lesiones neoplásicas intraepiteliales y proliferaciones y degeneraciones benignas. Además puede ser considerada una técnica de utilidad para decisiones terapéuticas y diagnósticos tempranos de recurrencia. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 20-25*

PALABRAS CLAVE: neoplasia intraepitelial corneal y conjuntival, cirugía refractiva, microscopía confocal in vivo, leucoplasia, queratotomía radial, LASIK.

In vivo Diagnosis of Epithelial Neoplastic Changes of the Cornea and Conjunctival Limbus using Confocal Microscopy

ABSTRACT

PURPOSE: The aim of this study was to analyze the morphological features of limbal and cornea intraepithelial neoplasia using in vivo confocal corneal microscopy.

METHODS: Seven eyes of 4 males and 3 females (age range from 56 to 85 years-old) with presumed diagnosis of conjunctival and cornea intraepithelial neoplasia (CIN) were included. In addition, images from patients with disorders of the ocular surface including leukoplakic lesions associated with pterygium, corneal epithelium regeneration, and dry eye were used for comparative purposes. Clinical examination included slit-lamp biomicroscopy with rose bengal stain, and in vivo confocal corneal microscopy (Rostock Corneal Module, Heidelberg, Germany). Recorded images were analyzed and compared with clinical features and histological findings after surgery. Results: Confocal microscopic images of CIN revealed pleomorphic, medium-sized hyperreflective nucleated cells with indistinct cytoplasmic borders throughout the thickness of the epithelium with a sharp transition between neoplastic and non-neoplastic epithelium. Reactive and proliferative non-neoplastic conditions showed large epithelial cells with reinforcement of cell membrane, islands of abnormal cells at the margins, and cellular desquamation. In one patient who had history of radial keratotomy and LASIK surgery, confocal microscopy was useful to evaluate the involvement along the incisions of previous refractive surgery.

CONCLUSIONS: In vivo confocal corneal microscopy is a non invasive clinical technique which may be used in the cellular diagnosis of epithelial neoplasia and a useful tool for the differential diagnosis between CIN and benign epithelial proliferations and degenerations; being valuable for therapeutic decisions and early identification of recurrences. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 20-25*

KEY WORDS: cornea and conjunctival intraepithelial neoplasia, confocal microscopy in vivo, leukoplasia, radial keratotomy, LASIK.

La lesión neoplásica intraepitelial corneo-conjuntival es considerada la neoplasia maligna conjuntival más frecuente en Estados Unidos.¹ La enfermedad es multifactorial, siendo más frecuente en adultos que viven en países con exposición solar elevada. Las lesiones neoplásicas intraepiteliales corneo-conjuntivales se encuentran con mayor frecuencia en el área interpalpebral, principalmente en el limbo, con compromiso conjuntival, corneal o ambos. Los pacientes suelen consultar por ojo rojo, irritación y por la presencia de la lesión en la superficie ocular. Aunque es considerada una enfermedad lentamente progresiva, la tasa de recurrencia es elevada luego de la escisión quirúrgica simple.

El estudio de microscopía confocal *in vivo*, es un método relativamente nuevo para investigar procesos corneales patológicos a nivel celular.² Las características de los tumores limbares y las neoplasias intraepiteliales conjuntivales recurrentes han sido descritas previamente.³⁻⁴ El propósito de este estudio es comunicar una serie de casos analizando los cambios morfológicos de la cornea y conjuntiva en pacientes con neoplasia intraepitelial corneo-conjuntival utilizando microscopía confocal *in vivo* y compararlas con las imágenes clínicas e imágenes de pacientes con alteraciones de la superficie ocular como leucoplasia asociada a pterigion y regeneración epitelial corneal.

Material y Métodos

Siete ojos de 4 hombres y 3 mujeres (rango de edad entre 59 y 85 años) con diagnóstico presuntivo de neoplasia intraepitelial corneo-conjuntival fueron incluidos en

el estudio. El examen clínico incluyó biomicroscopía con lámpara de hendidura, tinciones de fluoresceína y rosa de bengala y microscopía confocal *in vivo* (Rostock Corneal Module, Heidelberg, Germany). Las imágenes del estudio fueron analizadas y comparadas con las fotografías clínicas y los hallazgos histológicos luego de la cirugía. Como control, fueron analizadas imágenes de pacientes con alteraciones de la superficie ocular como leucoplasia asociada a pterigion, regeneración epitelial corneal y ojo seco.

Resultados

Las características de los pacientes figuran en la tabla. Dos pacientes tenían estudio histopatológico previo con diagnóstico de neoplasia intraepitelial de conjuntiva y cornea. En los cinco pacientes restantes el diagnóstico fue inicialmente clínico y corroborado por las imágenes obtenidas con microscopía confocal. En tres pacientes se comprobó por biomicroscopía y se confirmó con microscopía confocal la resolución de la neoplasia intraepitelial luego del tratamiento con quimioterapia tópica. A modo de ilustración, a continuación se describen detalladamente tres casos analizados.

Reporte de Casos

Caso 1

Mujer de 59 años, fue evaluada en el año 2005 refiriendo sensación de cuerpo extraño y ojo rojo en su ojo izquierdo. Fue intervenida quirúrgicamente de pterigion en el año 2001, Queratotomía radial y LASIK en ambos ojos en el

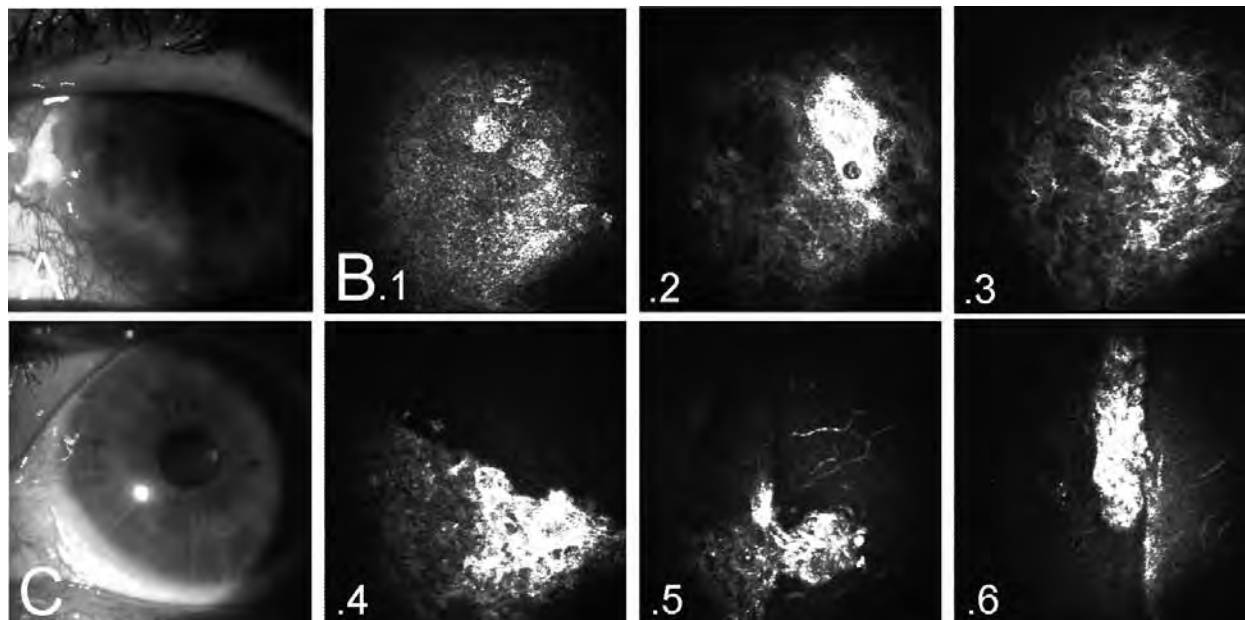


Fig. 1. Caso 1. A. Aspecto clínico. B1. Epitelio corneal normal. B2-4. Células epiteliales atípicas. B5-6. Invasión epitelial en los taponos epiteliales de la cirugía radial. C. Resultado luego del tratamiento.

año 1994 y 2003 respectivamente. El estudio histopatológico de la cirugía de pterigión previa realizada en otro centro no se encontraba disponible para su evaluación. La agudeza visual corregida era de 20/30 en su ojo derecho y 20/40 en su ojo izquierdo. La presión intraocular era de 14 mmHg en ambos ojos. Al examen con lámpara de hendidura del ojo derecho se observaron las cicatrices de la cirugía refractiva previa. En el ojo izquierdo se observó una opacidad periférica leucoplásica en la conjuntiva bulbar y limbo nasal. En la cornea entre hora 6 y hora 11 se observó una opacidad superficial epitelial difusa y blanquecina, extendiéndose sobre la superficie de las incisiones radiales de la cirugía refractiva previa (Fig. 1). La lesión teñía con rosa de

hendidura una nueva lesión focal en el limbo inferior la cual fue tratada con cirugía y 2 ciclos de mitomicina C (0,02%) tópica en el post-operatorio. Luego de 16 meses de la cirugía, no se evidencia recurrencias y la agudeza visual corregida continúa siendo de 20/30 en el ojo derecho y 20/40 en el ojo izquierdo.

Caso 2

Mujer de 64 años consultó por lagrimeo y molestias en su ojo derecho de 2 meses de evolución. La agudeza visual era de 20/20 en ambos ojos y el examen con lámpara de hendidura reveló una opacidad blanquecina limbar corneal nasal en hora 3, que teñía con fluoresceína y rosa de bengala (Fig. 2). Se realizó microscopía confocal corneal y

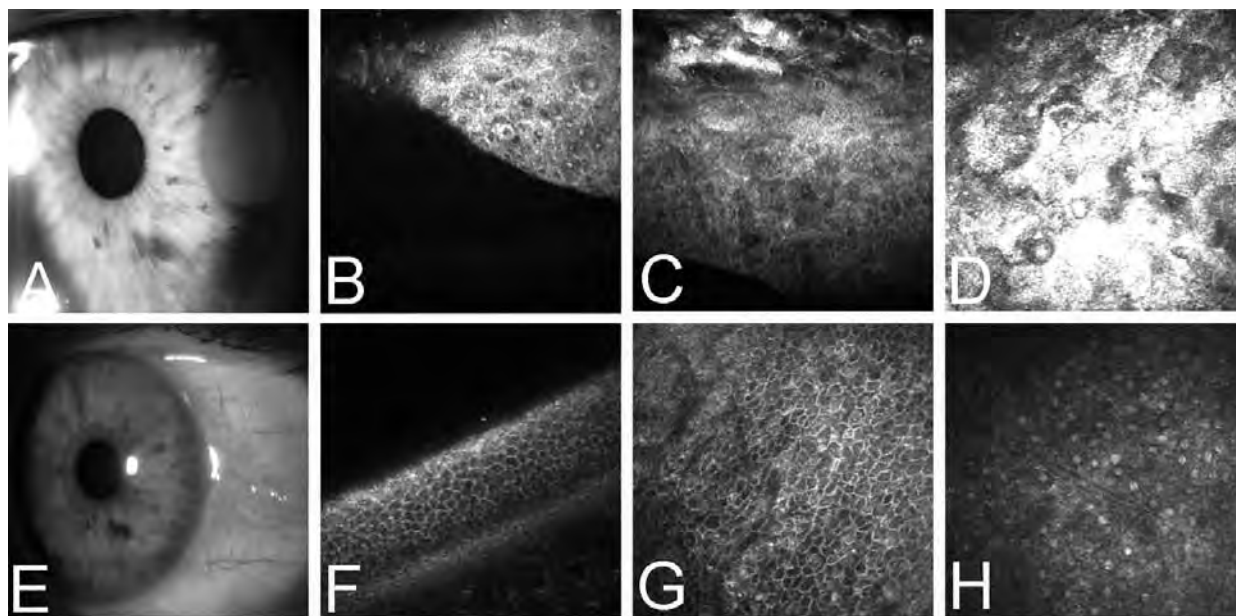


Fig. 2. Case 2. A. Lesión leucoplásica. B-C. Células atípicas reemplazando el epitelio corneal. D. Células atípicas en limbo. E. Resolución después del tratamiento. F-H. Epitelio corneal y limbar normal luego del tratamiento.

bengala. El examen del fondo de ojos era normal. El análisis histopatológico de la biopsia confirmó el diagnóstico de neoplasia intraepitelial corneo-conjuntival. La microscopía confocal in vivo reveló un reemplazo del epitelio corneal normal por células grandes, irregulares, pleomórficas de alta reflectividad con una transición abrupta entre epitelio normal y anormal compatible con neoplasia intraepitelial. Las células neoplásicas se extendían sobre los tapones epiteliales de las incisiones radiales a nivel del plexo nervioso sub-basal, sin comprometer cornea adyacente o estroma profundo. La interfase de la cirugía de LASIK previa se encontraba libre de células neoplásicas. Se realizó cirugía escisional en bloque, queratoconjuntivectomía con crioterapia de márgenes conjuntivales quirúrgicos remanentes. Luego de 2 semanas comenzó tratamiento con mitomicina C 0,02% 4 veces por día por 2 semanas. A los 2 meses del post-operatorio, se observó en el examen con lámpara de

se observó células anormales en reemplazo de epitelio corneal normal, con límite definido entre células neoplásicas y epitelio normal. Comenzó tratamiento con 2 ciclos de mitomicina C 0,02%, 4 veces por día con descanso de una semana entre cada ciclo, observándose mejoría de la lesión corneal en el comienzo del 2do ciclo y resolución completa de la lesión.

Caso 4

Hombre de 85 años, derivado en consulta con sensación de irritación en el ojo izquierdo de 2 meses de evolución. Había sido operado 16 meses antes por carcinoma intraepitelial conjuntival en su ojo izquierdo, sin tratamiento adyuvante. La agudeza visual era 20/25 en el ojo derecho y 20/30 en el ojo izquierdo. Al examen con lámpara de hendidura se observó pseudofaquia bilateral y la presencia de una lesión blanquecina epitelial festoneada en cornea superior de hora 10 a hora 2, que teñía con rosa de bengala, sin

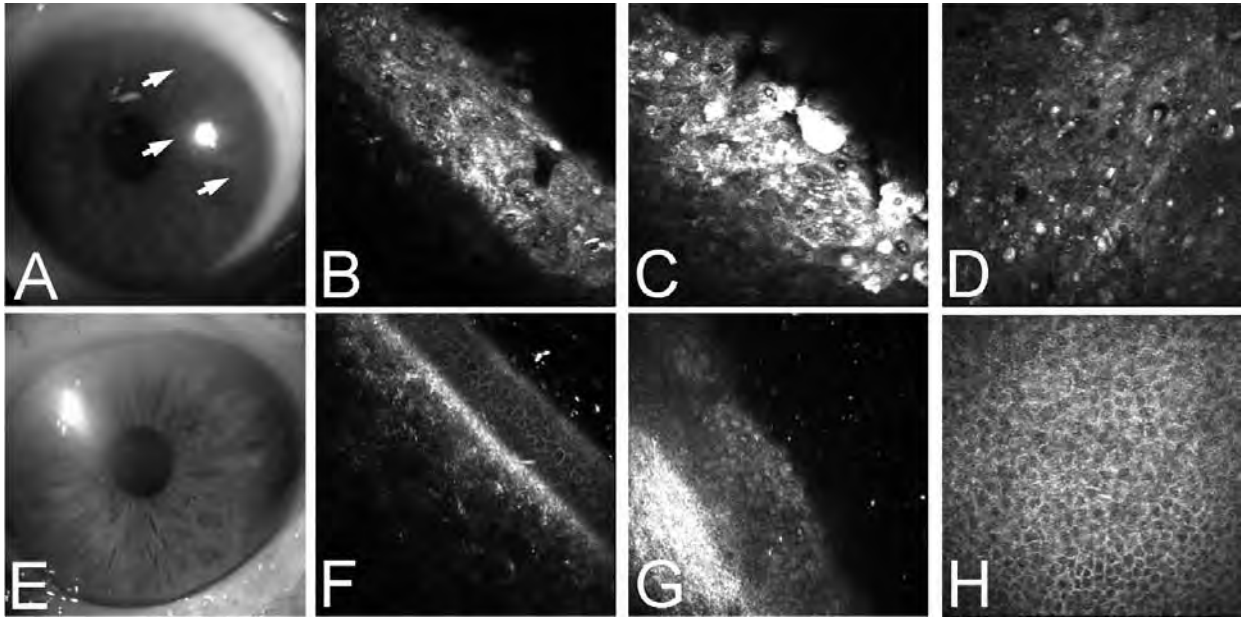


Fig. 3. Caso 4.A. Aspecto clínico de CIN. B-D. Células epiteliales atípicas. E. Resultado luego del tratamiento. F-H. Cornea y conjuntiva luego del tratamiento.

congestión conjuntival marcada, vinculable con recidiva de carcinoma intraepitelial corneal (Fig. 3). La presión intraocular era de 12 mm Hg /14 mm Hg y el fondo de ojos con oftalmoscopia binocular indirecta no reveló alteraciones. Se realizó microscopía confocal corneal del ojo izquierdo observando células anormales y una marcada zona de transición entre cornea normal y patológica. Comenzó dos ciclos de mitomicina C 0,02%, 4 veces por día por 2 semanas descansando una semana entre cada ciclo. El paciente

presentó buena tolerancia al tratamiento y una resolución total de la lesión al final del tratamiento. El paciente continúa siendo evaluado luego de 4 meses del tratamiento sin observar recurrencia de la lesión neoplásica.

El análisis de imágenes obtenidas de procesos epiteliales no neoplásicos mostró distintas alteraciones epiteliales con modificaciones de la reflectividad citoplasmática y signos de diferenciación escamosa (Fig. 4). En un paciente con regeneración epitelial luego de una úlcera corneal se ob-

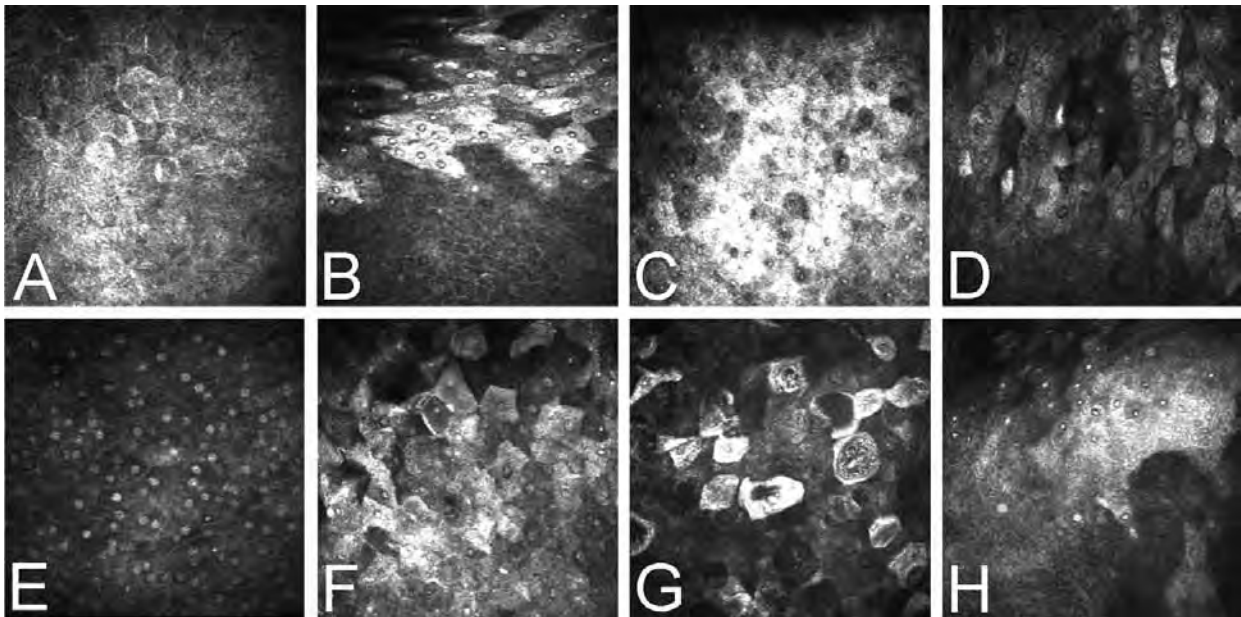


Fig. 4. A. Epitelio corneal normal. B. Ojo seco en cirugía refractiva. C. Toxicidad epitelial por tratamiento prolongado de colirios. D. Regeneración epitelial. E. Epitelio limbar normal. F. Ojo seco. G. Deficiencia de células limbares. H. Metaplasia epitelial en pterigion.

Tabla. Características de los pacientes con neoplasia intraepitelial corneo-conjuntival.

Caso	Sexo Edad	Antecedentes Historia clínica	Microscopía Confocal	AP	Tratamiento	Resultados Seguimiento
Caso 1	F/59	Ol: cirugía de pterigion, queratotomía radial, LASIK	Ol: células epiteliales atípicas, extensión en bordes de las incisiones	SI	Cirugía Mitomicina C 0,02%	Remisión 18 meses
Caso 2	F/64	OD: lesión leucoplásica corneo-limbar	OD: células epiteliales atípicas	NO	Mitomicina C 0,02%	Remisión 6 meses
Caso 3	M/76	OD: pterigion; lesión leucoplásica. Ol: pterigion	OD: células epiteliales atípicas. Ol: pterigion	NO	Mitomicina C 0,02%	Remisión 5 meses
Caso 4	M/85	Ol: cirugía previa CIN. opacidad corneal	Ol: células epiteliales atípicas	SI	Mitomicina C 0,02%	Remisión 4 meses
Caso 5	M/59	Ol: opacidad corneal epitelial	Ol: células epiteliales atípicas	NO	Mitomicina C 0,02%	Remisión 2 meses
Caso 6	M/69	OD: opacidad limbar Ol: pterigion	OD: células epiteliales atípicas. Ol: pterigion	NO	-	-
Caso 7	F/75	OD: opacidad leucoplásica	OD: displasia epitelial	NO	-	-

servaron células ovoides poco cohesivas sin características atípicas claramente diferenciables de las observadas en los pacientes con neoplasia intraepitelial.

Discusión

La neoplasia intraepitelial corneo-conjuntival es considerada una neoplasia de bajo grado de malignidad, pero con una alta tasa de recurrencia local. Raramente, la lesión evoluciona a carcinoma escamoso invasor de conjuntiva y cornea. En casos tratados quirúrgicamente, el factor más importante para prevenir recurrencias es la seguridad en obtención de margen quirúrgico libre al momento de la cirugía. El tiempo que transcurre entre la cirugía y la aparición de la primera recidiva varía entre 33 días y 11,5 años.⁵ Debido a la dificultad de una completa escisión quirúrgica y al riesgo subsecuente de recidiva, y debido a que las cirugías repetidas con o sin crioterapia puede provocar una deficiencia de células progenitoras (stem cells) y cicatrización conjuntival, se han utilizado terapias alternativas para el tratamiento del carcinoma intraepitelial corneo-conjuntival. La aplicación de quimioterapia tópica como mitomicina C, 5-fluoruracilo, e interferon alfa 2 tópico y perilesional se han utilizado solas o como adyuvantes luego de la cirugía para el tratamiento de la neoplasia primaria o de las recurrencias.^{1,6-7} Si bien el empleo de estas terapias no se encuentra exento de complicaciones y toxicidad de la superficie ocular, son consideradas una terapéutica eficaz para el tratamiento de la enfermedad y sus recurrencias, con menor morbilidad en la superficie ocular que las cirugías múltiples.⁸⁻⁹

La microscopía confocal en vivo, es un método de estudio de la cornea que visualiza la cornea a nivel estructural con resolución celular. Es una técnica no invasiva, de alta magnificación que captura imágenes de cortes de la cornea en tiempo real, desde la superficie epitelial hasta la superficie posterior del endotelio corneal. Aunque los equipos iniciales visualizaban el eje axial central de la cornea, el módulo corneal Rostock permite el desplazamiento lateral y vertical facilitando la visualización de cornea periférica, limbo y conjuntiva en los cuatro cuadrantes.

En estos casos clínicos presentados, el estudio de microscopía confocal nos permitió analizar y comparar los cambios encontrados a nivel celular en los pacientes con neoplasia intraepitelial y degeneraciones corneales. Es una herramienta de utilidad para el diagnóstico diferencial entre neoplasia intraepitelial y proliferaciones y degeneraciones benignas, siendo también valiosa para establecer decisiones terapéuticas y para el manejo e identificación de recurrencias en forma temprana.

Los pacientes con historia de cirugía refractiva previa envejecen y se exponen a otros factores de riesgo, por lo cual la neoplasia de la superficie ocular debería incluirse en los diagnósticos diferenciales de opacidades corneales periféricas como se ilustra en el caso 1. Por otra parte, la cirugía refractiva previa podría tener implicancia en la extensión de la neoplasia y en su tratamiento. La herida quirúrgica de la queratotomía radial se cubre con epitelio que migra de la superficie corneal formando un tapón epitelial que se extiende a profundidades variables dentro del estroma corneal. En el caso 1, el componente corneal de la neoplasia intraepitelial podría haberse extendido en la herida de

la incisión radial con implicancia en el manejo terapéutico. Aunque poco probable pero teóricamente posible, en presencia de cirugía LASIK previa, debe ser considerado el posible compromiso neoplásico de la herida epitelial-estromal en el margen del flap, extendiéndose en la interfase del flap que es hipocelular y de baja resistencia. Entre otras utilidades, la microscopía confocal de la cornea puede evaluar la presencia de proliferaciones epiteliales, tapones epiteliales, profundidad de las incisiones dentro del estroma corneal post queratotomía readial, márgenes del flap y la interfase post LASIK. Esta información es de importancia para planear el tratamiento quirúrgico adecuado en caso de neoplasia intraepitelial en pacientes con antecedentes de cirugía refractiva.¹⁰

Bibliografía

1. Karp CL, Moore JK, Rosa RH Jr. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon -2b. *Ophthalmology* 2001; 108:1093-8
2. Cavanagh HD; Petroll WM, Alizadeh H, et al. Clinical and diagnostic use of in vivo confocal microscopy in patients with corneal disease. *Ophthalmology* 1993; 100:1444-54
3. Duchateau N, Hugol D, D'Hermies F, et al. Contribution of in vivo confocal microscopy to limbal tumor evaluation. *J Fr Ophthalmol.* 2005; 28:810-6
4. Malandrini A, Martone G, Traversi C, Caporosi A. In vivo confocal microscopy in a patient with recurrent conjunctival intraepithelial neoplasia. *Acta Ophthalmol Scand* (published online 10 December 2007)
5. Tabin G, Levin S, Snibson G, Loughnan M, Taylor H. Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 1997; 104:485-92
6. Frucht-Pery J, Sugar J, Baum J, et al. Mitomycin C treatment for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia: a multicenter experience. *Ophthalmology* 1997; 104:2085-93.
7. Yeatts RP, Engelbrecht NE, Curry CD, et al. 5-fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 2000; 107:2190-5
8. Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90:819-22
9. Boehm M, Huang A. Treatment of recurrent corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia with topical interferon alfa 2b. *Ophthalmology* 2004; 111:1755-61.
10. Tervo T, Moilanen J. In vivo confocal microscopy for evaluation of wound healing following corneal refractive surgery. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22:339-58



Ruinas Mayas

Modificación de la Presión Ocular luego de Ejercicios de Acomodación y Convergencia

MARTHA FINO,**†¹ JUAN KINASZUK*, ANNA RADKIEWICZ†, VIRGINIA TOURIS^{†1}

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar la influencia de ejercicios de acomodación y convergencia sobre la presión intraocular.

MÉTODOS: Se midió la presión intraocular en 56 ojos de 28 pacientes con presión intraocular ≤ 20 mmHg y sin antecedentes de glaucoma antes y después de 15 minutos de ejercicios de acomodación y convergencia.

RESULTADOS: Se observó un descenso de la presión intraocular de 1 a 4 mmHg en 50 ojos; un aumento de entre 1 y 2 mmHg en 2 ojos, y no se observaron cambios en 4 ojos.

CONCLUSIONES: En este grupo de pacientes con tensión ocular de hasta 20 mmHg, los resultados hallados sugieren que los ejercicios de acomodación y convergencia disminuyen los valores de la presión intraocular inmediatamente después de una sola sesión de ejercicios ortópticos, entre 1 y 4 mmHg en el 89,3% de los casos. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 26-28*

PALABRAS CLAVES: Presión intraocular, ejercicios acomodación y convergencia

Effects of Accommodation and Convergence Exercises on Intraocular Pressure

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the influence of exercises of accommodation and convergence on the intraocular pressure.

METHODS: The IOP was measured (Goldman tonometer) in 56 eyes of 28 patients with IOP ≤ 20 mmHg and no history of glaucoma, before and after 15 minutes of exercises of accommodation and convergence.

RESULTS: There was decrease of IOP between 1 and 4 mmHg in 50 eyes, and an increase of IOP of between 1 and 2 mm Hg in two. The intraocular pressure stayed inalterable in the remaining four eyes.

CONCLUSIONS: This group of patients with ocular tension up to 20 mmHg, showed that exercises of accommodation and convergence immediately lowered IOP values between 1 and 4 mmHg in 89.3 % of the cases after a single session of exercises.

OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 26-28

KEY WORDS: intraocular pressure, exercises, accommodation and convergence

Un gran número de pacientes con astenopías, muchos de los cuales presentan cefaleas, son derivados por oftalmólogos para realizar tratamiento ortóptico. Este tratamiento basado en ejercicios de acomodación y convergencia (EAC) mejora las molestias originadas por esfuerzo visual que refieren frecuentemente estudiantes y usuarios de computación entre otros. La observación casual en historias clínicas mencionando un descenso de la presión intraocular (PIO) en pacientes que habían recibido tratamiento ortóptico, nos sugirió investigar si se trataba de una relación frecuente entre estos dos hechos o solo una coincidencia. El objetivo de este trabajo fue comprobar si existe variación de la PIO luego de efectuar una sola sesión de EAC en pacientes sin antecedentes de glaucoma con PIO ≤ 20 mm Hg.

Métodos

Se incluyeron en este estudio, 28 pacientes que concurren a la consulta por astenopías y cefaleas. Todos los pacientes fueron evaluados por oftalmólogos, quienes realizaron un examen ocular completo incluyendo biomicroscopía de segmento anterior, tonometría y fondo de ojo. La agudeza visual (AV) fue evaluada con cartel de Snellen a 3 metros. El 50% lograba 10/10 sin corrección y el 50% restante entre 8/10 y 10/10 con corrección. En este último grupo el equivalente esférico varió entre $-1,25$ y $+ 3$ dioptrías.

La población de estudio estuvo constituida por pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: ojos sanos sin alteraciones orgánicas o funcionales, ausencia de estrabismo, correspondencia sensorial normal, PIO ≤ 20 mmHg sin daño glaucomatoso de la papila

Recibido 10/07/07

Aceptado 2/02/08

*Centro de Ojos del Sur Bonaerense, Lomas de Zamora, Buenos Aires.

[†]Instituto Médico de Ojos, Villa Ballester, Buenos Aires.

[†]Centro Oftalmológico Dr Morbelli,

Lomas de Zamora, Buenos Aires.

Autor responsable: Martha Fino, T.O

Sarandí 310 2° "C", Ciudad de Buenos Aires

mar_fino@yahoo.com.ar

Los autores declaran que el trabajo es original y no existe interés económico en la presentación del mismo.

ni del campo visual y no haber recibido tratamiento farmacológico por aumento de PIO.

Veintiun pacientes eran mujeres y 7 varones; la edad media fue de 38 años (rango 9 – 70 años).

Procedimiento de medición:

Los pacientes evaluados concurren durante la mañana a los centros oftalmológicos. La PIO fue medida en mmHg por oftalmólogos usando el tonómetro de aplanación de Goldman, inmediatamente antes de la primera sesión de tratamiento ortóptico. Cada paciente efectuó EAC durante 15 minutos enfocando la punta de una lapicera colocada a 30 centímetros y luego la luz de fijación ubicada a 3 metros y así sucesiva y alternativamente. Inmediatamente después de los ejercicios de acomodación y convergencia, el mismo oftalmólogo usando el mismo tonómetro, tomó nuevamente la PIO.

Resultados

La PIO aumentó entre 1 y 2 mmHg en 2 ojos (3,5%); no hubo variación antes y después de los ejercicios en 4 ojos (7,2%) y disminuyó entre 1 y 4 mmHg en 50 ojos (89,3%) del total de la población estudiada.

La presión intraocular máxima antes de EAC fue 20 mmHg y después 19 mmHg, siendo la media PIO pre-ejercicios EAC de 14,34±2,92 mmHg (rango 7 a 20) y PIO post-ejercicios de 12,57±3,0 mmHg (rango 6 a 19) (Fig 2). El mínimo valor obtenido fue un descenso de 4 mmHg mientras que el máximo valor se expresó con un aumento de 2 mmHg, siendo la media de -0,77±1,19 mmHg. La

presión diferencial media fue -0,77±1,19 mmHg (rango +4 a -2).

Con el propósito de analizar los resultados obtenidos se procedió a correlacionar los datos apareados, observándose una correlación $r = 0,9$ ($p < 0,01$) demostrando una relación entre el descenso de la PIO en las mediciones de PIO previas y posterior a EAC (Fig 2).

Discusión

Algunos trabajos publicados señalan que hacer jogging, andar en bicicleta o realizar respiraciones forzadas pueden modificar los valores de la PIO. Jensen y col,¹ compararon

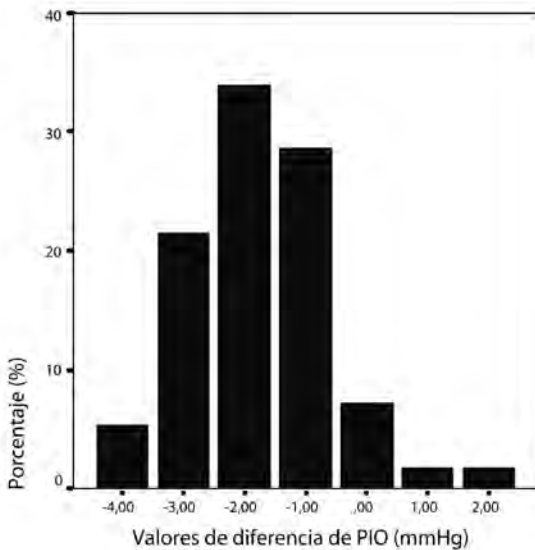


Fig. 1: Distribución de diferencias de PIO obtenidas después de 15 minutos de ejercicios de acomodación y convergencia.

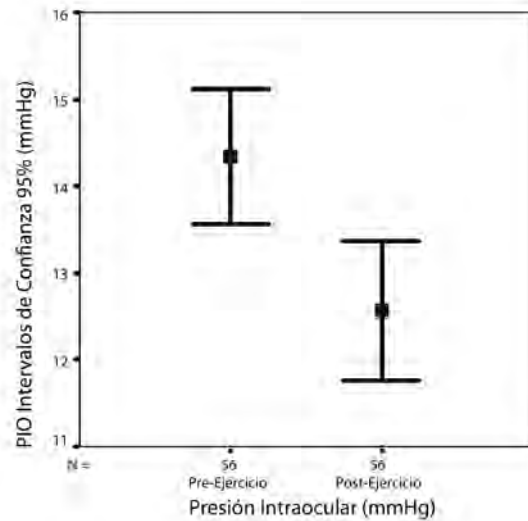


Fig. 2: Valores de la PIO expresados en intervalos de confianza, antes y después de 15 minutos de ejercicios de acomodación y convergencia.

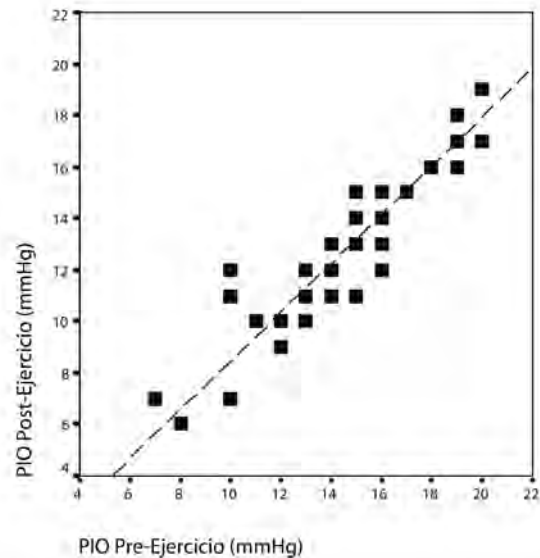


Fig. 3: Gráfico de correlación entre valores de PIO pre-ejercicio y post-ejercicio.

la PIO antes y después de realizar 10 minutos de bicicleta en 2 pacientes que habían sido operados de glaucoma pigmentario con Yag Laser, observando aumento de la PIO e incremento del flujo de humor acuoso combinado con un bloqueo de pupila reversible. La concavidad del iris causó dispersión pigmentaria. Haynes y col,² evaluaron los efectos producidos después de 45 minutos de jogging en pacientes con síndrome de dispersión pigmentaria y glaucoma pigmentario. Los autores documentaron que el ejercicio había aumentado la PIO y la dispersión de pigmento obstruyendo los espacios trabeculares. Un grupo control que había sido tratado con pilocarpina fue menos propenso a la dispersión de pigmento inducido por el ejercicio. Chen y col,³ investigaron los efectos de la respiración nasal unilateral forzada (UFNB) y su influencia en el sistema nervioso autónomo que regula la acomodación tónica. La UFNB derecha produjo un marcado descenso de la PIO mientras que el efecto no fue significativo cuando se realizó con la fosa nasal izquierda.

En nuestra población de pacientes con PIO hasta 20 mmHg, el 89% disminuyó la PIO entre 1 y 4 mmHg después de realizar 15 minutos de EAC. Estos hallazgos podrían interpretarse a partir de los conceptos expresados por Kaufman⁴ “el músculo ciliar tiene un papel principal en el drenaje del humor acuoso por vía trabecular y uveoscleral... La contracción del músculo ciliar expande la malla trabecular, ensanchando los espacios intertrabeculares

y dilatando el canal de Schlemm, facilitando el drenaje de humor acuoso y líquidos tisulares del cuerpo ciliar y coroides, esencial para el mantenimiento de una PIO normal. Cuando el músculo ciliar se contrae, los espacios intermusculares se estrechan, obstruyendo el drenaje uveoscleral. Sin embargo bajo las condiciones de enfoque de cerca y de lejos, el aumento del drenaje por la vía trabecular supera la interrupción por vía uveoscleral, de modo que la PIO y el volumen de la cámara anterior disminuyen como consecuencia de la acomodación.”

Actualmente, desconocemos la estabilidad de estas observaciones preliminares realizadas a corto y mediano plazo. Futuros estudios con un diseño más estricto, incluyendo la incorporación de nuevos estudios por imágenes como el OCT de segmento anterior podrán ofrecer otras informaciones para interpretar la fisiología de los hallazgos.

Bibliografía

1. Jensen P, Niessen O, Kessing SV. Exercise and reversed pupillary block in pigmentary glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;120:110-2.
2. Haynes W, Jonson A, Wallace P, Alward LM. Exercise patient in the pigmentary dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *Ophthalmology* 1992;99:1096-103.
3. Chen JC, Brown B, Schmid K. Effect of unilateral forced nostril breathing on tonic accommodation and intraocular pressure. *Clinical Autonomic Research*. 2004;14:396-400.
4. Kaufman, P, Adler, R. Acomodación y presbiopía: aspectos neuromusculares y biofísicos. *Fisiología del Ojo - Aplicación Clínica*. Mosby/ Doyma Libros. 1994:398-400.

Revisión Exámenes de Detección de Metástasis en Pacientes con Melanoma Uveal

PABLO J. FRANCO

RESUMEN

OBJETIVO: El propósito de este trabajo fue analizar la bibliografía para evaluar la utilidad de las pruebas diagnósticas y diseñar un esquema eficiente en costo y beneficio para el examen de detección de las metástasis hepáticas por melanoma uveal.

MÉTODOS: Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed de los trabajos que evaluaron sensibilidad y especificidad de los distintos métodos diagnósticos para la detección de metástasis hepáticas.

RESULTADOS: La determinación de enzimas hepáticas tiene una sensibilidad que no supera el 25% y una especificidad cercana al 90%; la ecografía, según las distintas series, tiene una sensibilidad entre el 40 y el 89% y una especificidad del 96%. El uso de la tomografía computada, la resonancia magnética o la tomografía con emisión de positrones está restringido a la confirmación y no al *screening* de las metástasis.

CONCLUSIÓN: La cuantificación de enzimas hepáticas y la ecografía cada 6 meses son el esquema más adecuado en relación costo beneficio. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 29-32*

PALABRAS CLAVES: melanoma uveal, metástasis, detección, exámenes complementarios

Screening of Metastasis in Patients with Uveal Melanoma: A Review

ABSTRACT

PURPOSE: The purpose of the current report is to analyze the bibliography in order to evaluate the diagnostic tests and to design an algorithm for the screening of metastatic uveal melanoma.

METHODS: A comprehensive search in the data base Pubmed was performed. All publications regarding sensitivity and specificity of the different diagnostic tests for the detection of liver metastasis after primary uveal melanoma were read and analyzed.

RESULTS: The sensitivity of the liver enzymes assessment is lower than 25% and the specificity is near 90%; the sensibility of ultrasound liver examination is between 40% and 89% with an specificity of 96%. The use of the computed tomography, the magnetic resonance and the PET-scan is limited for the confirmation of the metastasis.

CONCLUSIONS: Performing liver function tests and liver ultrasound twice a year is the best cost-effective algorithm. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 29-32*

KEY WORDS: uveal melanoma, metastasis, liver metastasis, screening

El melanoma uveal es el tumor maligno intraocular más frecuente en adultos. Su incidencia anual es de 5-11 casos por millón de habitantes en la población caucásica.¹ Durante muchos años la enucleación fue el único tratamiento; la introducción de la radioterapia y el láser proporcionaron nuevas terapéuticas conservadoras como la braquiterapia, el *proton beam*, la fotocoagulación y la termoterapia transpupilar (TTT). Estas nuevas técnicas son capaces de controlar el tumor, conservando el globo ocular y en muchos casos, la visión.² A pesar de ello, en los últimos 50 años no se ha logrado disminuir la mortalidad,³ que se estima

en un 50% a los 15 años del diagnóstico.⁴ La diseminación es hematogena y las metástasis suelen aparecer en el hígado (56% a 91%).⁵⁻⁸ El 40% de los pacientes con metástasis hepáticas tendrán compromiso adicional de otros órganos: pulmón (28%), medula ósea (18%), piel (12%), ganglios linfáticos (11%) y cerebro (5%) entre otros.^{8,9}

La detección de metástasis en pacientes con diagnóstico de melanoma uveal es un tema controvertido. Sólo el 1% de los enfermos presentan metástasis al momento del diagnóstico ocular.¹⁰ Sin embargo, hasta el 30% de ellos desarrollará metástasis hepáticas dentro de los 5 años posteriores al tratamiento. La hipótesis

Recibido: 12/12/07
Aceptado: 29/3/08
Servicio de Retina y
Tumores Oculares, Hospital
Oftalmológico Santa Lucía
Correspondencia:
Dr. Pablo Javier Franco
E-mail: francopj@hotmail.com

más aceptada que explica este fenómeno se basa en la teoría de la diseminación precoz y micrometástasis, que no son detectadas por los métodos de diagnóstico actuales y estarían en un estado quiescente hasta que algunos factores aún desconocidos promuevan su desarrollo.¹¹

Actualmente, para el seguimiento de los pacientes tratados se utilizan el test de función hepática (TFH), la ecografía hepática, la radiografía de tórax y en algunos casos la tomografía computada. De acuerdo al reporte del grupo estudio colaborativo de melanoma ocular (COMS), en su reporte 23, el TFH incluye: alanina-aminotransferasa (ALT) antes conocida como transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), aspartato-aminotransferasa (AST) antes denominada transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), fosfatasa alcalina (FAL), gamma glutamil transpeptidasa (GTP), dehidrogenasa láctica (LDH) y bilirrubina.⁸ Por convención los resultados fueron considerados anormales si: AST > 2 veces el límite normal mayor de referencia (LNR), ALT > 2 sobre LNR, APH > 1,5 sobre LNR y bilirrubina $\geq 2,0$ mg/100 ml.⁸ No existe consenso a cerca de cuáles deben ser los métodos diagnósticos a utilizar, ni con qué frecuencia deben ser indicados. En un trabajo publicado por Gobos y col. se evidencian las diferencias existentes entre los grandes centros oncológicos del mundo respecto a los exámenes que deben ser indicados en la primera consulta y en el seguimiento postquirúrgico.¹²

En este trabajo se propuso realizar un análisis crítico y exhaustivo de las evidencias disponibles para evaluar la utilidad de las pruebas diagnósticas y diseñar un esquema eficiente en costo y beneficio para el examen de detección de las metástasis hepáticas por melanoma uveal.

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed (1970-2008) de los trabajos que evalúan sensibilidad y especificidad de los distintos métodos diagnósticos para la detección de las metástasis hepáticas.

Resultados

Pruebas en Sangre

Pruebas serológicas hepáticas

Los niveles séricos de enzimas hepáticas aumentan en presencia de metástasis de melanoma uveal en el hígado.¹³ Norman y col. demostraron que la ALT se encuentra elevada antes del tratamiento en el 61% de los pacientes que luego desarrollaron metástasis hepáticas; sin embargo, el 32% de los pacientes que murieron con compromiso hepático no mostraron alteraciones. Además, los pacientes con ALT normal que luego desarrollaron metástasis no tuvieron una sobrevida mayor, lo que descartaría la hipótesis que afirma que la ALT elevada antes del tratamiento está relacionada con la presencia de metástasis.¹⁴

Si bien la especificidad de la ALT, como la de la fosfatasa alcalina (FAL) para la detección de metástasis hepáticas es elevada (92% y 86%), la sensibilidad del diagnóstico es del 21% y 25%, respectivamente.¹⁵

A pesar de que las sensibilidades de cada una de las enzimas son bajas, Ekelin observó que utilizando un panel de enzimas que incluía las ALT, AST, FAL, la lactato deshidrogenasa (LDH), la bilirrubina, al menos una de ellas estaba alterada en el 70% de los pacientes que desarrollaron metástasis.¹⁶ Kaiserman obtuvo resultados similares: en su serie de pacientes, el 50% mostraron aumento de al menos una de las enzimas, 6 meses antes del diagnóstico por imágenes.¹⁷

A pesar de estas limitaciones, la determinación de estas enzimas es utilizada de rutina en la mayoría de los centros especializados.

Pruebas serológicas no hepáticas

La baja sensibilidad y especificidad de las enzimas hepáticas promovieron la búsqueda de distintos marcadores serológicos que indiquen una progresión de la enfermedad. La proteína S100 β fue uno de los primeros marcadores utilizados, basado en su uso para el seguimiento del melanoma cutáneo. Sin embargo, este método se descartó porque el melanoma corioideo no la expresa con la misma frecuencia que melanoma de piel.¹⁸ Por el contrario, la cuantificación de la 5-S-cisteinil-dopa demostró tener una buena sensibilidad y especificidad, aunque debido a su muy alto costo y difícil cuantificación, actualmente no se utiliza en la clínica.¹⁹

La proteína MIA (*melanoma inhibitory activity*, inhibidora de la actividad del melanoma) fue descubierta en cultivos de melanoma cutáneo.²⁰ Se demostró una buena correlación entre el estadio del tumor cutáneo y su concentración en sangre. Actualmente, se dispone de un kit de ELISA (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) para monitorear el tratamiento y la progresión de la enfermedad.²¹ Mueller y col. demostraron en un grupo pequeño de pacientes con melanoma uveal, que la concentración de MIA en sangre se duplica antes de la detección clínica de las metástasis.²²

Debido a que no existe una prueba definitiva sensible y específica para identificar metástasis precozmente, diversos autores han reportado experiencias con números reducidos de casos utilizando otros métodos entre los que se incluyen: niveles séricos de citoqueratina 18 (TPS),²³ y test de ELISA para osteopontina.²⁴⁻²⁶ Otros estudios en sangre como la demostración de tirosinasa y Melan-A/MART1 por biología molecular podrían inferir la presencia de células neoplásicas en la circulación sistémica.²⁷⁻³⁰

Estudios por Imágenes

Ecografía Hepática

La ecografía hepática es un método no invasivo, accesible y relativamente económico para el examen de detección de metástasis. Este método es utilizado de rutina en la evaluación inicial por los especialistas Europeos (79%) pero no por los Norteamericanos (3%).¹² La sensibilidad de la ecografía para la detección de metástasis de melanoma uveal es del 40% al 89% y su especificidad cercana al 96%.¹⁶

Tomografía computada (TC) y Resonancia Magnética abdominal (RMN)

Estos estudios no suelen ser utilizados como examen de detección inicial para la detección de metástasis hepáticas debido a su alto costo, además de la exposición del paciente a radiaciones. Sin embargo, Damato propone la tomografía hepática en la evaluación inicial de pacientes con tumores masivos o con extensión extraocular por la alta posibilidad de metástasis.³¹ Ambos estudios son comúnmente empleados para confirmar la presencia de las metástasis sospechadas por síntomas clínicos u otros métodos antes mencionados.

Radiografía de tórax

La sensibilidad de la radiografía de tórax (RX) para el examen de detección de metástasis por melanoma uveal es menor al 4%.⁷ En Estados Unidos, el 100% de los especialistas solicitan una radiografía al momento del diagnóstico ocular, mientras que en Europa el porcentaje desciende al 86%.¹² En la serie publicada por Eskelin y col. la radiografía evidenció metástasis pulmonar sólo en el 2% de los pacientes que ya presentaban metástasis hepáticas.¹⁶

Tomografía Computada/Tomografía por emisión de positrones (CT/PET)

La CT/PET combina las imágenes anatómicas de la TC con la actividad metabólica que muestra el PET. Actualmente es cada vez más utilizada para estadificar y controlar los tratamientos de distintos tumores.³² El estudio consiste en obtener una imagen tomográfica de todo el cuerpo superponiendo el consumo de glucosa que detecta el PET. En una imagen del hígado, el consumo es mayor en las metástasis por lo que aparecen en el estudio como sectores de un color más intenso. No existen hasta el momento, trabajos que hayan evaluado la sensibilidad de este estudio contra la ecografía hepática o la tomografía computada, sólo se ha demostrado que es capaz de detectar metástasis en pacientes con enzimas hepáticas y RX normales.³³⁻³⁵

Discusión

El examen de detección de un paciente oncológico debe estar orientado al diagnóstico precoz de las metástasis. Esto implica realizar estudios de alta sensibilidad como caracte-

terística fundamental. Además, idealmente, deberían ser específicos, poco invasivos y de bajo costo. Lamentablemente, en el melanoma uveal no existen aún marcadores serológicos como en el cáncer de colon o próstata que detectan recidivas locales o metástasis en estadios precoces.

Si bien la cuantificación de la MIA parecería ser un marcador confiable, faltan estudios con un mayor número de pacientes que lo confirmen.

Las enzimas hepáticas y la ecografía tienen la ventaja de la disponibilidad, buena aceptación por el paciente y bajo costo. En contrapartida, poseen una baja sensibilidad comparada con la TC o la RMN. Sin embargo, Eskelin y col.¹¹ demostraron que realizando un panel de enzimas hepáticas y la ecografía cada 6 meses pudieron detectar el 74% de las metástasis antes de que fueran sintomáticas. En este trabajo, la sola elevación de una enzima o la aparición de una imagen sospechosa en la ecografía indicaban la realización de una tomografía computada para la confirmación del diagnóstico.

No se ha demostrado la utilidad de la RX como examen de detección de rutina, sin embargo su indicación en la evaluación inicial del paciente puede ser de utilidad para comparaciones posteriores o en pacientes de bajos recursos sin acceso a las tecnologías de imágenes.

La TC/PET parecería ser el estudio más sensible, sin embargo dado su altísimo costo y baja disponibilidad resulta un estudio poco practicable en nuestro país.

Como conclusión, el examen de detección inicial del paciente con melanoma uveal debería contar con una evaluación clínica, enzimas hepáticas que incluyan gama-glutamyl-transpeptidasa (GTP), fosfatasa alcalina (FAL), lactato deshidrogenasa (LDH), alanin-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST), bilirrubina, tomografía computada de tórax y ecografía hepática. Estos estudios, deben repetirse cada 6 meses durante los primeros 5 años, y luego anualmente.

En el caso de pacientes con tumores masivos, extensión extraocular o monosomía del cromosoma 3, sería recomendable agregar la tomografía de abdomen con y sin contraste, en la evaluación inicial.

La frecuencia general de metástasis de melanoma luego del diagnóstico y tratamiento está estimada en 10%, 25%, 34% a los 2, 5, y 10 años, con variaciones en menos o en mas de acuerdo a si el melanoma uveal primario es mediano o grande. El tiempo medio de supervivencia de pacientes con enfermedad metastásica por melanoma uveal es de 6 meses.³⁶ En un estudio, 22% de los pacientes sobrevivían a los 4 años.³⁷

No existe hasta el momento un tratamiento eficaz para el melanoma metastático; sin embargo, la detección de metástasis en la evaluación inicial puede condicionar el tratamiento. La enucleación no se realiza en pacientes con me-

tástasis excepto en los casos en los que no se pueda controlar el dolor ocular. La cirugía de metástasis aisladas y métodos de quimioembolización selectiva han logrado remisiones en pacientes tratados.³⁸ Actualmente se están desarrollando nuevas terapéuticas basadas en proteínas específicas con inhibidores de receptores y nuevos anticuerpos monoclonales.³⁹ La detección temprana de las metástasis durante el seguimiento puede aumentar las posibilidades de incluir al paciente en protocolos con nuevas terapéuticas.

Bibliografía

- Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003;110:956-61.
- Damato B, Lecuona K. Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment: an audit of 1632 patients. *Ophthalmology* 2004;111:977-83.
- Singh AD, Topham A. Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003;110:962-5.
- Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4651-4659.
- Char DH: Metastatic choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 86:76-80, 1978
- Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, et al: Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology* 1991;98:383-90.
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group: Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS). COMS Report No. 15. *Arch Ophthalmol* 2001;119:670-6.
- Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, y col. Screening for metastasis from choroidal melanoma: The Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J. Clin. Oncology* 2004;22:2438-44.
- Zakka KA, Foos RY, Omphroy CA, y col. Malignant melanoma: analysis of an autopsy population. *Ophthalmology*. 1980;87:549-556.
- Zimmerman LE, McLean IW, Foster WVD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol* 1978;62:420-5.
- Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P, Hahka-Kemppinen M, Kivela T. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology* 2000;107:1443-9.
- Gombos DS, Van Quill KR, Uusitalo M, O'Brien JM. Geographic disparities in diagnostic screening for metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology* 2004;111:2254-8
- Donoso LA, Berd D, Augsburger JJ, Mastrangelo MJ, Shields JA. Metastatic uveal melanoma. Pretherapy serum liver enzyme and liver scan abnormalities. *Arch Ophthalmol* 1985;103:796-8.
- Felberg NT, Shields JA, Maguire J, Piperata S, Amsel J. Gamma-glutamyl transpeptidase in the prognosis of patients with uveal malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 1983;95:467-73.
- Hicks C, Foss AJ, Hungerford JL. Predictive power of screening tests for metastasis in uveal melanoma. *Eye* 1998;12(Pt 6):945-8.
- Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P, Prause JU, Kivela T. Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. *Cancer* 1999;85:1151-9.
- Kaiserman I, Amer R, Pe'er J. Liver function tests in metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:236-43.
- Kan-Mitchell J, Liggett PE, Taylor CR, y col. Differential S100 expression in choroidal and skin melanomas: quantitation by the polymerase chain reaction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3366-75
- Goto H, Tenou T, Kudo H, y col. S. 5-S-cysteinyl-dopa as a diagnostic tumor marker for uveal melanoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1998;102:319-26
- Blesch A, Bosserhoff AK, Apfel R, Behl C, y col. Cloning of a novel malignant melanoma-derived growth regulatory protein, MIA. *Cancer Res* 1994;54:5695-701.
- Bosserhoff AK, Moser M, Hein R, y col. In situ expression patterns of melanoma-inhibiting activity (MIA) in: melanomas and breast cancers. *J Pathol* 1999;187:446-54.
- Reiniger IW, Schaller UC, Haritoglou C, y col. Melanoma inhibitory activity" (MIA): a promising serological tumour marker in metastatic uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:1161-6..
- Barak V, Frenkel S, Valyi-Nagy K, y col. Using the direct-injection model of early uveal melanoma hepatic metastasis to identify TPS as a potentially useful serum biomarker. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4399-402.
- Kadkol SS, Lin AY, Barak V, y col. Osteopontin expression and serum levels in metastatic uveal melanoma: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:802-6.
- Reiniger IW, Wolf A, Welge-Lassen U y col. Osteopontin as a serologic marker for metastatic uveal melanoma: results of a pilot study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:705-7.
- Barak V, Frenkel S, Kalickman I y col. Serum markers to detect metastatic uveal melanoma. *Anticancer Res* 2007;27:1897-900.
- Boldin I, Langmann G, Richtig E, y col. Five-year results of prognostic value of tyrosinase in peripheral blood of uveal melanoma patients. *Melanoma Res* 2005;15:503-7.
- Callejo SA, Anteck E, Blanco PL, Edelstein C, Burnier MN Jr. Identification of circulating malignant cells and its correlation with prognostic factors and treatment in uveal melanoma. A prospective longitudinal study. *Eye* 2007;21:752-9.
- Fernandes BF, Anteck E, dos Passos G, Burnier MN Jr. Detection of circulating malignant cells in patients with uveal melanoma. *Arq Bras Oftalmol* 2007;70:593-8.
- Schuster R, Bechrakis NE, Stroux A, y col. Circulating tumor cells as prognostic factor for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1171-8.
- Damato B. Developments in the management of uveal melanoma *Clin Exp Ophthalmol* 2003;32:639-47.
- Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, y col. Whole body dual modality PET/CT and whole body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 2003;290:3199-216.
- Finger PT, Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1270-4.
- Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC, Finger PT. Whole body positron emission tomography/computed tomography staging of metastatic choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:193-9.
- Francken AB, Fulham MJ, Millward MJ, Thompson JF. Detection of metastatic disease in patients with uveal melanoma using positron emission tomography. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:780-4.
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. Development of metastatic disease after enrolment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1639-43.
- Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, y col. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol* 2005;23:8076-80.
- Bedikian AY. Metastatic uveal melanoma therapy: current options. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46:151-66.
- Triozzi PL, Eng C, Singh AD. Targeted therapy for uveal melanoma. *Cancer Treat Rev*. 2008 Jan 26 [Epub ahead of print].

Uveitis Postestreptocócica

M. FERNANDA PUCCIO, RITA STEFANI, ENRIQUE MALBRAN

RESUMEN

OBJETIVO: Describir las características clínica y el diagnóstico en un caso inusual de uveitis postestreptocócica como manifestación primaria del síndrome postestreptocócico.

REPORTE DEL CASO: Mujer de 27 años que consultó por ojos rojos, fotofobia y cuadro gripal en tratamiento con antibióticos. Al examen biomicroscópico se observó hiperemia conjuntival, precipitados gruesos endoteliales, sinequias posteriores y tyndall 4+ en ambos ojos. Los exámenes de VDRL, PPD, HLA B27, toxoplasmosis, VEB, CMV, hemograma, orina y radiografía de tórax no demostraron anomalías. El estudio de ASTO fue de 320 UT (valor normal: 0-160) y el hisopado faríngeo desarrolló estreptococo pyógenes.

CONCLUSIONES: A pesar de ser infrecuente, la uveitis bilateral aguda no granulomatosa, puede ser una manifestación tardía de infección estreptocócica. El título de ASTO puede ayudar a realizar el diagnóstico en casos con antecedentes de cuadros infecciosos sugerentes de la enfermedad. La uveitis postestreptocócica debería ser incluida en los diagnósticos diferenciales de uveitis no granulomatosas. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 33-34*

PALABRAS CLAVE: uveitis, uveitis estreptocócica, faringitis estreptocócica.

Poststreptococcal Uveitis

ABSTRACT

PURPOSE: To describe an unusual case of bilatera poststreptococcal uveitis in a patient without signs or symptoms of poststreptococcal syndrome.

CASE REPORT: A 27-year-old woman was seen in consultation because of red eye while in therapy for a flu-like syndrome. Slit lamp biomicroscopy revealed conjunctival redness, endothelial precipitates, tyndall +4, and posterior synechiae in both eyes. Test for syphilis, tuberculosis, viral diseases and HLA-B27, as well as imaging studies gave negative results. Because of the clinical history, an anti-streptococcal lysin O titer (ASTO test) was performed together with cultures of the pharyngitis was performed and were positive for streptococcal infection.

CONCLUSIONS: Poststreptococcal uveitis should be included in the differential diagnosis of uveitis in children and young adults. Rarely, the uveitis may present in the absence of other clinical features of poststreptococcal syndrome. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 33-34*

KEY WORDS: uveitis, streptococcal uveitis, streptococcal pharyngitis

La uveitis postestreptocócica es una uveitis bilateral no granulomatosa aguda que en se presenta con vitreítis, retinitis, escleritis y glaucoma secundario en algunos casos.¹ Este tipo de uveitis es una manifestación poco frecuente del síndrome postestreptocócico, el cual caracteriza por presentar glomerulonefritis, artritis aguda y/o fiebre reumática. Es causado por una respuesta autoinmune a antígenos estreptocócicos en individuos predispuestos. En la mayoría de los casos descritos, la uveitis se presentó asociada a alguna de las demás patologías del síndrome, solo en un reporte se describió como única manifestación tal como en el caso que presentaremos a continuación.¹⁻⁵

Reporte del Caso

Mujer de 27 años previamente sana consultó por ojos rojos, fotofobia y cuadro gripal en tra-

tamiento con amoxicilina 500 mg + ácido clavulánico 125 mg cada 8 horas. Su AV cc 20/30 en ambos ojos. Al examen biomicroscópico se constató en ambos ojos hiperemia conjuntival, precipitados gruesos endoteliales, sinequias posteriores, tyndall 4+ (Fig.1). PIO con tonómetro de Golmann 14 mmHg ambos ojos. Fondo de ojo normal.

Se comenzó tratamiento con acetato de prednisolona 1% tópica cada 2 horas y ciclopentolato al 1% cada 8 horas. Se solicitó VDRL, PPD, HLA B27, toxoplasmosis, VEB, CMV, hemograma, orina, Radiografía de tórax buscando descartar las diferentes causas de uveitis anterior. A la espera de los resultados se controló diariamente a la paciente que respondió favorablemente al tratamiento indicado.

Ante los resultados negativos de todos los exámenes mencionados se solicitó ASTO e hisopado faríngeo considerando el cuadro clínico que

Recibido: 14/03/2008
Aceptado: 15/04/2008
Clínica Oftalmológica Malbran
Buenos Aires

Correspondencia:
Dra. M. Fernanda Puccio
Clínica Oftalmológica Malbran
Parera 164
Ciudad de Buenos Aires
puccio@hotmail.com

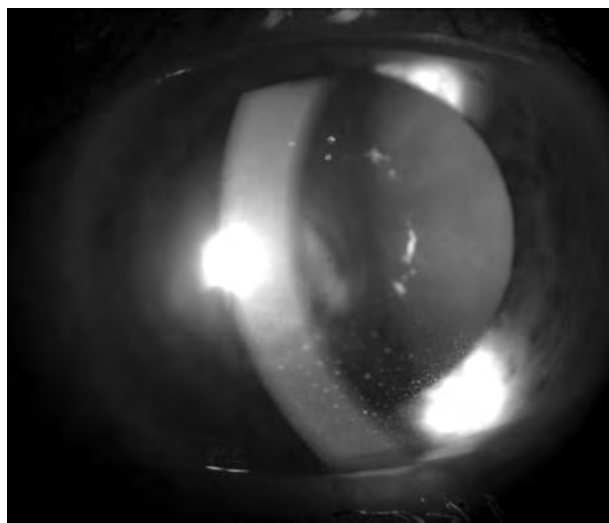


Fig. 1. Imagen biomicroscópica demostrando la presencia de precipitados endotheliales inferiores, tyndall y sinequias posteriores.

la paciente refería y por lo cual estaba ya tratada. el ASTO fue de 320 UT (valor normal : 0-160) y el hisopado faríngeo desarrolló estreptococo pyógenes. Al mes de tratamiento el cuadro se resolvió sin secuelas la biomicroscopía ni al fondo de ojos.

Discusión

En la literatura, a la fecha, hemos encontrado pocos casos reportados describiendo esta entidad que incluyen desde uveítis anterior moderada hasta uveítis severa con retinitis, escleritis y glaucoma^{1,3,5}. Se desarrolla desde 3 días hasta 8

semanas después del cuadro estreptocócico, sin predominancia por sexo y al igual que la infección estreptocócica tiene predilección por los jóvenes (de 5 a 56 años)^{1,5}

Habitualmente se presenta en forma bilateral, y con inflamación anterior no granulomatosa y ocasionalmente con sinequias posteriores. El compromiso posterior es inusual.¹

A pesar de ser infrecuente, la uveítis bilateral aguda no granulomatosa, puede ser una manifestación tardía de infección estreptocócica. Una historia de dolor de garganta reciente o recurrente y signos que sugieren infección estreptocócica previa asociado con uveítis bilateral deben alertar al oftalmólogo de una inflamación uveítica post estreptocócica posible. Habiendo descartado las causas mas habituales de uveítis aguda no granulomatosas, el titulo de ASTO puede ayudar a dilucidar la etiología en estos casos. La uveítis postestreptocócica debería ser incluida en los diagnósticos diferenciales de uveítis no granulomatosas.

Bibliografía

1. Rehman SU, Anand S, Reddy A, y col. Poststreptococcal syndrome uveitis. A Descriptive Case Series and Literature Review. *Ophthalmology* 2006;113:701-6.
2. Knox CM, Wong IG, Love P. Chronic uveitis following a streptococcal illness. *Can J Ophthalmol* 1999;34:99-100.
3. Leiba H, Barash J, Pollack A. Post streptococcal uveitis. *Am J Ophthalmol* 1998;126:317-8.
4. Holland GN. Recurrent anterior uveitis associated with streptococcal pharyngitis in a patient with a history of post streptococcal syndrome. *Am J Ophthalmol* 1999;127:345-7.
5. Besada E, Schatz S, Saremi S. Post streptococcal uveitis. *Optometry* 2000;71:233-8.

Enfoque médico legal en un caso de traumatismo craneofacial

ALEJANDRA PARRINI, NORBERTO ALFANO

RESUMEN

OBJETIVO: Realizar la valoración médico-legal de los traumatismos cráneo-faciales y oftalmológicos.

MÉTODOS: Se presenta el caso de una víctima de 30 años que sufrió un traumatismo cráneo encefálico grave de tres años de evolución, quien concurrió con fracturas orbitarias y lesiones oculares severas que lo llevaron a la ceguera bilateral. Se realizó el examen oftalmológico actual del paciente; se utilizó la historia clínica del expediente judicial y las pericias accidentológicas y medico-legales.

CONCLUSIONES: La valoración médico-legal se efectúa cuando se produce la consolidación de las lesiones, mediante el cálculo de las capacidades restantes según el baremo actual, y demostrando la relación de causalidad entre los hechos y el accidente, resaltando la importancia médico legal y oftalmológica en las lesiones que se valoran en los ámbitos judiciales. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 35-37*

PALABRAS CLAVES: traumatismo de cráneo; amaurosis bilateral; peritación medico-legal; porcentaje de incapacidad.

Medical and Legal Considerations in Craniofacial Trauma

ABSTRACT

OBJECTIVE: To discuss the legal medical appraisal of the skull-facial and ocular trauma.

METHODS: A 30-year-old man was examined because of orbital fractures, severe ocular injuries and bilateral blindness, 3 years after a brain-skull traumatism. A complete ophthalmologic examination was performed and reviewed together with the medical chart mentioned within the judicial expedient, the accidentology and legal-medical skills.

CONCLUSIONS: The legal medical appraisal is performed after the consolidation of the wounds, using the calculation of the remaining capacities according to the current scale, and showing the relation of causality between the facts and the accident, standing out the legal medical and ophthalmologic importance in the wounds that are valued in the judicial environments. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 35-37*

KEY WORDS: skull traumatism; bilateral amaurosis; legal medical research; percentage of inability.

El estudio de los traumatismos, de diversas índoles, es uno de los puntos más importantes dentro del saber médico legal.¹ Las lesiones desde este enfoque no sólo son expresiones de un daño en el cuerpo o la salud sino que, a la agresión e injuria de un determinado agente, le corresponde un proceso reactivo y respuesta psicósomática que se manifestará como un daño en el cuerpo o la salud.

Toda lesión se constituye en el daño emergente de una ecuación entre tres elementos fundamentales: el lesionado, el agente causal y la acción en un tiempo determinado.²⁻⁴

Se comprende que a su vez, toda lesión es un proceso reactivo evolutivo que sufrirá una evolución a través del tiempo, pasando por distintos estadios de instalación, reacción, reparación

y consolidación. La evaluación de estos períodos es la que permitirá al perito determinar la antigüedad posible de la lesión al momento de realizar su peritación. El período de consolidación es aquel en que la lesión ha curado, y que puede hacerlo en dos formas: con reparación total de los tejidos lesionados (*Restitutio ad integrum*) o, con secuelas es decir, con alteraciones definitivas anatómicas y/o funcionales.

Las lesiones pueden ser enfocadas desde distintos puntos de vista, en este trabajo nos limitamos sólo a uno de ellos, el aspecto médico-legal que incluye la valoración de la incapacidad de las mismas.²⁻⁴ El propósito de este trabajo es reportar el caso de un paciente de 30 años con secuela de traumatismo cráneo-facial con amaurosis, y la valoración de las lesiones derivadas que fueron observadas en el ámbito médico-legal.⁵

Recibido: 14/03/2008
Aceptado: 30/03/2008
Correspondencia:
Dra. Alejandra Parrini
Servicio de Oftalmología,
Cuerpo Médico Forense,
Poder Judicial de la Nación
Lavalle 1768, Piso 5, "59",
CABA
draparrini@yahoo.com.ar



Fig. 1. Aspecto clínico del paciente en el momento de la valoración.

Reporte del Caso

Paciente de sexo masculino de 30 años de edad que sufrió, como conductor, un accidente automovilístico en el año 2000. El auto que conducía colisionó con una viga del ferrocarril que golpeó contra su cara frontalmente. Como consecuencia del mismo padeció de traumatismo cráneo facial severo, con pérdida de conocimiento. A su vez, presentó hundimiento del cráneo y múltiples fracturas de órbitas, paladar, base de cráneo y del macizo facial. Se le efectuó reconstrucción orbitaria y plástica del macizo facial. Un mes después del accidente desarrolló un cuadro de dacriocistitis aguda y disminución progresiva de la agudeza visual. En la evaluación oftalmológica presentó hemorragia vítrea bilateral, arreflexia pupilar y atrofia bilateral de papila, conduciendo a la ceguera bilateral, que aconteció al año y medio del traumatismo.

La apreciación de los peritos legistas oftalmólogos fue a los 5 años de acaecido el hecho, tiempo más que prudencial, para la evaluación de las secuelas del accidente. Desde el punto de vista médico-legal la valoración de las lesiones y secuelas, se deben realizar al año del evento, considerando en ese período su consolidación.

En este caso se utilizó, además del examen oftalmológico de la víctima, el Baremo Nacional con la tabla de incapacidades.⁶ La valoración médico-legal se realizó de la siguiente manera: calculando las lesiones oculares por la tabla del Dr. Sená,⁷ que otorga porcentaje por pérdida visual según agudeza y que, en el caso que nos ocupa, le correspondió el 70%. La valoración de las lesiones orbitarias y faciales, se realizó según la tabla de lesiones, utilizando la metodología de la suma de las capacidades restantes.⁸ El accidente le provocó a la víctima, en relación directa, una incapacidad parcial y permanente del 70% desde el punto de vista previsual pero, como el hecho ocurrió en ocasión de trabajo, le generó una incapacidad laborativa que ascendió al 100%.

Discusión

La determinación de los porcentajes de incapacidad de los lesionados es el punto final de todo el análisis detallado de las pericias y, su fundamento, estará atento a las constancias observadas que figuren en el expediente, y a la intervención de los profesionales actuantes en el momento

del hecho. Por ello, resulta de vital importancia la descripción en la historia clínica, siguiendo un orden estricto, de las características de la lesión comenzando por su ubicación topográfica, medidas de la misma en milímetros y descripción de todos aquellos caracteres de interés médico legal.

Resulta de buena práctica, siempre, consignar fecha y hora en que se realiza el examen. Es menester consignar asimismo, toda la evolución del cuadro, como intervenciones quirúrgicas, estudios solicitados, medicación indicada, interconsultas realizadas y /o derivaciones.⁹

Consideramos de importancia este proceder ya que, no en escasas oportunidades, se observa carencia de elementos y descripciones que hacen a la pericia, lo que además de dificultar el peritaje, involucra una pérdida de la oportunidad en la defensa, cuando dicha peritación está basada por ejemplo, en el proceder e intervención del médico oftalmólogo en los casos de praxis médica.

No debe olvidarse que la función del perito no es juzgar sino evidenciar lesiones, acreditar secuelas de ellas, y demostrar relación o no, de causalidad entre las mismas. Es resorte de los jueces y magistrados juzgar pero éstos necesitan, para expedirse, de la asistencia de los peritos oftalmólogos para determinar con solvencia al respecto. Son los oftalmólogos, después de haber agotado todos los medios -ya sean éstos exploratorios o de constancias presentes en los expedientes-, quienes aportamos el informe final que ayudará en el veredicto de los jueces. Todo ello sería imposible si como tales, no consignamos minuciosamente los datos en las historias clínicas, y sólo abocados a colaborar con las causas judiciales.

En síntesis, desde el punto de vista médico-legal en la valoración de los traumas cráneo-faciales con amaurosis, como en este caso, se debe demostrar:

1. La relación de causalidad directa, entre el accidente y las lesiones;
2. La valoración de las incapacidades según el Baremo Nacional, con el cálculo de las capacidades restantes;
3. La incapacidad laborativa y psicológica.

Si bien la incapacidad desde el punto de vista social, daño moral y lucro cesante, es de resorte exclusivamente jurídica, el perito puede, sin darle valores en porcentaje, referirlas en el informe médico-legal.

Por último, es de destacar que la intervención de los médicos especialistas en la confección de las historias clínicas y de los procedimientos efectuados en la víctima, en forma detallada, correcta, cronológica y completa, permite como en el presente trabajo, resaltar la importancia médico-legal en la peritación, en relación a la valoración de las lesiones y secuelas en los ámbitos judiciales.

Bibliografía

1. Riú Jorge Alberto, Tabella de Riú Guillermina. Lesiones-Aspectos Médico-Legales. Lema Editora SRL. 1994.
2. Gisbert Cabuig J.A., Medicina Legal y Toxicología. 4. a ED. Masson- Salvat. 1991.
3. Patitó José A., Tratado de Medicina Legal y Elementos de Patología Forense. Ed Quorum. 2003.
4. Gil Hernández Fernando, Tratado de Medicina del Trabajo. ED. Masson. 2005.
5. Lassisuk Andrés R., Oftalmología Médico-Legal Laboral y Previsional. ED. Quórum 2003.
6. Baremo Nacional, Decreto 478/98. Normas para la Evaluación, Calificación y Cuantificación del Grado de Invalidez de los trabajadores afiliados al Sistema Integrado de Jubilaciones y Pensiones. 3. a ED. Ediciones Del País. 2001.
7. Sená J.A., Oftalmología Médico legal. ED. Eudeba. 1981.
8. Tabla de Evaluación de Incapacidades Laborales, Decreto 656/96. Ediciones del País. 2006.
9. Altube-Battani-Galeano. Manual de Técnica Pericial para Médicos. ED. García Alonso. 2003.



Edificios Jeringa, Houston Medical Center.tif

Infarto Retinal Agudo y Neuropatía Óptica Isquémica Anterior Asociadas, Debido a Robo Hemodinámico a la Arteria Oftálmica

RAMIREZ DANIEL, NAHON ELBA

RESUMEN

OBJETIVO: Comunicar un caso isquemia ocular debido como consecuencia del robo hemodinámico a la arteria oftálmica en un paciente con angioma gigante del macizo nasofacial.

REPORTE DEL CASO: Varón de 33 años de edad con angioma gigante en macizo facial derecho que consultó por disminución de agudeza visual en el ojo derecho. El paciente había tenido varios tratamientos del angioma y ligadura bilateral de ambas carótidas externa. En el examen refirió pérdida de visión y fopsias de 3 días de evolución. Se observó amaurosis del ojo derecho, dilatación pupilar media en el OD con abolición del reflejo fotomotor en OD y consensual abolido en ambos ojos. El CVC y la angiografía fluoresceínica eran patológicos, observándose un flujo anormal de ambas carótidas con eco doppler. Se realizó un bypass entre carótida común y carótida interna. Veinticuatro horas después se constató disminución en la AV del OI por lo que se reevaluó el bypass, constatándose permeabilidad del mismo y robo hemodinámico de arteria oftálmica izquierda. Se realizó embolización del angioma por vía aferente.

CONCLUSIONES: Los hallazgos se interpretaron como un robo hemodinámico a la arteria oftálmica que redujo el flujo sanguíneo ocular produciendo un infarto retiniano agudo y una neuropatía óptica isquemia anterior, dos patologías que generalmente no se ven asociadas. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 38-40*

PALABRAS CLAVE: isquemia ocular, robo hemodinámica, arteria oftálmica, angioma facial

Acute retinal and optic nerve ischemia caused by “hemodynamic steal” of the ophthalmic artery

ABSTRACT

PURPOSE: To describe a case of acute retinal and optic nerve ischemia caused by “hemodynamic steal” of the ophthalmic artery in a patient after treatment and complications of a giant maxillary-facial hemangioma.

REPORT OF A CASE: A 33-year-old man with severe maxillary-facial hemangioma managed by multiple embolizations and ligation of both internal carotid arteries was examined because loss of vision in the right eye. After ocular examination, the patient underwent a shunt between the common carotid artery and the right external carotid artery. Twenty-four later the patient developed loss of vision in the left eye. A review of images showed a hemodynamic “steal” of the left ophthalmic artery that was treated with afferent embolization of the hemangioma.

CONCLUSIÓN: Loss of vision caused by hemodynamic steal of a maxillary-facial hemangioma is a rare complication of vascular surgery. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 38-40*

KEY WORDS: ophthalmic artery, retinal infarct, ischemic optic neuropathy, hemodynamic shift.

Las malformaciones vasculares maxilofaciales constituyen el 7% de todos los tumores benignos en niños.¹ En la actualidad existen múltiples tratamientos que incluyen observación, embolización, crioterapia, corticoides sistémicos e intralesionales, el uso de interferón 2 gamma 2, y más recientemente láser.¹⁻³ Estos tratamientos no están exentos de complicaciones. La embolización de tumores vasculares pueden provocar alteraciones secundarias por factores hemodi-

námicas referidos a la presencia de múltiples colaterales.⁴⁻⁶ Se presenta un caso isquemia ocular debido como consecuencia del robo hemodinámico a la arteria oftálmica en un paciente con angioma gigante del macizo nasofacial.

Reporte del Caso

Varón de 33 años de edad, sexo masculino, con antecedentes de alcoholismo, tabaquismo, uso ocasional de marihuana y cocaína; y presen-

Rebido: 18/04/2008
Aceptado: 23/04/2008
Correspondencia
Dr. Daniel Ramirez
Servicio de Oftalmología
Hospital Fernández
Cervini 3356
Ciudad de Buenos Aires
Email: drarduh@gmail.com

cia de un angioma gigante en macizo facial derecho (Fig. 1.A), que requirió embolizaciones a partir de los 11 años.

El paciente fue derivado del servicio de maxilo-facial por fotorisias y disminución en la agudeza visual (AV) en el ojo derecho (OD) de tres días de evolución. Un mes antes de la consulta se le había realizado la ligadura bilateral de ambas carótidas externas (Fig. 1.C) con resección parcial del angioma. En un reporte de exámen oftalmológico realizado 3 meses antes en otro sitio se informaba como AV de 9/10 en OD y 10/10 en OI. PIO "normal" en AO. Fondo de ojos normal en AO. Campo visual computado (CVC) con escotoma relativo superior, nasal inferior y temporal a la mancha ciega en OD y normal en OI.

Al examen oftalmológico la AV sin corrección era amaurosis en OD y 8/10 en OI. El paciente estaba en ortotropía en la posición primaria de la mirada y la motilidad ocular estaba conservada. A la biomicroscopía se observaba una midriasis intermedia en el OD con reflejo fotomotor abolido en ese ojo y conservado en OI; el reflejo consensual estaba abolido en AO. La PIO era de 16 mmHg en AO. La oftalmoscopia binocular indirecta reveló palidez retinal en polo posterior y compromiso peripapilar en OD. El ojo fondo de ojo izquierdo era normal OI (Fig. 1.B).

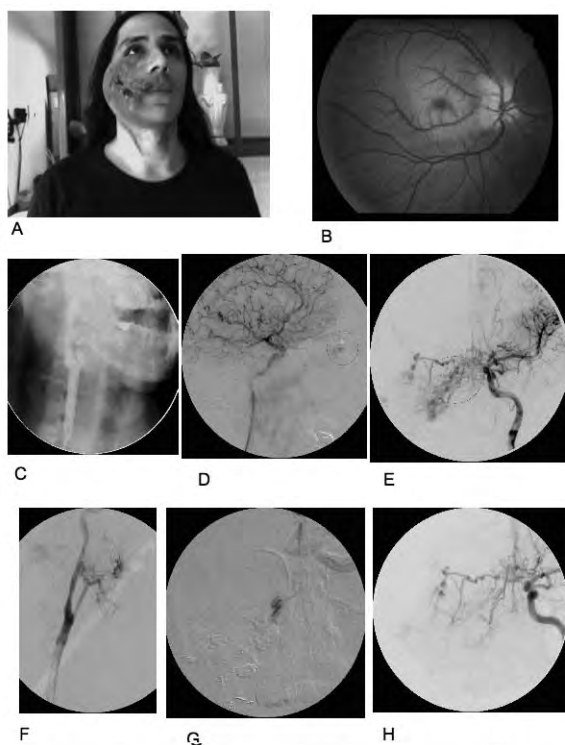


Fig. 1. A. Angioma gigante de macizo facial; B. isquemia ocular; C. ligadura de la arteria caótica externa derecha; D. flujo patológico (perfil); E. idem (frontal); F. puente protésico; G. embolización aferente del angioma; H. arteriografía post-embolización.

Se realizó eco doppler que informó flujo patológico de arterias oftálmicas (Fig. 1.D y 1.E) con alta probabilidad de progresión a amaurosis de OI. A partir de este hallazgo se realizó cirugía colocando un puente protésico de carótida común a carótida externa derecha (Fig. 1.F) para revascularizar la zona y evitar la lesión en el OI. Luego de 24 hs de realizada la cirugía de revascularización presentó disminución en la AV del OI por lo que se reevaluó el bypass, constatándose permeabilidad del mismo y robo hemodinámico de arteria oftálmica izquierda. Se realizó embolización aferente del angioma (Fig. 1.G y 1.H), con normobutilciana-crilato, e injerto de piel en cara.

El examen oftalmológico luego del procedimiento mostró AV en amaurosis en OD y 10/10 en OI. Test de Amsler normal en OI. CV por confrontación sin particularidades en OI. La PIO era de 17 mmHg en OD y de 16 mmHg. La oftalmoscopia binocular indirecta presentaba retina aplicada y papila pálida en OD y normal en OI. Se realizó un estudio de potencial visual evocado (PVE) donde no se registraron ondas reconocibles como la respuesta evocada cortical en OD. El CVC reveló pérdida absoluta de la sensibilidad en OD. La angiografía fluoresceínica demostró isquemia del nervio óptico con flujo sanguíneo normal.

Discusión

Las arterias de los órganos contenidos en la cavidad orbitaria proceden todas de la arteria oftálmica.⁷⁻⁹ Esta arteria nace de la arteria carótida interna por dentro de la apófisis clinoides anterior y da numerosas ramas colaterales que se anastomosan con el sistema de la arteria carótida externa. La principal anastomosis de estos sistemas se produce entre la arteria nasal (rama terminal de la arteria oftálmica) y la arteria angular (rama terminal de la arteria facial) en el ángulo interno del ojo.

Debido a que el angioma es un tumor muy vascularizado y a la ubicación del mismo, es que se estableció un flujo sanguíneo patológico desde el sistema de la arteria carótida interna al sistema de la arteria carótida externa, agudizado por la ligadura intraoperatoria de ambas carótidas externas.¹⁰

El fenómeno de robo hemodinámico a la arteria oftálmica redujo el flujo sanguíneo ocular produciendo un infarto retiniano agudo y una neuropatía óptica isquemia anterior dos patologías que no se asocian generalmente. Se puede considerar que el no haberse realizado el tratamiento quirúrgico, se hubiese podido convertir en un síndrome isquémico ocular.

Bibliografía

1. Zheng JW, Wang YA, Zhou GY, y col. Head and neck hemangiomas: how and when to treat. Shanghai Kou Qiang Yi Xue 2007;16:337-42.

2. Liu DG, Ma XC, Li BM, Zhang JG. Clinical study of preoperative angiography and embolization of hypervascular neoplasms in the oral and maxillofacial region. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:102-9.
3. Chen W, Qi J. Embolization of tumors and vascular lesions in the oral and maxillofacial regions. *Tongji Med Univ* 1998;18:262-4.
4. Mames RN, Snady-McCoy L, Guy J. Central retinal and posterior ciliary artery occlusion after particle embolization of the external carotid artery system. *Ophthalmology* 1991;98:527-31.
5. Boto de los Bueis A, Fernandez-Prieto A, Ruiz-Martin MM, y col. Oclusion carótida en mujer joven. Consecuencias oculares clínicas y hemodinámicas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78:227-30.
6. Sin M, Lombardi A, Challiol C, Mayorga Argañaraz E. Obstrucción de la arteria central de la retina postembolización de un presunto angiofibroma nasofaríngeo. *Oftalmol Clin Exp* 2007;1:22-4.
7. Glaser JS. *Neurooftalmología*. 2º edición. Ed. Masson-Salvat, Madrid España, 1993.
8. Rouviere H, Demas A. *Anatomía Humana. Descriptiva, topográfica y funcional*. Novena edición. Ed. Masson, Madrid España, 1994.
9. Spalton, D.J., Hitchings, R.A., Hunter, P.A., *Atlas de Oftalmología Clínica*. 2ª Edición. Ed. Mosby/Doyma, Madrid 1994.
10. Costa VP, Kuzniec S, Molnar LJ, Cerri GG, Puech-Leao P, Carvalho CA. Clinical findings and hemodynamic changes associated with severe occlusive carotid artery disease. *Ophthalmology* 1997;104:1994-2002.



Los Teros, Uruguay

Consenso de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo para el Manejo de la Degeneración Macular Asociada a la Edad Neovascular con Terapia Antiangiogénica

ALBERTO ZAMBRANO, OSCAR DONATO, ANDRÉS BASTIÉN, EMILIO DODDS, GUILLERMO IRIBARREN, PABLO LARREA, MARIO SARAVIA, EDUARDO ZABALO, IVONNE MISTELI, RICARDO DODDS, ENRIQUE S. MALBRAN, ALBERTO URRETS ZAVALÍA, JORGE BAR

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una afección que en su evolución natural lleva a una severa incapacidad en el paciente que la padece, con el consiguiente deterioro de su calidad de vida.¹

En los últimos años han surgido terapéuticas tendientes a controlar la afección, algunas de ellas frecuentemente provisorias. La Sociedad Argentina de Retina y Vítreo ha reunido a un grupo de expertos en el tema, quienes han desarrollado el siguiente consenso, con la intención de incrementar la percepción sobre la DMAE como un problema global de salud pública y presentar recomendaciones precisas para el diagnóstico y tratamiento de la DMAE.

Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)

Definición

La DMAE es una enfermedad inflamatoria y degenerativa de la retina que es la principal causa de pérdida de visión central en individuos mayores de 50 años en occidente.² El paciente no corre riesgo de ceguera absoluta pero sus actividades se verán severamente comprometidas (lectura, conducción de automóviles, reconocimiento de las caras de las personas).

Existen dos formas de DMAE: DMAE no neovascular (seca) que afecta al 80% - 90% de los pacientes y DMAE neovascular (húmeda) que afecta al 10% - 20% de los pacientes.³ Esta segunda forma es la responsable del 90% de los

casos de pérdida de visión central severa.² Esta forma clínica húmeda tiene hoy tratamientos nuevos y de gran utilidad. Nos ocuparemos más específicamente de ella en este informe.

Fisiopatología de la DMAE neovascular

En la DMAE neovascular existen estímulos para la formación de neovasos por debajo de la retina. Estos neovasos pierden líquido y sangre que pasan al espacio subretinal provocando la disminución y/o pérdida de la visión central.⁴

La unión del VEGF-A a los mencionados receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y a la neovascularización. También es un poderoso estímulo a la exudación vascular, todo lo cual contribuye a la progresión de la DMAE.⁹ El bloqueo de la acción de los VEGF es la base de la terapéutica antiangiogénica.⁵

Factores de Riesgo para la DMAE

El factor principal de riesgo es, sin duda, la edad del paciente. En efecto la prevalencia es de 0,17% entre los 55 años y los 64 años y 5,8% en mayores de 85 años.

A la edad le siguen en orden de importancia la herencia y el tabaquismo.

Sintomatología de la DMAE

Previo a la pérdida definitiva de la visión central, existen signos que deben alertar sobre el comienzo y la progresión de la enfermedad: deformación de las imágenes (Metamorfopsias), disminución de la agudeza visual y manchas en el centro de la visión (Escotomas).

Recibido: 7/04/2008
Aceptado: 23/04/2008
Correspondencia:
Dr. Alberto Zambrano
Fundación Zambrano
Callao 1046 1A
Ciudad de Buenos Aires
Email info@saryv.org.ar

Diagnóstico de la DMAE

El diagnóstico y clasificación de la DMAE se basa en cuatro exámenes:

a. Examen de Agudeza Visual

La agudeza visual normal es de 10/10 o 20/20, según la escala que se utilice. En la DMAE puede observarse una disminución de la agudeza visual en un ojo o en ambos ojos. Al certificar una disminución de la agudeza visual debe realizarse un fondo de ojo.

b. Fondo de ojo

El médico oftalmólogo al examinar oftalmoscópicamente el área macular, constatará una alteración de la arquitectura retinal, ya sea con aspecto atrófico (o seco) ya sea con evidencias o sospechas de edema (forma húmeda) y desprendimiento del epitelio pigmentario y/o del neuroepitelio. Se recurrirá luego a un examen contrastado de la circulación retinal, la angiografía fluoresceínica y, de ser posible, se completará la evaluación con la tomografía de coherencia óptica.

c. Angiografía Fluoresceínica (RFG)

La angiografía fluoresceínica permite la visualización de las lesiones con lo que se puede determinar el tipo, el tamaño y la localización de las mismas, para planificar la estrategia de tratamiento para cada caso en particular. Por otra parte, con este estudio se puede distinguir entre DMAE neovascular y no neovascular en los casos dudosos.

d. Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Es un procedimiento que permite realizar cortes ópticos del área macular, con lo que es posible evaluar la modificación estructural producida por la enfermedad, clasificar a la maculopatía exudativa en sus diferentes formas y evaluar los resultados de la terapéutica instituida. Si bien no es indispensable para decidir un tratamiento, es claramente recomendable su uso, cuando sea accesible, por la precisión que aporta al seguimiento de la afección.

Hecho el diagnóstico de la DMAE neovascular activa edematosa, la misma deber ser tratada a la brevedad, intentando evitar llegar a la forma cicatrizal.

Impacto de la DMAE

El 90% de los pacientes con DMAE neovascular sin tratamiento tendrán una pérdida severa de la agudeza visual en un año, llegando a valores de 1/10 a 1/20 o menores.⁵ La mitad de los pacientes con DMAE neovascular en un ojo la padecerá en el otro ojo en un término de 3 a 5 años.⁶ Los pacientes con DMAE sin tratamiento necesitan de ayudas ópticas costosas para sus actividades diarias y de asistencia personal.

La DMAE y la pérdida de la visión asociada tienen consecuencias devastadoras sobre la capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria. La incapacidad resul-

tante, o la dependencia de los demás para realizar dichas actividades esenciales, sufren una mayor frecuencia de caídas y fracturas; reduce significativamente la calidad de vida y los pacientes tienen una alta incidencia de depresión severa.⁸

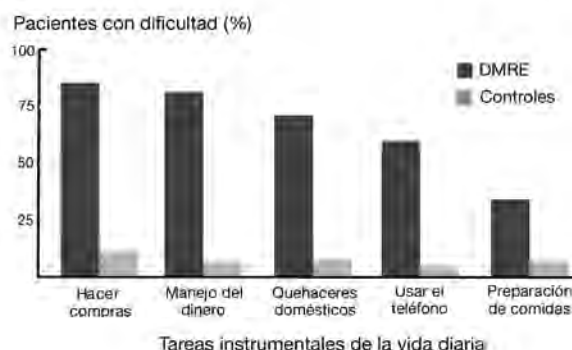


Fig. 1. Calidad de vida comparada entre pacientes con DMAE y controles

Los pacientes mencionan que la DMAE es posiblemente tan debilitante como otras enfermedades crónicas incapacitantes. Las valoraciones de la calidad de vida por parte de los pacientes con DMAE húmeda son mucho peores que para muchas enfermedades terminales, lo cual demuestra el impacto devastador, aunque subvalorado, de la enfermedad.¹

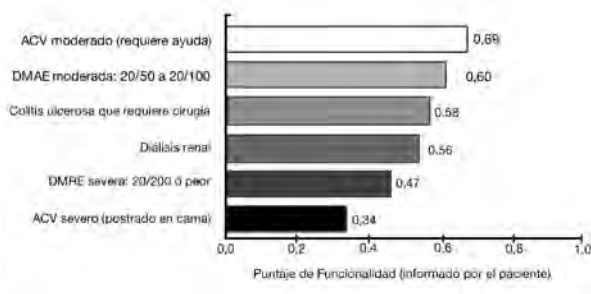


Fig. 2. Calidad de vida en distintas enfermedades deshabilitantes.

Consenso de Prevención y Tratamiento de la DMAE Neovascular.

La DMAE neovascular puede controlarse y/o mejorarse con tratamiento farmacológico hecho a tiempo. La intervención temprana es indispensable, y puede ayudar a mejorar el control de la DMAE neovascular y reducir las complicaciones.⁵ Las pautas en el tratamiento de la DMAE neovascular deben estar disponibles, adaptadas y adoptadas para el uso de los equipos profesionales.

La meta del tratamiento de la DMAE neovascular de mantener y/o mejorar la agudeza visual se puede alcanzar en la mayoría de los pacientes con una correcta estrategia

farmacológica mediante la intervención en conjunto del paciente y el médico. Una clara comunicación médico-paciente es clave para alcanzar el cumplimiento del tratamiento. El desarrollo de una buena relación paciente-médico se basa en:

- Educación continua
- Proveer adecuada información sobre la DMAE
- Proveer entrenamiento para el autocontrol de la enfermedad.

De no cumplirse estos objetivos, se corre el riesgo de no poder efectuarse el tratamiento adecuado.

Entre los factores de no adherencia al tratamiento destacamos:

a. Factores farmacológicos:

- Dificultad para cumplir con los regímenes de tratamiento indicado
- Costo

b. Factores no farmacológicos

- Mala interpretación de la información.
- Miedo sobre los eventuales efectos adversos.
- Subestimación de la severidad de la afección.
- Expectativas irreales respecto a los beneficios del tratamiento.
- Factores culturales.

Los objetivos de tratamiento a largo plazo son:

- Lograr identificar a la mayoría de los pacientes con DMAE neovascular.
- Evitar que los pacientes pierdan agudeza visual.
- Mantener y/o mejorar la calidad de vida de los pacientes con DMAE.
- Favorecer el tratamiento a los pacientes.
- Prevenir la discapacidad y/o la ceguera legal en los pacientes con DMAE neovascular.

Monitoreo de la DMAE neovascular

Dependiendo del nivel de la agudeza visual se asignan al paciente una de cinco etapas o niveles de agudeza visual:

Etapas de DMAE

Etapa 1- AV 20/20 a 20/40

Pacientes con una pérdida leve de la agudeza visual. Evaluar el trabajo y/u oficio del paciente para determinar su incapacidad real.

Etapa 2- AV 20/50 a 20/100

Los pacientes experimentan problemas en sus actividades diarias, presentan dificultad para leer materiales impresos, necesitan lentes de lectura con más aumento o lupas y no pueden renovar su licencia de conducir.

Etapa 3- AV 20/150 a 20/200

Los pacientes presentan dificultad para leer materiales impresos grandes, incluso con lupa, dependencia parcial de aparatos ópticos y electrónicos recetados para baja visión y necesidad de lentes telescópicas.

Etapa 4- AV 20/300 a 20/400

Los pacientes presentan dificultad extrema para reconocer características faciales, dependencia total de aparatos ópticos y electrónicos recetados para baja visión, leen más lento que lo normal, y compromiso severo de su autonomía.

Etapa 5- Menor AV que 20/400

La lectura con ayudas ópticas es extremadamente laboriosa y presentan severos problemas de orientación y movilidad.

El tratamiento se ajusta en un ciclo continuo conducido por los cambios en la agudeza visual. El ciclo involucra tratamiento y monitoreo permanente de la agudeza visual.²

Terapia antiangiogénica

Los antiangiogénicos que han demostrado su efectividad en el tratamiento de la DMAE, son fragmentos de anticuerpos monoclonales recombinantes humanizados que neutralizan todas las formas del VEGF-A, impidiendo su unión a los receptores VEGF-1 y VEGF-2.⁹

Tratamiento-Dosificación:

De acuerdo a los conocimientos actuales de la enfermedad, el tratamiento se inicia con una dosis de carga de tres inyecciones, habitualmente a razón de una por mes, durante tres meses consecutivos. Sigue a esta dosis inicial una fase de mantenimiento, en la cual se controla mensualmente la agudeza visual del paciente. Si éste experimenta una pérdida de agudeza visual superior a cinco letras ETDRS (equivalente aproximado a una línea de la cartilla de Snellen), se le administrará una nueva dosis del antiangiogénico. El intervalo entre dos dosis no debe ser nunca inferior a un mes.¹⁰ En función de la evolución del paciente se deberá reinyectar cada 2 meses o se podrá espaciar la reinyección entre 3 y 6 meses. Es probable que algunos pacientes no necesiten reinyectarse durante un tiempo mas prolongado.

Este esquema de tratamiento y otros similares han demostrado una eficacia sostenida a lo largo de dos años en los correspondientes estudios clínicos (Estudio MARINA, Estudio ANCHOR, Estudio PIER y Estudio PRONTA).^{5,11-14}

Este protocolo sugerido, habitualmente se deberá adoptar a las circunstancias y evolución de cada paciente en parti-

cular y será revisado en función de la aparición de nuevas evidencias.

Teniendo en cuenta que la DMAE es una patología evolutiva, progresiva y bilateral, y que en un corto período el paciente pierde su independencia llegando a convertirse en un discapacitado visual, se recomienda el tratamiento de los pacientes que presenten una disminución de la agudeza visual y certificación del diagnóstico con RFG y/o OCT.¹⁵

Conclusión

La DMAE es una enfermedad que evoluciona en corto plazo y de no ser tratada transforma al paciente en un discapacitado visual severo, con el consiguiente impacto en su calidad de vida.⁸ La DMAE neovascular puede controlarse en la mayoría de los pacientes con un diagnóstico temprano y un tratamiento accesible. Actualmente, el tratamiento apropiado permite la estabilización y/o mejoría de la visión en la mayoría de los pacientes.²⁻⁵

Bibliografía

1. Brown MM, Brown GC, Sharma S et al. Age-related macular degeneration: economic burden and value-based medicine analysis. *Can J Ophthalmol* 2005;40:277-87
2. Schmidt-Erfurth UM, Prunte CI. Management of neovascular age-related macular degeneration. *Progress in Retinal Eye Research* 2007;26:437-51
3. Hyman L. Epidemiology of AMD. In: Hampton GR, Nelsen PT, editors. *Age-related macular degeneration: principles and practice*. New York: Raven Press, 1992.
4. Kaiser PK. Verteporfin photodynamic therapy and anti-angiogenic drugs: potential for combination therapy in exudative age-related macular degeneration. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:477-87
7. Rosenfeld DP, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Marina Study Group. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31
8. Pieramici DJ, Bressler sb. Age-related Macular Degeneration and Risk Factors for the development of choroidal neovascularization in the fellow eye. *Curr Opin Ophthalmol* 1998;9:38-46
9. Meads C, Salas C, Roberts T, et al. Clinical effectiveness and cost-utility of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2003;7:1-89
10. Williams RA, Brody DL, Thomas RG, et al. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:514-20
11. Ferrara N, Damico L, Shams M, et al. Development of Ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment as a therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859-70
12. Lucentis. Ranibizumab Injection. Highlights of Prescribing Information. Genentech, 2007. <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/lucentis-prescribing.pdf> (acceso 22-04-2008).
13. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular age-related macular degeneration. Anchor Study Group. *Engl J Med* 2006; 355:1432-44
14. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J ophthalmol* 2008;145:239-48
15. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83



Glaciar Upsala - Suecia

Lista de Cotejo para la Confección de Manuscritos

En el curso del primer año de la publicación *Oftalmología Clínica y Experimental* hemos observado un cierto grado de dificultad en la organización de los manuscritos enviados para su posible publicación en la revista. Para facilitar el armado del manuscrito durante la escritura del mismo hemos creído convenientes incluir periódicamente una serie de comunicaciones acerca de los elementos básicos que debe incluir cada uno de los manuscritos en sus distintos formatos para facilitar la organización de los mismos por parte de los autores. Esto no tiene como objeto mencionar nuevamente lo que ya está escrito en las instrucciones para los autores que figura al final de cada número de la revista, y dentro de las cuales se mencionan en forma concreta las normas que deben seguir los autores para la confección de los trabajos enviados para su publicación, y que recomendamos, en forma insistente, leer cuidadosamente y modificar en forma acorde el manuscrito final antes de enviar el trabajo a la editorial.

A continuación se mencionan las distintas etapas que atraviesa el manuscrito antes de ser publicado.

1. Recepción y asignación de un número para uso interno y seguimiento por parte de los autores.

2. Control inicial de que todos los elementos del manuscrito (carta formal de solicitud de la publicación y breve síntesis acerca de la originalidad o importancia, incluyendo en que consistió el trabajo de cada uno de los autores y firmado por cada uno de los autores, texto del manuscrito en archivo aparte, figuras en archivos individuales para cada una, autorizaciones para publicar fotografías y otros elementos obtenidos de otras fuentes).

- En esta etapa el trabajo puede ser devuelto a los autores para completar el material enviado o adaptarlo al formato establecido en las instrucciones para los autores.

3. Control de la adecuación del manuscrito y las figuras al formato establecido en las instrucciones para los autores.

- En esta etapa el trabajo puede ser devuelto a los autores para adaptar el material enviado al formato establecido en las instrucciones para los autores.

4. Envío a dos o más revisores especialistas en el tema desarrollado en el manuscrito (tiempo asignado 15 días).

5. Revisión por el comité editorial de las observaciones y sugerencias dadas por los revisores; y dictaminar acerca de publicar, devolver para modificar o rechazar el manuscrito.

- En esta etapa el trabajo puede ser devuelto a los autores junto con una síntesis de los resultados de la evaluación por los revisores para modificar el manuscrito, y una vez realizadas las correcciones reenviar a la editorial acompañado de una carta donde se mencionen cada una de las modificaciones hechas al texto, tablas, figuras, etc, del manuscrito original.

- Todo trabajo que ingresa corregido, es controlado nuevamente en las etapas 1, 2, 3 y 5.

6. Envío del manuscrito al sector de correcciones idiomáticas, control de autenticidad de la bibliografía mencionada en el manuscrito.

7. Envío a la sección de diseño gráfico para el armado de la versión impresa.

8. Envío del manuscrito en formato PDF (Adobe™) al autor responsable para su control y devolución a la editorial.

9. Publicación

La revista publica los siguientes tipo de manuscritos:

- Trabajos de investigación clínica y quirúrgica
- Ø Series de casos
- Ø Estudios analíticos de observación
- Ø Ensayos de investigación clínica y quirúrgica
- Trabajos de investigación básica
- Comunicaciones breves y Reportes de casos
- Revisiones

En este número comenzaremos con el manuscrito más básico que consiste en un reporte del caso.

Lista de cotejo para manuscritos de reporte de casos

Encabezamientos	Subtítulos	Descripción	Hecho Si / No	Nº Pág.
Título	Título breve*	En castellano En inglés		
Autores		Nombre inicial apellido de todos Institución Autor responsable Email		
Resumen (estructurado)	Objetivo Reporte del caso Conclusión Palabras clave†	Breve propósito Resumen de lo mas importante de la historia Cuál es la enseñanza		
Abstract (estructurado)	Purpose Case Report Conclusions Key words‡	Idem No traducir literalmente del español.		
Introducción		Concepto de la enfermedad No hacer interpretaciones del caso‡ Propósito de la presentación		
Reporte del caso		Escribir con oraciones. Género, edad, motivo de consulta, resultados de los exámenes, etc. No escribir listados. Usar escalas apropiadas‡ No usar abreviaturas No escribir datos de normalidad		
Discusión		Realizar una interpretación específica del caso Comentar en base a otras publicaciones Mencionar una utilidad general		
Bibliografía		En números sucesivos y mencionadas dentro del texto en superíndice después del punto o coma En formato de revista*		
Tablas	Título Contenido	Se deben poder leer independientemente del texto Explicar al pie de la tabla todas las abreviaturas		
Figuras	Leyendas de las figuras*	Numeradas consecutivamente y con un texto explicativo de cada una. Escribir Fig. (Nº) al final del texto que ilustra*		

* Para más información ver instrucciones para los autores

† Unidades y escalas de medición ej.: 18 mmHg, AV 20/20, tyndall 4+

Paciente: individuo que esta enfermo

Caso: instancia particular de una enfermedad

Palabras clave: palabras, términos o frases que representan un concepto concreto de la materia que estamos tratando.

‡ Usar solo aquellas figuras que ilustran lo específico del caso.

Textos sobre redacción de trabajos que pueden ser consultados en la Biblioteca del Consejo Argentino de Oftalmología

- Day, Robert A. Cómo escribir y publicar trabajos científicos. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1992.
- Huth, Edward J. Cómo escribir y publicar trabajos en ciencias de la salud. Barcelona: Ediciones Científicas y técnicas, 1992.
- Arribalzaga, Eduardo B.; Jacovella, Patricio F. El artículo científico en cirugía: cómo escribirlo. Buenos Aires: López, 1992.
- Puerta López-Cozar, J. L.; Mauí Más, A. Manual para la redacción, traducción y publicación de textos médicos. Barcelona: Masson, 1995.

Instrucciones para los autores

La publicación *Oftalmología Clínica y Experimental* acepta trabajos originales de investigación clínica, procedimientos quirúrgicos e investigación básica; informes de series de casos, reportes de casos, comunicaciones breves, cartas de lectores, trabajos de revisiones sistemáticas y casos en formato de ateneo. Los trabajos originales pueden ser enviados en español o en inglés.

El Comité Editorial de la revista adhiere a los principios establecidos por el Internacional Committee of Medical Journal Editors, se ajusta a

los principios de la Declaración de Helsinki y a los principios de cuidado de animales para experimentación de la Association for Research in Vision and Ophthalmology.

Los manuscritos y las imágenes deben ser enviados por correo electrónico a la siguiente dirección:

secretaria@oftalmologos.org.ar.

Cada manuscrito debe ser acompañado por una carta indicando la originalidad del trabajo enviado, con la conformidad de todos los autores para que el trabajo sea publicado y puesto en el sitio web. En casos de más de 5 (cinco) autores para trabajos origina-

les y 3 (tres) autores para los demás tipos de trabajos se debe justificar por escrito la participación de los autores y que tarea realizó cada uno.

Los trabajos que incluyan sujetos experimentales deben mencionar haber leído y estar de acuerdo con los principios establecidos en las declaraciones para el uso de individuos y animales en proyectos experimentales.

Los trabajos con intervención en pacientes o con información epidemiológica de individuos deben tener una carta de aprobación por el Comité de Ética de la institución donde se realizó el trabajo.

Instrucciones generales

Todos los trabajos deben ser escritos con el programa Word (Microsoft Office) en páginas tipo carta 21,6 x 26,9 cm dejando 2,5 cm de espacio en los cuatro márgenes y utilizando el tipo de letra Times New Roman, tamaño de cuerpo 12, en formato "normal" (sin negrita ni cursiva) y con renglones a doble espacio. Cada página debe ser numerada consecutivamente desde la primera hasta la última con un título abreviado del trabajo y números correlativos automáticos. Aunque las extensiones de los trabajos originales tienen un límite variable en general no deben superar las 6.000 palabras.

El formato básico incluye:

a) Página inicial: título en español y en inglés, autores y filiación académica, dirección y email del autor responsable; palabras claves en español y en inglés. Se debe incluir toda institución o industria que haya financiado el trabajo en parte o en su totalidad.

b) Resumen en español que no ocupe más de una página o 250 palabras y deberá ser *estructurado*, es decir que tiene que incluir los subtítulos: Propósito/Objetivo, Métodos, Resultados, Conclusiones.

c) Abstract (inglés) de la misma extensión al resumen y *estructurado* también según estos ítem: *Purpose, Methods, Results* y *Conclusions*.

No se aceptarán traducciones automáticas con procesadores de texto.

d) Cuerpo del trabajo dividido en: **Introducción, Material y métodos*, Resultados y Discusión.**

Los trabajos de poblaciones y estudios comparativos deben seguir los lineamientos de los ensayos clínicos (ver Consort E-Checklist and E-Flowchart. Acceso: <http://www.consort-statement.org/> [última consulta: 19 de marzo de 2007]). Aquellos manuscritos con análisis estadísticos deben mencionar los procedimientos utilizados y en la carta de presentación aclarar quién realizó el análisis estadístico.

Las abreviaturas deben ser aquellas de uso frecuente y utilizando las siglas generalmente mencionadas en publicaciones de la especialidad. Se desaconseja la creación de nuevas abreviaturas de uso común. La primera vez que aparece la abreviatura debe estar precedida por la/s palabra/s originales. Las unidades de medida deben adecuarse al sistema internacional de unidades métricas (SI). Para las aclaraciones se debe utilizar el siguiente orden de signos: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡

e) Bibliografía de acuerdo con formato de las publicaciones médicas. Numeradas en forma consecutiva según orden de mención en el texto.

Ejemplos:

• Artículo en revista:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 347:284-7.

INSTRUCCIONES**• Libro:**

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2002.

• Texto electrónico en CD:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

• Sitios web en internet:

Cancer-Pain.org [sitio en internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [actualizado 2002 May 16; citado 2002 Jul 9]. Se obtiene de: <http://www.cancer-pain.org/>.

*Esta lista es solo una mención de las más comunes.

f) Tabla/s escritas en Word con espacios entre columnas realizados con el tabulador. Cada tabla debe tener un título breve. No copiar tablas de Excel o Power Point. Cada tabla debe ser numeradas en forma consecutiva según mención en el texto. Incluir las tablas al final del manuscrito no entre los párrafos del texto.

g) Leyendas de las ilustraciones (figuras y gráficos). Numeradas en forma consecutiva según mención en el texto.

Ilustraciones

Figuras. Deben ser en blanco y negro (escala de grises de alto contraste). La resolución de captura inicial de las imágenes no debe ser menor de 300 dpi y el tamaño mínimo es 10 cm de ancho. Deben ser enviadas en formato TIFF o JPEG sin comprimir. En caso de haber sido retocadas con Photoshop debe ser aclarado en qué consistió la modificación en la carta que acompaña al envío del manuscrito. Las figuras en color tienen un costo adicional a cargo del autor/es. Las figuras combinadas deben realizarse en Photoshop. Las letras o textos dentro de las figuras tienen que tener un tamaño tal que al reducir la imagen a 10 cm de ancho las letras no sean más chicas que 3 mm de alto. Usar letras de trazos llenos. **No usar figuras extraídas de presentaciones en Power Point.** Ninguna figura debe contener información del paciente ni poder reconocerse el paciente a través de la imagen excepto que éste dé su consentimiento por escrito para hacerlo. Todas las imágenes deben ser originales y no pueden ser obtenidas de ningún medio digital que no sea del

propio autor. En caso de imágenes cedidas por otro autor esto debe estar claramente mencionado entre paréntesis en la leyenda de la figura.

Gráficos.

Los gráficos deben ser realizados en programas destinados a ese fin y guardados en forma TIFF o JPEG con resolución inicial de 1200 dpi. No se deben enviar gráficos realizados con Excel o Power Point. Los gráficos serán impresos en blanco y negro aconsejándose el uso de tramas claramente definidas para distintas superficies.

Instrucciones particulares para los distintos formatos

Trabajos originales. Pueden ser de investigación clínica aplicada, técnicas quirúrgicas, procedimientos diagnósticos y de investigación oftalmológica experimental básica. Se seguirán los lineamientos mencionados previamente en términos generales.

Comunicaciones breves. Serán hallazgos diagnósticos, observaciones epidemiológicas, resultados terapéuticos o efectos adversos, maniobras quirúrgicas y otros eventos que por su importancia en el manejo diario de la práctica oftalmológica requieren de una comunicación rápida hacia los médicos oftalmólogos.

Series y casos. Se estructurarán en: Introducción, Informe de Caso, Comentarios. El resumen consistirá de una breve descripción no estructurada que incluya el porqué de la presentación, la información más destacada de lo observado y una conclusión. El texto tendrá una extensión máxima de 1000 palabras incluyendo no más de 5 a 7 referencias bibliográficas y hasta 4 fotografías representativas.

Cartas de lectores. Serán dirigidas al editor y su texto no podrá exceder las 500 palabras. Pueden tratar sobre dichos y publicaciones en la misma revista o comentarios sobre otras publicaciones o comunicaciones en eventos científicos médicos.

Revisiones sistemáticas. Deben actualizar un tema de interés renovado y debe realizarse basadas en una precisa revisión, lectura y análisis de la bibliografía. Debe incluir un índice de los subtemas desarrollados, las bases de datos bibliográficas utilizadas (tradicionales y no tradicionales) y una descripción de cómo se realizó la búsqueda y criterios de selección de las publicaciones.

Casos en formato de ateneo. Los manuscritos deben incluir: 1) página inicial (igual que en los

demás trabajos), 2) presentación del caso con la información necesaria para realizar un diagnóstico presuntivo, 3) discusión incluyendo diagnósticos diferenciales y procedimientos que pueden colaborar en la realización del diagnóstico, 4) resultados de los procedimientos diagnósticos, 5) diagnóstico, 6) seguimiento, 7) comentarios y 8) bibliografía. En lugar de resumen al final del manuscrito se realizará una síntesis sumaria del caso presentado.

Imágenes en oftalmología. Se recibirán una o dos figuras que ilustren en forma excepcionalmente clara una enfermedad, evolución o resolución quirúrgica. Las imágenes seguirán las normas requeridas para ilustraciones. El texto —excluyendo el título, autores y bibliografía— no deberá exceder las 250 palabras. Se podrán incluir no más de 3 referencias bibliográficas.

Información suplementaria:

International Committee of Medical Journal

Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Writing and editing for biomedical publication. Se obtiene de <http://www.icmje.org>. [actualizado febrero 2006, último acceso 19 de marzo de 2007].

Nota: El objetivo del Comité Editorial es alcanzar un nivel de excelencia en los trabajos aceptados para su publicación con el fin acceder a bases de datos de información médica internacionales. Tanto el Comité Editorial como las autoridades del Consejo Argentino de Oftalmología son concientes de las dificultades que tiene un oftalmólogo de atención primaria para la realización de trabajos, es por eso que a través de la secretaria de la revista se apoyará con los medios técnicos adecuados a aquellos autores que los soliciten.

Si necesita más información comuníquese con el teléfono (011) 4325-5553 o envíe un mail a: revistacientifica@oftalmologos.org.ar

Lista de cotejo

Antes de enviar el manuscrito sugerimos cotejar y marcar que cada uno de las siguientes pautas hayan verificado, incluir esta lista de cotejo en página aparte al final de la carta de solicitud de publicación)

- Manuscrito con el texto completo en archivo electrónico (Word de Microsoft Office, letra Times new roman, tamaño 12, espaciado doble, indentado el principio del párrafo, alineado sólo a la izquierda).
- Texto organizado con cada una de las siguientes secciones comenzando en página aparte (ctrl+enter): 1) página de título, 2) resumen, 3) abstract, 4) texto (introducción, métodos, resultados y discusión, 5) bibliografía, 6) tablas, 7) leyendas de figuras (incluyendo gráficos).
- Bibliografía citada en forma consecutiva de acuerdo con el orden de mención en el texto.
- Tablas cada una con título y numeradas en forma consecutiva de acuerdo al orden de mención en el texto.
- Figuras cada una con su leyenda en forma consecutiva de acuerdo al orden de mención en el texto.
- Título de no más de 120 caracteres y sin abreviaturas, en español y en inglés.
- Nombre y apellido completo de todos los autores y filiación académica de cada uno.
- Nombre completo, institución, dirección de correo, teléfono y email del autor a quien debe ser dirigida la correspondencia.
- Resúmenes en español y en inglés de no más de 250 palabras, estructurados de acuerdo con las instrucciones para los autores.
- Cada figura (fotos, dibujos, gráficos y diagramas) están en el formato y tamaño solicitado y se envían cada uno en archivos independientes.
- Cada archivo electrónico por separado y nombrado con el nombre del primer autor, título breve, texto/carta (de presentación)/fig#. Ejemplo: `raggio.mixomaconjuntiva.fig1.xxx` (extensión automática del archivo, ya sea .doc, .tiff, etc).



CAO | Consejo Argentino
de Oftalmología

Tte. Gral. Juan D. Perón 725, 6° piso
C1038AAO Buenos Aires, Argentina
teléfono 54 (11) 4325-5553
fax: 54 (11) 4325-0128.

OFTALMOLOGÍA Clínica y Experimental
www.oftalmologos.org.ar/oftalclin/index.html