

Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología • ISSN 1851-2658 • Volumen 5 • Número 3 • Junio 2012

OFTALMOLOGÍA

Clínica y Experimental

v 5.3

nuestra biblioteca

La más importante de su género en Latinoamérica

Página web interactiva

Consulta en sala con estantería abierta

Búsquedas bibliográficas especializadas

Envío de artículos científicos y bibliografía

Acceso a bases de datos y catálogos

Internet con wi-fi en sala

Asesoramiento profesional

Envío de alertas bibliográficas

Escaneo de material y fotocopias

Tte. Gral. Juan D. Perón 1479, PB
1037AAO Buenos Aires, Argentina
Teléfono 54 (11) 4374-5400 líneas rotativas



CAO

Consejo Argentino
de Oftalmología

5.3

Sumario

Publicación científica
del Consejo Argentino
de Oftalmología

EDITORIAL

- ¿Qué podemos esperar del "drug delivery" en oftalmología?** 73
LUIS IGNACIO TÁRTARA, DANIEL A. ALLEMANDI, JOSÉ LUNA PINTO Y SANTIAGO D. PALMA
What can we expect from drug delivery in ophthalmology?
Que se espera do "drug delivery" em oftalmologia?

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

- Edema macular uveítico no infeccioso: una perspectiva actual** 78
ARIEL SCHLAEN, MARIO SARAVIA, MARIANA INGOLOTTI, CRISTÓBAL COUTO
Non-infectious uveitic macular edema: a review
Edema macular uveítico não infeccioso: uma perspectiva atual

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Variaciones de la presión intraocular antes, durante y después de la posición sirsasana en practicantes de yoga** 89
MATÍAS SECO, BEATRIZ GASPARINI, JAVIER F. CASIRAGHI
Intraocular pressure changes before, during and after practicing sirsasana yoga position
Variações da pressão intraocular antes, durante e depois da posição sirsasana em praticantes de yoga

REPORTES DE CASOS

- Queratopatía por abuso de anestésicos** 95
LILIANA ABUIN; MARÍA CECILIA DEFEO; ELSA FERELIA; MIRIAM LETICIA HUARTE
Anaesthetic abuse keratopathy
Ceratopatia por abuso de anestésicos
- Tratamiento de queratitis micótica por *Fusarium* con crosslinking corneal** 102
GUSTAVO GALPERIN, MARTÍN BERRA, JULIA TAU, GABRIELA BOSCARO, JORGE ZARATE Y ALEJANDRO BERRA
*Treatment of fungal keratitis from *Fusarium* infection by corneal cross-linking*
*Tratamento de ceratite micótica por *Fusarium* com crosslinking corneano*

- INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES** IV
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS VIII
INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES XI

Volumen 5
Número 3
Junio de 2012

OFTALMOLOGÍA

Clínica y Experimental

La publicación *Oftalmología Clínica y Experimental* tiene una frecuencia trimestral (cuatro números por año). El objetivo es brindar acceso a material científico en español, en portugués 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 la sección de cartas de lectores abierta a todos los profesionales que deseen 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 con normas internacionales. La revista contará con un sistema de autoevaluación para contabilizar créditos de educación permanente. Los artículos podrán ser localizados e identificados 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).

Editor en jefe

Javier Casiraghi

Editores en jefe asociados

Alejandra Carrasco Ariel Schlaen

Editores por sociedades

SARYV
Mariano Irós

AIVO
Juan E. Gallo

ASAG
Jorge Federico Lynch

CAE
Fernando Prieto Díaz

SAPO
Carlos Mir

Consejo editorial

Alejandro Berra
Leonardo D'Alessandro
Rodrigo M. Torres

Van C. Lansingh
Pablo Larrea
David Pelayes

Julio Urrets Zavalía
Ricardo Wainsztein
Felisa Shokida

Emiliano Becerra
Ruth Rosenstein

Cristóbal Couto
Daniel Weil

Consejo asesor

Myriam Berman
Roque Maffrand
Alberto Naveyra

Pablo Chiaradía
Enrique S. Malbran
Javier Odoriz Polo

Alberto Ciancia
Arturo Maldonado Bas
Roberto Sampaolesi

Ricardo Dodds
Jaime Yankelevich

Hugo Dionisio Nano
Alejo Vercesi

Equipo editorial

Raúl Escandar

Jorge Martins

Myriam Tencha

Inés Ramírez Bosco

Domicilio editorial: Las instrucciones para los autores se encuentran al final de la publicación. Correspondencia al editor, secretaria@oftalmologos.org.ar. Consejo Argentino de Oftalmología, Tte. Gral. J. D. Perón 1479, PB, 1037AAO, Buenos Aires, Argentina - Teléfono: (54-11) 4374-5400 líneas rotativas

Consejo Argentino de Oftalmología • Comité ejecutivo 2012-2013



Presidente:
Dr. Ernesto Ferrer
Vicepresidente:
Dr. Pablo Daponte
Secretario:
Dr. Gustavo Bodino

Secretario adjunto:
Dr. Fernando Guiñazú Lemos
Tesorero:
Javier Casiraghi
Protesorero:
Dr. Carlos A. Rodríguez

Director ejecutivo:
Dr. Roberto Ebner
**Director de Docencia
e Investigación:**
Dr. Julio Manzitti

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.

¿Qué podemos esperar del “drug delivery” en oftalmología?

Luis Ignacio Tártara^a, Daniel A. Allemandi^a, José Luna Pinto^b y Santiago D. Palma^a

^aDepartamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

^bFundación VER, Clínica Romagosa, Córdoba.

Resumen

La farmacoterapia oftalmológica constituye un interesante desafío para la farmacotecnia moderna. El objetivo central es, en general, lograr sistemas portadores que superen las barreras protectoras de este órgano sin causar daños tisulares graves ni permanentes.

Se ha demostrado la capacidad intrínseca de las nanopartículas de adherirse a la superficie ocular e interactuar con el epitelio y, por lo tanto, se multiplicaron los esfuerzos para utilizar herramientas nanotecnológicas para la mejora de la farmacoterapia oftalmológica.

Más allá de las aplicaciones relativamente simples como la vehiculización de fármacos solubles que por su naturaleza no permean la córnea u otras estructuras, la atención se ha centrado en desafíos más importantes y de mayor impacto, como lo es la administración de fármacos para patologías del segmento posterior.

En la última década, los esfuerzos se han centrado en optimizar sistemas de liberación de fármacos que sean alternativas a las inyecciones intravítreas o perioculares.

El objetivo del presente artículo es discutir sobre los alcances y potencialidades de los sistemas “drug delivery” en oftalmología.

Palabras clave: farmacología ocular

What can we expect from drug delivery in ophthalmology?

Abstract

Ophthalmic pharmacotherapy is an interesting challenge for modern pharmocotechnics. In general terms, the core goal is to develop carrier systems that are capable of overcoming the protective barriers of this organ with neither serious nor permanent tissue damage.

Ever since the intrinsic ability of nanoparticles to adhere to the ocular surface and to interact with the epithelium was established, efforts to use nanotechnologic tools for the enhancement of ophthalmic pharmacotherapy have grown substantially.

Beyond relatively simple applications, such as vehiculization of soluble drugs that, due to their nature, do not permeate the cornea or other structures, attention has been focused on more important challenges of greater impact, such as administration of drugs for posterior segment disorders.

In the past decade, efforts have been devoted to the optimization of drug release systems as alternatives to intravitreal or periocular injections.

The goal of this article is to discuss the extent and potentials of drug delivery systems in ophthalmology.

Keywords: ocular pharmacology.

Que se espera do “drug delivery” em oftalmologia?

Resumo

A terapêutica farmacológica em oftalmologia estabelece um desafio interessante para a farmacotécnica moderna. O objetivo principal é, em geral, conseguir sistemas de transporte que ultrapassem as barreiras de proteção do órgão sem causar lesão tissular grave nem permanente.

Foi demonstrada a capacidade intrínseca das nanopartículas para se aderirem à superfície ocular e interagirem com o epitélio. Como conseqüência, multiplicaram-se os esforços para a utilização de ferramentas nanotecnológicas para a melhora da terapêutica farmacológica em oftalmologia.

Além das aplicações relativamente simples, como a veiculação de fármacos solúveis, que por sua natureza não permeiam a córnea nem outras estruturas, a atenção tem se centrado em desafios mais importantes e de maior impacto, como a administração de fármacos para patologias do segmento posterior.

Na última década os esforços têm se centrado em aprimorar sistemas de liberação de fármacos como alternativa às injeções intravítreas ou perioculares.

O objetivo deste artigo é discutir os alcances e potencialidades dos sistemas “drug delivery” em oftalmologia.

Palavras chave: farmacologia ocular.

Autor responsable: Dr. Luis Ignacio Tartara
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba
Haya de la Torre esquina Medina Allende
5000 Córdoba (Argentina)
i.tartara@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658) 2012; 5(3): 73-77.

La farmacoterapia oftalmológica constituye un interesante desafío para la farmacotecnica moderna. Los medicamentos se aplican en la superficie del ojo con dos propósitos: a) para el tratamiento —en el exterior del órgano— de afecciones tales como conjuntivitis, blefaritis, queratoconjuntivitis sicca, etc. y b) para el tratamiento intraocular de patologías como glaucoma, uveítis, endoftalmitis, neovascularizaciones (retinal o coroidea), etc; donde es necesaria la permeabilidad de los principios activos a través de la córnea u otras membranas¹.

La anatomía, la fisiología y la bioquímica del ojo lo convierten en un órgano poco accesible para compuestos extraños; por consiguiente, el objetivo central es, en general, lograr sistemas portadores que superen las barreras protectoras de este órgano sin causar daños tisulares graves ni permanentes.

En 1985, Wood y colaboradores demostraron por primera vez la capacidad intrínseca de las nanopartículas de adherirse a la superficie ocular e interactuar con el epitélio² y, por lo tanto, se multiplicaron los esfuerzos para utilizar herramientas nanotecnológicas para la mejora de la farmacoterapia oftalmológica.

Más allá de las aplicaciones relativamente simples como la vehiculización de fármacos solubles que, por su naturaleza, no permeabilizan la córnea u otras estructuras, la atención se ha centrado en desafíos más importantes y de mayor impacto, como lo es la admi-

nistración de fármacos para patologías del segmento posterior.

En la última década, los esfuerzos se han centrado en optimizar sistemas de liberación de fármacos que sean una alternativa a las inyecciones intravítreas o perioculares. Dentro de estas plataformas se pueden incluir implantes y dispositivos esclerales, dispositivos de electroforesis³ y sistemas nanoparticulados. Sin embargo, la capacidad de lograr una liberación de fármacos a largo plazo en la retina y los tejidos cercanos con el objetivo de reducir el número de inyecciones intraoculares parece inviable hasta el momento. Varios tipos de sistemas nanoparticulados se diseñaron para la vehiculización de moléculas activas, incluyendo material genético, y son en la actualidad objeto de estudios preclínicos⁴⁻⁹.

Si los niveles terapéuticos de un fármaco en el interior del ojo se pudieran mantener durante períodos de tiempo más prolongados, comparativamente a una inyección intravítrea de dosis única, se podría mejorar significativamente la calidad de vida de muchos pacientes. Como se ha mencionado anteriormente, uno de los mayores problemas encontrados en la administración tópica es la pérdida rápida y extensiva de la formulación del área precorneal, en virtud del drenaje y del recambio lagrimal¹⁰. Por otra parte, la córnea es una barrera altamente eficiente y esto disminuye notablemente la penetración del principio activo por esta vía.

Los fármacos administrados sistémicamente (vía oral o parenteral) presentan también pobre acceso al humor acuoso y al vítreo debido a la barrera hematoacuosa de los procesos ciliares y las barreras hematorretinales interna y externa, evitando que el fármaco llegue al espacio extravascular de la retina y al vítreo.

Por otra parte, las inyecciones subconjuntivales y retrobulbares no producen adecuados niveles de fármaco, ya que su absorción suele ser errática, dirigiéndose principalmente a la circulación sistémica.

En relación con la administración intracameral o intravítrea, es un procedimiento agresivo e invasivo que puede producir serias complicaciones intraoculares.

Cabe aclarar que durante procesos inflamatorios o lesiones en las membranas oculares (úlceras) las barreras pueden estar alteradas, por lo tanto la penetración de ciertos fármacos puede estar aumentada.

Luego de algunas décadas dedicadas al desarrollo de nuevos sistemas de administración de fármacos a nivel ocular, podría decirse que las metas se han visto reducidas a: 1) aumentar la concentración del fármaco en el interior del órgano, 2) lograr liberación sitio-específica evitando por ejemplo el uso de inyecciones, 3) obtener sistemas de liberación sostenida. Por otra parte, se intenta que las alternativas sean en la medida de lo posible simples gotas oftálmicas (de administración sencilla) que no causen visión borrosa y/o irritación.

Algunos de los desarrollos más promisorios se describen a continuación:

Liposomas: desde los años 60 se evalúa el uso de liposomas y otros sistemas vesiculares en formulaciones farmacéuticas. La aplicación oftálmica no es una excepción a este fenómeno.

Los resultados obtenidos muestran que el uso de liposomas es favorable para fármacos lipofílicos pero no tanto para los hidrofílicos. Las propiedades fisicoquímicas de las drogas encapsuladas tienen impacto en la subsecuente penetración en los tejidos oculares. Cuando la droga es hidrofílica, la efectividad del liposoma se ve limitada por el rápido "escape" del fármaco desde el interior del liposoma hacia el entorno acuoso.

Nanopartículas: desde los años 70 se pueden observar estudios evaluando el uso de partículas poliméricas de tamaño coloidal para la administración oftálmica de fármacos. Uno de los primeros sistemas estudiados consistió en una partícula de látex de celulosa acetato ftalato cargada de pilocarpina. Estas nanopartículas (de un tamaño promedio de 300 nm) fueron suspendidas en una solución acuosa (pH 4.5). Posterior a su administración en el saco conjuntival,

el sistema coagula por el cambio de pH (7,4) y la pilocarpina es liberada lentamente. Actualmente se trabaja intensamente en sistemas nanoparticulados biodegradables tales como nanoesferas, nanocápsulas o nanopartículas sólidas lipídicas.

Insertos: los insertos sólidos se introdujeron en el mercado farmacéutico casi 60 años atrás cuando se aprobó el uso en Inglaterra de un sistema a base de gelatina conteniendo atropina. Años después se comenzó a valorar la potencialidad de los insertos y consecuentemente se desarrollaron numerosos sistemas con polímeros de naturaleza variable, fármacos de distinto tipo y mecanismos de liberación diversos.

Si bien las ventajas de los insertos oculares son indiscutidas, los mismos poseen un bajo nivel de aceptación por parte de los pacientes, especialmente en el caso de los ancianos, ya que estos comentan dificultades en la autoaplicación del producto, sensación de cuerpo extraño en el ojo e imposibilidad de detectar cuando el inserto se desprende del ojo por accidente.

Como ejemplo se pueden citar dos insertos exitosos en el mercado farmacéutico: Ocusert® y Lacrisert®.

Geles de formación *in situ*: uno de los mayores avances en administración oftálmica de fármacos es sin duda la posibilidad de obtener geles que pueden administrarse como simples gotas oftálmicas (*droppable gels*). Para esto se hizo necesario el desarrollo de geles de formación *in situ*. Estos sistemas son líquidos antes de la instilación y posteriormente, cuando se administran, sufren una transformación en el film precorneal que los convierte en geles viscoelásticos. Para lograr este fenómeno se utilizan polímeros que forman geles cuando se ponen en contacto con el pH, la temperatura y la fuerza iónica de la lágrima.

Emulsiones aceite en agua: las emulsiones se han utilizado extensamente en ciencias farmacéuticas para uso oral, parenteral y dermatológico. Sin embargo, en formulaciones oftálmicas recién en la década de los 80 se comenzó a utilizar esta estrategia para desarrollar nuevas formulaciones. Entre los principales inconvenientes encontrados en el diseño de sistemas dispersos para administración ocular se puede citar: a) relativa dificultad para lograr emulsiones con condiciones aceptables de esterilidad y de tamaño de gota dispersa, b) dificultad de obtener sistemas con estabilidad a largo plazo y c) dificultad de obtener emulsiones con un alto nivel de confort para el paciente.

La mayor parte de las emulsiones desarrolladas para la vía ocular emulan aquellas que se diseñaron para la vía parenteral y por lo tanto usan fosfolípidos y tensioactivos no iónicos (*pluronics*) como emulsificantes.

Muchos estudios demuestran que las emulsiones pueden ser efectivas para mejorar aspectos relacionados con la administración ocular de fármacos, siendo útiles estos sistemas en el diseño de preparaciones de liberación sostenida.

Un ejemplo de esto es la formulación de pilocarpina en forma de emulsión, donde se observa la reducción de la presión intraocular durante un período de 29 horas en contraste con una formulación genérica que tiene efecto solo por cinco horas.

Las emulsiones aceite en agua (ac/ag) son particularmente útiles en la vehiculización de fármacos insolubles en agua. Previo al uso de emulsiones para estos casos se disponía de suspensiones o ungüentos los cuales eran poco aceptados por los pacientes debido a la visión borrosa y a la incomodidad al parpadear que producen.

En las emulsiones ac/ag, los fármacos insolubles se ubican en la fase oleosa y se mantienen en estado de solución. Por otra parte, teniendo en cuenta que la fase externa es acuosa, se evita la visión borrosa.

Los avances realizados en el área de los procesos asépticos y métodos de producción de formulaciones estériles han aumentado notablemente las posibilidades tecnológicas para poder utilizar sistemas emulsionados en formulaciones oftálmicas.

Micropartículas: son portadoras de fármacos constituidos por partículas poliméricas micronizadas cargadas de fármacos, las cuales se suspenden en un medio adecuado.

Las moléculas bioactivas pueden estar dispersas en la matriz polimérica o bien unidas covalentemente al esqueleto polimérico.

Posterior a la instilación, las micropartículas residen en el film precorneal y el fármaco se libera por difusión, reacción química y/o degradación-erosión polimérica.

Debido a que las micropartículas son de tamaño superior a las nanopartículas, éstas tienen mejor *performance* para la liberación sostenida, aunque por un problema también de tamaño puede que resulten menos confortables para el paciente.

Las propiedades requeridas para los polímeros destinados al diseño de micropartículas son: a) biodegradación, b) bioadhesión y c) biocompatibilidad.

Se han publicado un gran número de trabajos donde se utilizan micropartículas. Algunos ejemplos son: microesferas de metilprednisolona entrecruzada químicamente con ésteres del ácido hialurónico, microesferas de albúminas o gelatina conteniendo pilocarpina, microesferas de quitosán conteniendo aciclovir, etc.

¿Qué podemos esperar en concreto?

Un sistema ideal debería lograr que el fármaco alcance una concentración efectiva en el tejido afectado por un período de tiempo prolongado y con una escasa o nula exposición sistémica. Sumado a esto, los sistemas deben ser confortables, fáciles de usar por parte de los pacientes y con posibilidad de ser fabricados a nivel industrial.

Algunas de las alternativas discutidas en el presente trabajo son relativamente de fácil manufactura, aunque otras son de complejo escalado a nivel industrial.

Se prevé que las combinaciones de estrategias puedan ser alternativas interesantes. Ejemplo de esto pueden ser liposomas combinados con nanopartículas en geles oftálmicos o liposomas con nanopartículas recubiertas con polímeros bioadhesivos.

No son muchos los sistemas innovadores que han alcanzado estatus comercial; sin embargo, podemos aseverar que en los próximos años, en paralelo con la introducción de nuevos fármacos más potentes y selectivos, dispondremos de formas farmacéuticas novedosas que mejoren la *performance* de moléculas comúnmente utilizadas.

Referencias

1. Davies NM. Biopharmaceutical considerations in topical ocular drug delivery. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 558-62.
2. Wood RW, Liv HK, Kreuter J, Robinson JR. Ocular disposition of polyhexyl-2-cyano(3-14C) acrylate nanoparticles in the albino rabbit. *Int J Pharm* 1985; 23: 175-183.
3. Del Amo EM, Urtti A. Current and future ophthalmic drug delivery systems: a shift to the posterior segment. *Drug Discov Today* 2008; 13: 135-143.
4. Bourges JL *et al.* Ocular drug delivery targeting the retina and retinal pigment epithelium using polylactide nanoparticles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3562-3569.
5. Bejjani RA *et al.* Nanoparticles for gene delivery to retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis* 2005; 11: 124-132.
6. Normand N. *et al.* VP22 light controlled delivery of oligonucleotides to ocular cells in vitro and in vivo. *Mol Vis* 2005; 11: 184-191.
7. Irache JM, Merodio M, Arnedo A, Camapanero MA, Mirshahi M, Espuelas S. Albumin nanoparticles for the intravitreal delivery of anticytomegaloviral drugs. *Mini Rev Med Chem* 2005; 5: 293-305.
8. Farjo R, Skaggs J, Quiambao AB, Cooper MJ, Naash MI. Efficient non-viral ocular gene transfer

with compacted DNA nanoparticles. *PLoS ONE* 2006; 1: e38.

9. Paasonen L, Laaksonen T, Johans C, Yliperttula M, Kontturi K, Urtti A. Gold nanoparticles enable selective light-induced contents release from liposomes. *J Control Release* 2007; 122: 86-93.

10. Shulin D. Recent developments in ophthalmic drug delivery. *Pharmaceutical Science and Technology Today* 1998; 1: 328-335.

Bibliografía

Hasse A, Keipert S. Development and characterization of microemulsions for ocular application. *Eur J Pharm Biopharm* 1997; 43: 179-183.

Järvinen T, Järvinenb K. Prodrugs for improved ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1996; 19: 203-224.

Kaur IP, Garg A, Singla AK, Aggarwal D. Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview. *Int J Pharm* 2004; 269: 1-14.

Ludwig A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 1595-1639.

Mitra AK. *Ophthalmic drug delivery systems*. New York: Marcel Dekker, 2001.

Venkatesh S, Sizemore SP, Byrne ME. Biomimetic hydrogels for enhanced loading and extended release of ocular therapeutics. *Biomaterials* 2007; 28: 717-24.

Worakul N, Robinson JR. Ocular pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Eur J Pharm Biopharm* 1997; 44: 71-83.

Yasukawa T, Ogura Y, Sakurai E, Tabata Y, Kimura H. Intraocular sustained drug delivery using implantable polymeric devices. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 2033-46.

Edema macular uveítico no infeccioso: una perspectiva actual

Ariel Schlaen^{a, b}, Mario Saravia^a, Mariana Ingolotti^a, Cristóbal Couto^b

^a Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.

^b Universidad de Buenos Aires.

Resumen

El edema es la complicación macular más frecuente en la uveítis y la causa más común (33 al 47% en las diferentes series) de disminución de agudeza visual. No todos los tipos de uveítis tiene la misma prevalencia de edema macular ni la misma severidad. Las panuveítis constituyen el grupo en el que se observa la mayor presencia de edema macular (66%). Una característica del edema macular uveítico es que puede persistir aún luego de haberse controlado la inflamación intraocular. Su comportamiento puede ser crónico o recurrente y por ello su manejo puede resultar difícil. La inmunidad mediada por células parece jugar un papel de relevancia en el desarrollo de esta complicación, llevando a la ruptura de la barrera hematorretinal externa e interna. Muchas estrategias para su tratamiento han aportado algunas herramientas valiosas que nos permiten superar en algo los resultados de tiempos anteriores. Sin embargo, aún es necesario desarrollar nuevas drogas más eficaces y seguras y evaluar con mayor precisión el alcance de los tratamientos que se dispone para su adecuado manejo.

Non-infectious uveitic macular edema: a review

Abstract

Macular edema is the most frequent macular complication in uveitis, and its leading cause (33 to 47% in different published series) of visual acuity loss. Different types of uveitis neither have the same prevalence nor the same severity of macular edema. Panuveítis are the uveitis type with most common occurrence of macular edema (66%). Macular edema can persist after intraocular inflammation has been controlled. Its clinical course may be chronic or recurrent, and thus its management may be difficult. Cell immunity seems to have a relevant role in the development of this complication, leading to the disruption of the external and internal blood retinal barrier. Many new treatment strategies brought some worthy tools to improve the outcomes of previous therapeutic options. However, it is necessary to develop safer and more efficacious drugs yet, and assess more accurately the scope of the already available treatments for a suitable management.

Edema macular uveítico não infeccioso: uma perspectiva atual

Resumo

O edema é a complicação macular mais frequente na uveíte e a causa mais comum (33 a 47% nas diferentes séries) de diminuição de acuidade visual. Nem todos os tipos de uveíte têm a mesma prevalência de edema macular nem a mesma severidade. As panuveítis constituem o grupo em que maior presença de edema macular é observada (66%). Uma característica do edema macular uveítico é que pode persistir ainda depois de controlada a inflamação intraocular. O seu comportamento pode ser crônico ou recorrente, portanto, o manejo pode resultar difícil. A imunidade mediada por células parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento dessa complicação, levando à ruptura da barreira hematorretiniana externa e interna. Muitas estratégias para seu tratamento contribuíram com algumas valiosas ferramentas que nos permitem superar os resultados de tempos anteriores. Porém, ainda é preciso desenvolver novas drogas mais eficazes e seguras e avaliar com maior precisão o alcance dos tratamentos existentes para o manejo adequado.

Introducción

El edema es la complicación macular más frecuente en la uveítis y la causa más común (33 al 47% en las diferentes series) de disminución de agudeza visual¹. Alrededor del 44% del grupo de pacientes que lo padecen presenta una agudeza visual de 20/60 o peor. No todos los tipos de uveítis tiene la misma prevalencia de edema macular ni la misma severidad. Las panuveítis constituyen el grupo en el que se observa la mayor presencia de edema macular (66%). Es considerado además el edema de mayor severidad teniendo en cuenta la proporción de pacientes con este tipo de uveítis (52%) en el cual la agudeza visual se halla por debajo de 20/60 cuando esta complicación está presente¹. Existen ciertas etiologías específicas en las que el edema está más frecuentemente asociado, tales como la retinocoroidopatía en perdigonada (50%-100%), enfermedad de Behcet (50-63%), sarcoidosis (59%), pars planitis (28-52%)², necrosis retinal aguda (100%)¹, uveítis anterior crónica asociada a artritis idiopática juvenil (8-60%)¹, y la uveítis anterior asociada a HLA B27 positivo (12%)¹.

Una característica del edema macular uveítico es que puede persistir aún luego de haberse controlado la inflamación intraocular. Su comportamiento puede ser crónico o recurrente y por ello su manejo puede resultar difícil. En los últimos años han surgido múltiples estrategias para su control.

En esta actualización se revisarán los métodos diagnósticos, la patogénesis y las diferentes estrategias de tratamiento de esta complicación frecuente de la uveítis.

Diagnóstico y clasificación

El método usado históricamente para diagnóstico y seguimiento del edema es la angiografía con fluoresceína. Yannuzzi clasificó al edema macular en grados de 1 a 4:

- hiperfluorescencia foveal incompleta
- hiperfluorescencia foveal leve en 360°
- hiperfluorescencia foveal en 360° de 1 diámetro discal
- hiperfluorescencia foveal en 360° de 1.5 diámetro discal o mayor

Tran *et al.* demostraron que los grados 1 y 2 de la clasificación angiográfica se correlacionan con la disminución de la agudeza visual³.

Los avances en los métodos diagnósticos como el desarrollo de la tomografía de coherencia óptica (TCO) permitieron una mejor clasificación de los diferentes tipos de edema macular en la uveítis. Más aún, este mismo método diagnóstico realiza una pre-

cisa medición del espesor macular, lo que permite un seguimiento más cercano de la evolución de esta lesión y su tratamiento. Markomichelakis *et al.*, en una serie de 60 pacientes con uveítis (84 ojos) que presentaban esta complicación, demuestran que los patrones observados en la TCO pueden clasificarse en: cistoideo (con o sin desprendimiento del neuroepitelio), difuso (con o sin desprendimiento del neuroepitelio) y desprendimiento del neuroepitelio⁴. Sivaprasad *et al.*, mediante la TCO clasifican al edema macular cistoideo en interno (ubicado en las capas internas de la retina) y externo (ubicado en las capas externas de la retina), habiendo observado que el primero es más rebelde al tratamiento⁵. El edema macular cistoideo interno se hallaría asociado a una mayor prevalencia de membranas epirretinales. La TCO puede detectar membranas epirretinales y tracción vítreo-macular y por tanto establecer la necesidad de tratamiento quirúrgico en estas situaciones. Cabe destacar que otros factores que determinan peor respuesta al tratamiento son la presencia de edema macular difuso y de membranas epirretinales⁶. El edema macular cistoideo y el desprendimiento del neuroepitelio tienen una mejor respuesta al tratamiento^{3, 5}.

La TCO no reemplaza a la angiografía con fluoresceína, ya que este último estudio es más sensible en la detección del edema cistoideo. Sin embargo, la TCO es más sensible en la detección de edema macular del tipo de desprendimiento del neuroepitelio⁷. Ambos métodos, en resumen, son complementarios y deben ser usados en conjunto durante el estudio inicial del edema.

Patogénesis

La inmunidad mediada por células parece jugar un papel de relevancia en el desarrollo de esta complicación, llevando a la ruptura de la barrera hematorretinal externa e interna². Múltiples citoquinas parecen estar comprometidas en el proceso, como el factor de necrosis tumoral alfa⁸, observándose un aumento de la interleuquina 6 (IL-6)⁹ y el factor de crecimiento derivado del endotelio (VEGF)⁹⁻¹⁰, entre otras.

La ruptura de la barrera hematorretinal lleva a una acumulación de líquido inter e intracelular con daño de las células de Müller y de los fotorreceptores^{2, 11}.

Es interesante destacar que ciertos factores sistémicos, como la microalbuminuria, la enfermedad cardiovascular, la edad y el cigarrillo^{9, 12}, todos ellos de riesgo para el desarrollo de enfermedad vascular sistémica, están asociados con una mayor incidencia de edema macular en la uveítis.

Tratamiento

Acorde con los conceptos revisados en la patogénesis de esta complicación, podemos realizar las siguientes inferencias acerca de la perspectiva con la que debemos encarar el tratamiento de la misma:

Se debe recomponer la barrera hematorretinal.

El tratamiento debe ser precoz.

En lo posible se deben evitar las recurrencias.

Este enfoque apunta al concepto de *daño acumulativo*: más edema, más daño a las células de Müller y a los fotorreceptores, y por ende mayor pérdida permanente e irreversible de la visión^{2, 11}.

Dada la naturaleza recurrente o crónica del edema macular, múltiples estrategias han surgido para tratar de controlar esta complicación de difícil manejo (tabla 1).

Tratamiento médico

A) CORTICOIDES

1) Corticoides perioculares

La utilidad de la inyección subtenoniana posterior de triamcinolona acetónida en el edema macular es bien conocida, con una tasa de éxito (mejoría de 2 líneas de Snellen o más) que va del 50% al 84% de los ojos tratados en diferentes series^{6, 13}.

El mecanismo por el cual los corticoides ingresan al ojo luego de una inyección periocular es probablemente transescleral, aunque la absorción por vía hematogena es también de importancia. Cabe destacar que en los ojos inflamados, la penetración de la medicación es mucho más rápida que en ojos normales. Es por esta razón que sería razonable que los corticoides sean inyectados adyacentes al sitio de la inflamación, en vez de hacerlo de un modo menos específico. Las inyecciones subtenonianas, en contraposición con las inyecciones en el suelo de la órbita, deberían ser al menos en teoría más eficaces, ya que liberan el corticoide cerca de la mácula. En un estudio retrospectivo, comparativo entre inyecciones subtenonianas y retrobulbares realizado en 48 pacientes con edema macular posquirugía de cataratas, no hubo diferencias significativas en el control del mismo. Cabe destacar que no había grupo control y no se mostró la potencia estadística del estudio, de manera que los resultados no son concluyentes. De todos modos, es el único estudio comparativo de las inyecciones subtenonianas con alguna otra técnica¹⁴.

La duración del efecto de las inyecciones subtenonianas es de aproximadamente de 12 semanas, aunque hay casos documentados donde se detectó triamcino-

lona farmacológicamente activa 13 meses después de la inyección periocular¹⁴. Las concentraciones intravítreas de triamcinolona varían considerablemente tras la inyección subtenoniana, en un rango que va desde valores despreciables hasta comparables con los obtenidos luego de una inyección intravítrea¹⁵. Es por eso que los resultados de esta estrategia de tratamiento pueden ser variables, pero dada la posibilidad de ubicar en la proximidad del ojo grandes cantidades de corticoides y repetirlos con frecuencia es de primera elección frente, por ejemplo, a las inyecciones intravítreas¹⁵.

2) Corticoides orales

Los corticoides orales se usan habitualmente para lograr una rápida respuesta en enfermedades inflamatorias posteriores bilaterales severas. Se ha realizado un estudio comparativo no aleatorio de la eficacia de la administración de corticoides orales versus la inyección subtenoniana de triamcinolona en el tratamiento del edema macular en la uveítis. En él se administraron corticoides orales a 11 pacientes con edema macular bilateral e inyecciones subtenonianas posteriores de corticoides a 11 pacientes con edema macular unilateral. Los resultados demostraron una más rápida reducción del espesor macular en los pacientes tratados por vía oral en comparación con aquellos que recibieron una inyección subtenoniana posterior de triamcinolona de 40 mg. Sin embargo, al final, los resultados en agudeza visual y espesor macular a los 3 meses de observación se equipararon, mostrando una ausencia de diferencias significativas¹³.

La dosis inicial administrada de corticoides orales debe ser, para la prednisona, de 1 mg/kg/día. Debe mantenerse en esa dosis hasta 4 semanas y luego realizar una disminución gradual acorde con las características del cuadro inflamatorio intraocular (recordemos que el edema macular puede persistir sin estar presente la inflamación) y de la etiología. Si la inflamación persiste en algún grado o no logra ser controlada en 4 semanas, entonces hay indicación de agregar agentes inmunosupresores¹⁶.

3) Corticoides intravítreos

3.1. Inyección intravítrea

Esta modalidad de administración de corticoides es muy eficaz en la reducción del edema macular uveítico aunque, como en el caso de las inyecciones perioculares, su efecto puede ser transitorio y requerir de múltiples inyecciones para su adecuado control. En un estudio retrospectivo en 54 pacientes (65 ojos) tratados previamente sin éxito con corticoides perioculares y/u

orales e inmunosupresores, la administración de triamcinolona intravítrea de 4 mg/ 0.1 ml mejoró la agudeza visual en el 83% de los ojos, con una reducción del ángulo visual a la mitad en 51% de los ojos. En los ojos en los que la agudeza visual no mejoró (17% del total), el edema se hallaba presente desde hacía más de 24 meses. Por el contrario, el mejor resultado visual se logró en aquellos pacientes cuyo edema macular tenía una duración menor a 12 meses¹⁷.

3.2. Corticoides de liberación sostenida

Si bien es clara la efectividad de la inyección intravítrea de triamcinolona acetona en el control del edema macular uveítico, también resulta evidente lo limitado de su duración, requiriéndose para su control en el tiempo repetidas inyecciones. En este sentido, se han desarrollado dispositivos de liberación sostenida permitiendo una concentración de corticosteroides terapéuticamente útil por períodos prolongados. Esto permitiría un control del edema sin recurrencias, evitando el daño acumulativo que generan las mismas sobre los fotorreceptores y las células de Muller¹⁸. Existen dos tipos de dispositivos: biodegradables y no biodegradables.

3.2.1. Dispositivos biodegradables. En el año 2009 se presentaron los resultados para el subgrupo de pacientes con diagnóstico de uveítis o síndrome de Irvine Gass que participaron de un ensayo clínico fase II para el tratamiento del edema macular con un dispositivo de liberación de dexametasona (dexamethasone DDS). Este dispositivo está compuesto de un copolímero biodegradable de ácido láctico y ácido glicólico. A medida que se libera a la dexametasona el polímero se degrada lentamente a dióxido de carbono y agua. Debido a que el implante se disuelve completamente se pueden colocar en forma repetida dentro del ojo nuevos implantes a lo largo del tiempo, sin la necesidad de remoción quirúrgica del mismo. Esta investigación clínica se realizó en 315 pacientes con edema macular persistente (de más de 90 días), los cuales fueron asignados en forma aleatoria a tratamiento con implantes de 350 o 700 µg u observación. Cuarenta y un pacientes de este estudio tuvieron diagnóstico de uveítis o síndrome de Irvine Gass. El 53.8% de estos pacientes (7 de 13) tratados con el implante de 700 µg mejoró 15 letras o más versus el 7.1% (1 de 14) de los pacientes en el grupo de observación. La elevación de la presión ocular a más de 10 mmHg para el grupo de 700 µg se observó en el 38.5% (5 de 13) de los pacientes. Los beneficios en la agudeza visual persistieron hasta los 180 días de la aplicación del implante¹⁹.

Recientemente se han presentado los resultados del ensayo clínico fase III HURON, que incluyó 239 pacientes con inflamación intraocular del segmento posterior no infecciosa, para su tratamiento con el implante intravítreo de dexametasona en sus formas de 0.7 y 0.35 mg. En relación con el edema macular, ambos implantes mostraron una reducción significativa del espesor retinal central a las ocho semanas, que no se mantuvo a las 26 semanas de seguimiento. El porcentaje de pacientes con presiones de 25 mmHg o más fue de 7.1% para el grupo de 0.7 mg y de 8.7% para el grupo de 0.35 mg, sin ser estadísticamente significativa la diferencia con el grupo de inyección simulada. Para el caso de las cataratas, la proporción fue del 15% para el grupo de 0.7 mg y del 11% para el grupo de 0.35 mg, sin ser tampoco estadísticamente significativa la diferencia con el grupo de inyección simulada²⁰.

3.2.2. Dispositivos no biodegradables. El Retisert es un sistema de liberación prolongada de fluocinolona acetona cuya duración es de 3 años. Este dispositivo realiza una liberación lineal de la droga (es decir una liberación constante sin meseta) que es un corticoide de baja solubilidad. En su parte central este sistema contiene un core de 1.5 mm de diámetro de la droga cubierto con elastómero de silicona que posee un orificio de liberación. Una capa semipermeable de alcohol polivinílico se haya ubicada entre la tableta y el orificio de liberación para crear una barrera de difusión para la liberación de la droga. El implante contiene 0.59 mg de fluocinolona acetona. En un estudio multicéntrico, que compara dispositivos con 0.59 mg y 2.1 mg de fluocinolona acetona, el 87% del total de los pacientes mantuvo o mejoró su agudeza visual con un seguimiento de 34 semanas. El 21% logró en ese período de seguimiento una mejoría de la visión mayor o igual a 15 letras. El 27% de los ojos implantados tuvo un incremento de 2 grados de la opacidad del cristalino durante el período de seguimiento. El 9.9% de los ojos requirió de cirugías de catarata versus el 2.7% de los ojos contralaterales. El 59% de los ojos tratados incrementó la presión ocular en 10 o más mmHg versus el 11% de los ojos contralaterales. El 50% requirió de tratamiento médico antihipertensivo en relación con el 15% de los ojos contralaterales. En el 6.5% debió realizarse cirugía para manejar la hipertensión ocular. No hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros entre los grupos de implantes de 0.59 y 2.1 mg. Aunque no ha llegado a nuestro país debido a los altos costos del dispositi-

| Tratamiento médico | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| 1. Corticoides | |
| | i. perioculares |
| | ii. orales |
| | iii. intravítreos |
| | iv. liberación sostenida |
| | a. biodegradables |
| | b. no biodegradables |
| 2. Agentes inmunosupresores | |
| | i. ciclosporina |
| | ii. mofetil micofenolato |
| | iii. inmunosupresores intravítreos |
| | a. metotrexato |
| | b. sirolimus |
| 3. Agentes biológicos | |
| | Infliximab |
| | Adalimumab |
| | Anti TNF intravítreos |
| 4. Octreotide | |
| 5. Bevacizumab | |
| 6. Acetazolamida | |
| 7. AINES | |
| | Orales |
| | Intravítreos |
| Tratamiento quirúrgico | |
| 1. Vitrectomía | |

Tabla I. Opciones terapéuticas para el edema macular no uveítico.

vo, éste tiene su lugar dentro de las indicaciones para aquellos casos con inflamación intraocular crónica o recurrente muy severa, a pesar de la alta incidencia de efectos colaterales²¹.

B) AGENTES INMUNOSUPRESORES

1) Ciclosporina

Hace ya cerca de 30 años, la ciclosporina ha sido comunicada como de utilidad en el edema macular uveítico²²⁻²³. En un estudio comparativo de asignación aleatoria a doble ciego se compararon los resultados del control de la inflamación en la uveítis entre los corticoides orales y la ciclosporina, encontrándose que esta última tiene efecto similar a los primeros, el cual es aditivo si ambas drogas se usan combinadas²⁴.

En el estudio de cohortes retrospectivo más importante realizado hasta ahora sobre drogas inmunosupresoras en la inflamación ocular se evaluaron

373 pacientes tratados con ciclosporina, hallándose control de la inflamación en 52% de los mismos. En cuanto a su capacidad ahorradora de corticoides, se determinó que el 36% de los pacientes pudieron reducir la prednisona a valores iguales o por debajo de 10 mg al año de tratamiento²⁵.

2) Mofetil micofenolato

La utilidad del mofetil micofenolato en el edema macular se ha evaluado en dos informes de series de casos retrospectivas. En una de ellas, se revisaron los datos de 19 pacientes a los que se les administró este inmunosupresor, observándose ausencia de signos angiográficos y a la tomografía de coherencia óptica relacionados con el edema macular en 18 pacientes, tras un año de tratamiento²⁶. En la otra serie comunicada, en cambio, el 50% de los pacientes con edema macular respondió al tratamiento además de hallarse 14 pacientes que desarrollaron edema macular por primera vez durante la administración de la droga²⁷.

Por tanto, se necesitan datos más concluyentes para determinar la eficacia de esta droga en el manejo del edema macular.

3) Inmunosupresores intravítreos

3.1. Metotrexato

El metotrexato intravítreo inicialmente fue administrado para el tratamiento del linfoma intraocular primario, demostrando ser seguro y útil en esta entidad²⁸⁻²⁹. Posteriormente, en un informe de 13 pacientes (16 ojos), este tratamiento fue administrado a pacientes con uveítis, proliferación vitreoretinal y retinopatía diabética proliferativa. En el caso de las uveítis, cinco de los 8 ojos tuvieron mejoría de dos líneas o más tras la administración de la droga³⁰. En el año 2009 se publicó un ensayo clínico fase I para el uso intraocular de metotrexato intravítreo en la uveítis y el edema macular cistoideo, en el cual se demostró una mejoría promedio de los pacientes tratados de 4 líneas a los tres meses y 4.5 líneas a los seis meses. La mejoría de la agudeza visual lograda en dichos pacientes no tuvo diferencia significativa por la obtenida por el uso previo de corticoides³¹. El año pasado hemos presentado nuestra experiencia con el uso de este tratamiento en el ARVO 2011 (presentación número 2.722) en cinco pacientes. En tres pacientes (4 ojos) se halló edema macular previo a la administración de metotrexato intravítreo. La reducción promedio del espesor en estos pacientes fue de 179 micras ($p=0.012$). Estos datos sugieren que esta estrategia puede ser una posible alternativa de tratamiento en aquellos pacientes con edema macular a los que no se les pueda administrar corticoides por cualquier vía.

3.2. Sirolimus

Hace un año fue presentado en ARVO 2011 (presentación número 4.295) un ensayo clínico randomizado, abierto, fase I, sobre el uso de esta droga en forma subconjuntival e intravítrea, demostrando resultados prometedores de su uso en inflamaciones intraoculares del segmento posterior no infecciosas. No hubo datos de la misma en cuanto al efecto sobre el edema macular, pero la mejoría de la agudeza visual se observó en un 47% de los pacientes tratados.

c) AGENTES BIOLÓGICOS

1) Infliximab

En un estudio prospectivo no comparativo se evaluó el efecto sobre el edema macular uveítico en 14 ojos de diez pacientes que recibieron una dosis de 5 mg/

kg/dosis de infliximab endovenoso. En cinco de ellos la dosis se repitió al mes. El espesor macular promedio se redujo de 428 a 219 micras a dos meses del inicio ($p=0.00001$). En todos los casos, la mejoría anatómica y funcional se mantuvo por 6 meses. Este estudio, el único cuyo propósito fue evaluar el uso de esta droga para el tratamiento de esta complicación, mostró evidencia prometedora que requiere aún de confirmación mediante el desarrollo de ensayos clínicos destinados a medir su eficacia para esta indicación⁸.

2) Adalimumab

En un ensayo clínico no comparativo no aleatorizado, se evaluó la eficacia y seguridad del uso de adalimumab en el tratamiento de la uveítis autoinmune refractaria. Durante el mismo 19 pacientes fueron tratados con adalimumab 40 mg en forma subcutánea cada dos semanas. El 54% de los ojos con edema macular al inicio mostró su resolución completa al final del seguimiento³².

3) Anti TNF intravítreos

En un informe de serie de casos se presentaron los resultados de la aplicación intravítrea de infliximab en 10 ojos de siete pacientes con uveítis no infecciosas refractarias a tratamiento convencional. La agudeza visual en dichos pacientes tuvo una mejoría promedio estadísticamente significativa de 0.7 logMAR a las 4 semanas de la inyección. El espesor macular tuvo una disminución promedio estadísticamente significativa de 217 micras a las 4 semanas. Esto demostró una posible utilidad del infliximab intravítreo en el tratamiento del edema macular uveítico³³. Sin embargo, las evidencias de retinotoxicidad con la aplicación intravítrea ha llevado a llamar a una moratoria para su utilización hasta tener mayor evidencia acerca de su seguridad³⁴.

El uso del adalimumab intravítreo ha sido comunicado en una serie de casos con edema macular uveítico resistente al tratamiento con corticoides que mostró ausencia de eficacia para reducir el espesor central y la agudeza visual en estos pacientes³⁵.

4) Octreotide

Este análogo de la somatostatina fue usado por primera vez para esta indicación en una paciente de 52 años con un edema macular recalcitrante secundario a una uveítis intermedia bilateral, mostrando una mejoría parcial del mismo y un incremento de su agudeza visual³⁶. Posteriormente se reportó una serie de cinco pacientes (9 ojos) con edema macular uveítico de más

de 6 meses de evolución tratados con octreotida. En tres de ellos se rotó luego a una fórmula de octreotida de depósito (LAR). El seguimiento promedio de estos pacientes desde el inicio del tratamiento fue de 12.4 meses. El edema macular tuvo una recuperación completa o parcial en 7 de los 9 ojos con mejoría de la agudeza visual en dichos ojos³⁷. En una serie de 20 pacientes tratados con octreotida LAR en frecuencia mensual se observó una reducción del edema en un 70% de los enfermos. Tras su suspensión se observó una alta tasa de recurrencia del edema en forma inmediata en 27% de los pacientes, mientras que en 36% de los mismos el edema recurrió dentro de los 6 meses³⁸. Esto sugiere que si bien el tratamiento con esta droga podría ser de utilidad, requeriría de inyecciones repetidas para el control sostenido en el tiempo del edema.

5) Bevacizumab

En diferentes informes prospectivos y retrospectivos³⁹⁻⁴⁶ se ha estudiado el efecto del bevacizumab en el edema macular uveítico. Los resultados tras su aplicación fueron favorables en 5 de ellos, a excepción de tres reportes que mostraron ausencia de cambios significativos en el espesor central retinal^{40, 44-45}. En la mayoría de dichos informes también se señaló la necesidad de repetir las inyecciones para mantener el efecto logrado por el tratamiento sobre el edema macular^{41, 43-46}.

6) Acetazolamida

Un estudio retrospectivo que revisó los resultados de una serie de 45 pacientes (52 ojos) con edema macular uveítico mostró que el efecto de la acetazolamida a bajas dosis (500 mg diarios) y a largo plazo es beneficioso para el control del edema macular, particularmente en aquellos casos con la inflamación ocular controlada⁴⁷. De los 52 ojos, 28 (53.84%) mejoraron los signos angiográficos del edema macular y la agudeza visual. De aquellos 28 casos, en once se pudo reducir la dosis de la medicación a 125/250 mg diarios y en 12 se pudo suspender el tratamiento⁴⁷.

7) AINEs

7.1 Orales

La utilidad de los AINEs orales en el edema macular uveítico es limitada, siendo pobre o nulo su lugar en las estrategias de tratamiento de esta complicación de la inflamación intraocular⁴⁸.

7.2 Intravítreos

Se realizaron dos estudios piloto con AINEs intravítreos⁴⁹⁻⁵⁰. El primero de ellos fue con diclofenac intravítreo (500 microgramos/0.1 ml), mostrando una me-

yoría de la agudeza visual prominente sin cambios en el espesor macular. No se observaron en el mismo cambios electrofisiológicos que revelaran retinotoxicidad⁴⁹. El segundo, publicado recientemente, se realizó con quetorolac intravítreo (4 mg/0.1 ml). En cuatro de los 8 pacientes con edema macular uveítico se observó una mejoría transitoria de la agudeza visual y del espesor macular. No se observaron cambios en el campo visual ni en el electroretinograma. En ambos tratamientos aún se requieren de estudios ulteriores para evaluar con más detalle la seguridad y la eficacia para el tratamiento del edema macular y la inflamación intraocular.

Tratamiento quirúrgico

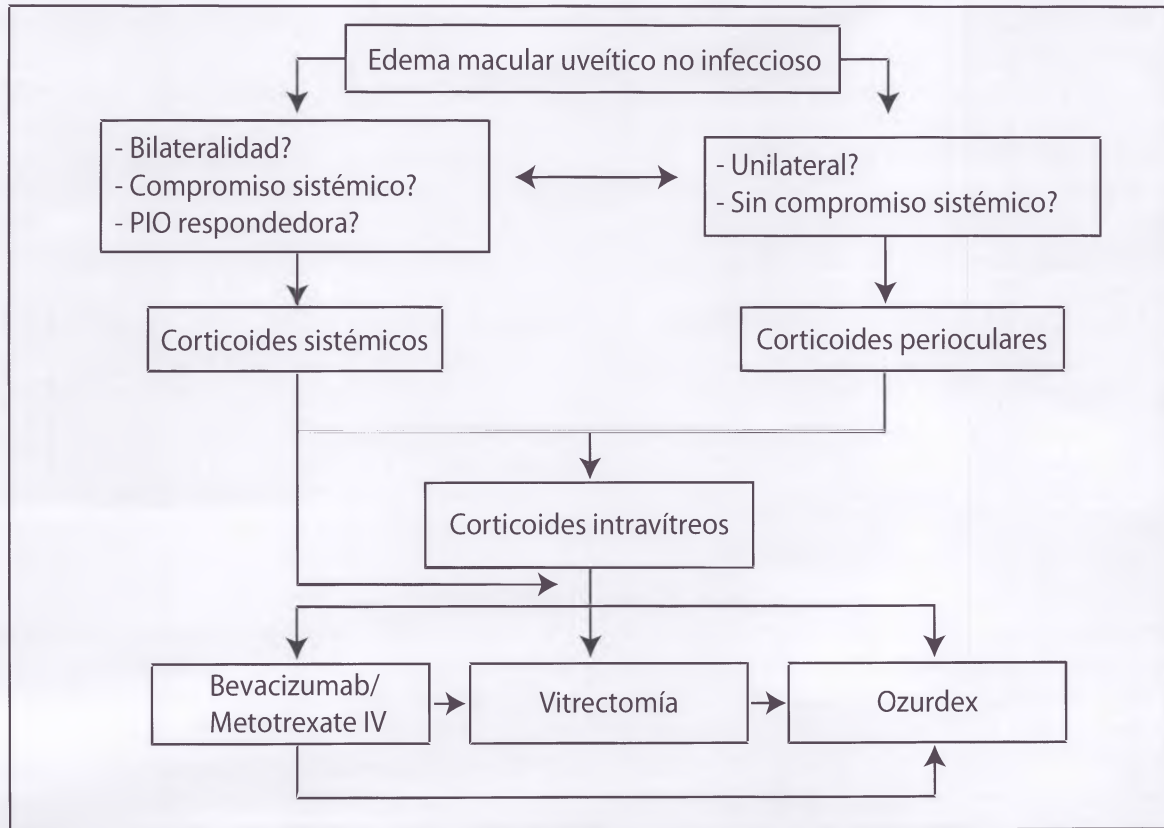
A) VITRECTOMÍA

Es conocido desde hace tiempo el efecto beneficioso de la vitrectomía en el curso de la inflamación de la uveítis intermedia. Una de sus consecuencias es la reducción del edema macular uveítico secundario a esta condición⁵¹⁻⁵³. En un estudio prospectivo, comparativo y randomizado, se evaluaron los resultados obtenidos para el control de la inflamación en la uveítis intermedia entre la vitrectomía y la terapia inmunomoduladora. El 82% de los pacientes vitrectomizados mostró resolución de la inflamación versus un 43% de los pacientes tratados con terapia inmunomoduladora. Ambos tratamientos mostraron resultados beneficiosos en el control del edema macular. Si bien la vitrectomía mostró en este estudio mejores resultados que la inmunoterapia en el control de la inflamación, aún se requieren de ensayos clínicos multicéntricos para confirmar y validar estadísticamente estas conclusiones⁵⁴.

Otras entidades en donde la vitrectomía mostró ser de beneficio en el manejo del edema macular son la sarcoidosis⁵⁵, las uveítis posteriores crónicas⁵⁶⁻⁵⁹, la enfermedad de Behcet⁶⁰ y las uveítis pediátricas⁶¹.

B) NUESTRO ESQUEMA DE TRATAMIENTO (CUADRO I)

En el edema macular uveítico, las dos estrategias de primera elección, tanto en el Hospital de Clínicas de Buenos Aires como en el Hospital Universitario Austral, incluyen a los corticoides orales (en el caso de bilateralidad, enfermedad sistémica inflamatoria asociada o paciente con respuesta hipertensiva a los corticoides) o los corticoides perioculares según la técnica de Nozik (en el caso de unilateralidad, ausencia de enfermedad sistémica, ausencia de antecedentes de respuesta hipertensiva a los corticoides). En los casos de uveítis intermedia asociamos la crioterapia de los



Cuadro I. Estrategia del tratamiento del edema macular uveítico.

bancos de nieve al tratamiento periorcular. Si el edema tiene un comportamiento crónico o recurrente, en ese caso se hace indicación de tratamiento inmunosupresor agregado a los corticoides orales. Si la respuesta es parcial o se considera falla de tratamiento (falta de mejoría con corticoides orales en altas dosis administrados por 4 semanas o falta de mejoría con tres dosis consecutivas de corticoides periorculares administrados cada dos semanas), se recurre entonces al uso de corticoides intravítreos. Si su administración está contraindicada o no logramos control completo del edema, adicionamos el uso de metotrexato intravítreo, bevacizumab intravítreo o posiblemente los implantes de liberación lenta de dexametasona (aún de aparición reciente en nuestro medio). Si el cuadro aún persiste o, sobretudo si se trata de una uveítis intermedia, recurrimos entonces a la vitrectomía. Si el edema volviese a recurrir tras la vitrectomía, sería razonable usar en esos casos los implantes de liberación lenta biodegradables de dexametasona, ya que las inyecciones intravítreas tendrían un *clearance*

más acelerado tras el procedimiento con una menor duración de su efecto.

Conclusiones

El edema macular, la causa más común de disminución de la agudeza visual permanente en la uveítis, es una complicación de difícil manejo para la cual han surgido múltiples estrategias de tratamiento en los últimos años. Muchas de estas estrategias han aportado algunas herramientas valiosas que nos permiten superar en algo los resultados de tiempos anteriores. Sin embargo, aún es necesario desarrollar nuevas drogas más eficaces y seguras, y evaluar con mayor precisión el alcance de los tratamientos de que se dispone para su adecuado manejo.

Referencias

1. Lardenoye CW, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 1446-9.

2. Okhravi N, Lightman S. Cystoid macular edema in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003; 11: 29-38.
3. Tran TH, de Smet MD, Bodaghi B, Fardeau C, Cassoux N, Lehoang P. Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 922-7.
4. Markomichelakis NN *et al.* Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004; 111: 946-53.
5. Sivaprasad S, Ikeji F, Xing W, Lightman S. Tomographic assessment of therapeutic response to uveitic macular oedema. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35: 719-23.
6. Markomichelakis NN *et al.* Course of macular edema in uveitis under medical treatment. *Ocul Immunol Inflamm* 2007; 15: 71-9.
7. Antcliff RJ *et al.* Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 593-9.
8. Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Pantelia E, Papaefthimiou S, Theodossiadis GP, Sfikakis PP. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 648-50.
9. Rothova, A. Inflammatory cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 487-92.
10. Fine HF, Baffi J, Reed GF, Csaky KG, Nussenblatt RB. Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 794-6.
11. Lardenoye CW, Probst K, DeLint PJ, Rothova A. Photoreceptor function in eyes with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 4048-53.
12. Thorne JE, Daniel E, Jabs DA, Kedhar SR, Peters GB, Dunn JP. Smoking as a risk factor for cystoid macular edema complicating intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 841-6.
13. Venkatesh P, Abhas Z, Garg S, Vohra R. Prospective optical coherence tomographic evaluation of the efficacy of oral and posterior subtenon corticosteroids in patients with intermediate uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 59-67.
14. Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm* 2004; 12: 169-92.
15. Thomas ER, Wang J, Ege E, Madsen R, Hainsworth DP. Intravitreal triamcinolone acetonide concentration after subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 860-1.
16. Jabs DA *et al.* Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 492-513.
17. Kok H, Lau C, Maycock N, McCluskey P, Lightman S. Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. *Ophthalmology* 2005; 112: 1916-21.
18. Nguyen QD, Callanan D, Dugel P, Godfrey DG, Goldstein DA, Wilensky JT. Treating chronic noninfectious posterior segment uveitis: the impact of cumulative damage. Proceedings of an expert panel roundtable discussion. *Retina*, 2006; Suppl: 1-16.
19. Williams GA *et al.* Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 1048-54.
20. Lowder C *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 545-53.
21. Jaffe GJ *et al.* Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 2006; 113: 1020-7.
22. Palestine AG, Alter GJ, Chan CC, Nussenblatt RB. Laser interferometry and visual prognosis in uveitis. *Ophthalmology* 1985; 92: 1567-9.
23. Nussenblatt RB. Macular alterations secondary to intraocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1986; 93: 984-8.
24. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G Jr, Mellow SD, Green SB. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 138-46.
25. Kacmaz RO *et al.* Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010; 117: 576-584.
26. Neri P, Mariotti C, Cimino L, Mercanti L, Giovannini A. Long-term control of cystoid macular oedema in noninfectious uveitis with mycophenolate mofetil. *Int Ophthalmol* 2009; 29: 127-33.
27. Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, Stuebiger N, Deuter C. Mycophenolate mofetil in the therapy of uveitic macular edema-long-term results. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; 20: 203-11.
28. Fishburne BC, Wilson DJ, Rosenbaum JT, Neuwelt EA. Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1152-6.
29. Smith JR *et al.* Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system

lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology* 2002; 109: 1709-16.

30. Hardwig PW, Pulido JS, Erie JC, Baratz KH, Buettner H. Intraocular methotrexate in ocular diseases other than primary central nervous system lymphoma. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 883-5.

31. Taylor SR, Habot-Wilner Z, Pacheco P, Lightman SL. Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 797-801.

32. Diaz-Llopis M *et al.* Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24: 351-61.

33. Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, Hosseini H. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina* 2010; 30: 1530-5.

34. Pulido JS, Pulido JE, Michet CJ, Vile RG. More questions than answers: a call for a moratorium on the use of intravitreal infliximab outside of a well-designed trial. *Retina* 2010; 30: 1-5.

35. Androudi S, Tsironi E, Kalogeropoulos C, Theodoridou A, Brazitikos P. Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117: 1612-6.

36. Papadaki T, Zacharopoulos I, Iaccheri B, Fiore T, Foster CS. Somatostatin for uveitic cystoid macular edema (CME). *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13: 469-70.

37. Kafkala C, Choi JY, Choopong P, Foster CS. Octreotide as a treatment for uveitic cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1353-5.

38. Missotten T *et al.* Octreotide long-acting repeatable for the treatment of chronic macular edema in uveitis. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 838-843.

39. Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114: 1574-9.

40. Ziemssen F, Deuter CM, Stuebiger N, Zierhut M. Weak transient response of chronic uveitic macular edema to intravitreal bevacizumab (Avastin). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 917-8.

41. Mackensen F, Heinz C, Becker MD, Heiligenhaus A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina* 2008; 28: 41-5.

42. Al-Dhibi H, Khan AO. Bilateral response following unilateral intravitreal bevacizumab injection in a child with uveitic cystoid macular edema. *J AAPOS* 2009; 13: 400-2.

43. Cervantes-Castaneda RA *et al.* Intravitreal bevacizumab in refractory uveitic macular edema: one-year follow-up. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 622-9.

44. Lott MN, Schiffman JC, Davis JL. Bevacizumab in inflammatory eye disease. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 711-717.

45. Mirshahi A, Namavari A, Djalilian A, Moharamzad Y, Chams H. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of cystoid macular edema in Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17: 59-64.

46. Weiss K *et al.* Intravitreal VEGF levels in uveitis patients and treatment of uveitic macular oedema with intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond)*, 2009; 23: 1812-8.

47. Schilling H, Heiligenhaus A, Laube T, Bornfeld N, Jurklics B. Long-term effect of acetazolamide treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina* 2005; 25: 182-8.

48. van Kooij B, De Boer J, Ten Dam N, Fijnheer R, Rothova A. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 563-4.

49. Soheilian M, Karimi S, Ramezani A, Peyman GA. Pilot study of intravitreal injection of diclofenac for treatment of macular edema of various etiologies. *Retina* 2010; 30: 509-15.

50. Kim SJ, Doherty TJ, Cherney EF. Intravitreal ketorolac for chronic uveitis and macular edema: a pilot study. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 456-60.

51. Heiligenhaus A, Bornfeld N, Wessing A. Long-term results of pars plana vitrectomy in the management of intermediate uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 1996; 7: 77-9.

52. Stavrou P, Baltatzis S, Letko E, Samson CM, Christen W, Foster CS. Pars plana vitrectomy in patients with intermediate uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2001; 9: 141-51.

53. Wiechens B, Nolle B, Reichelt JA. Pars-plana vitrectomy in cystoid macular edema associated with intermediate uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 474-81.

54. Quinones K, Choi JY, Yilmaz T, Kafkala C, Letko E, Foster CS. Pars plana vitrectomy versus immunomodulatory therapy for intermediate uveitis: a prospective, randomized pilot study. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18: 411-7.

55. Kiryu J, Kita M, Tanabe T, Yamashiro K, Miyamoto N, Ieki Y. Pars plana vitrectomy for cystoid macular edema secondary to sarcoid uveitis. *Ophthalmology* 2001; 108: 1140-4.

56. Verbraeken H. Therapeutic pars plana vitrectomy for chronic uveitis: a retrospective study of the long-term results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 288-93.
57. Scott RA, Haynes RJ, Orr GM, Cooling RJ, Pavesio CE, Charteris DG. Vitreous surgery in the management of chronic endogenous posterior uveitis. *Eye (Lond)* 2003; 17: 221-7.
58. Wiechens B, Reichelt JA, Urbat C, Nölle B. Pars-plana-Vitrectomie bei zystoidem Makulaodem bei verschiedenen Formen der chronischen Uveitis [Vitrectomía por pars plana en edema macular cistoideo de diferentes formas de uveítis crónica]. *Ophthalmologe* 2003; 100: 33-43.
59. Tranos P, Scott R, Zambarakji H, Ayliffe W, Pavesio C, Charteris DG. The effect of pars plana vitrectomy on cystoid macular oedema associated with chronic uveitis: a randomised, controlled pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1107-10.
60. Sullu Y, Aloraiby H, Beden U, Erkan D. Pars plana vitrectomy for ocular complications of Behcet's disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 292-297.
61. Garweg JG, Becker M, Lommatzsch A, Bartz-Schmidt KU. Vitrectomie bei Uveitis im Kindes- und Jugendalter [Actualización sobre vitrectomía para uveítis pediátrica]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007; 224: 538-42.

Variaciones de la presión intraocular antes, durante y después de la posición sirsasana en practicantes de yoga

Matías Seco, Beatriz Gasparini, Javier F. Casiraghi

Servicio de Glaucoma, División y Cátedra de Oftalmología, Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Objetivo: Sirsasana (se para cabeza abajo) es una forma de ejercicio postural utilizado con frecuencia en muchos centros de yoga en todo el mundo. El objetivo de este estudio es reportar si existen cambios de presión intraocular (PIO) en personas que practican el sirsasana.

Métodos: Es un estudio prospectivo longitudinal experimental comparativo a muestras independientes. Se recolectaron 22 ojos de once pacientes sometidos a la toma de presión intraocular con tono-pen antes, durante e inmediatamente después de realizar sirsasana.

Resultados: La edad promedio de la población en estudio fue $32,2 \pm 6,91$ años. La PIO promedio pre sirsasana fue $13,8 \pm 0,97$ mmHg; la PIO promedio durante sirsasana fue $25,8 \pm 1,71$ mmHg y la PIO promedio pos sirsasana fue $14,9 \pm 1,41$ mmHg (test Student: $p < 0,005$).

Conclusión: La presión intraocular aumenta casi al doble al mantener la posición de yoga sirsasana durante un minuto y desciende inmediatamente al recuperar la posición normal. Esto implicaría una contraindicación en los pacientes con diagnóstico de glaucoma que realizan dicha práctica.

Palabras claves: yoga, sirsasana, presión intraocular, glaucoma.

Intraocular pressure changes before, during and after practicing sirsasana yoga position

Abstract

Purpose: Sirsasana (headstand posture) is a form of postural exercise frequently used in many yoga centers worldwide. The objective of this study is to report if there are changes in the intraocular pressure (IOP) in people practicing sirsasana.

Methods: It is a comparative experimental longitudinal prospective study to independent samples. Were collected 22 eyes of 11 patients undergoing intraocular pressure tap with tono-pen before, during and immediately after performing sirsasana.

Results: The age average of the study population was 32.2 ± 6.91 years. The IOP average pre Sirsasana was 13.8 ± 0.97 mmHg, the IOP average during sirsasana was 25.8 ± 1.71 mmHg and the IOP average post sirsasana was 14.9 ± 1.41 mmHg (Student test: $p < 0.005$).

Conclusion: Intraocular pressure increases nearly doubled at maintaining the sirsasana yoga position for a minute and descend immediately when restore to the normal position. This would imply a contraindication in patients with diagnosis of glaucoma who perform such a practice.

Keywords: yoga, sirsasana, intraocular pressure, glaucoma.

Variaciones da pressão intraocular antes, durante e depois da posição sirsasana em praticantes de yoga

Resumo

Objetivo: Sirsasana (invertida sobre a cabeça) é uma forma de exercício postural utilizado com frequência em muitos centros de yoga ao redor do mundo. O objetivo desse estudo é reportar si existem mudanças de pressão intraocular (PIO) em pessoas que praticam a sirsasana.

Métodos: É um estudo prospectivo longitudinal experimental comparativo a amostras independentes. Foram colhidos 22 olhos de onze pacientes submetidos a toma de pressão intraocular com *tono-pen* antes, durante e imediatamente depois de realizar sirsasana.

Resultados: A idade média da população no estudo foi $32,2 \pm 6,91$ anos. A PIO média pré sirsasana foi $13,8 \pm 0,97$ mmHg; a PIO média durante sirsasana foi $25,8 \pm 1,71$ mmHg e a PIO média pós sirsasana foi $14,9 \pm 1,41$ mmHg (test Student: $p < 0,005$).

Conclusão: A pressão intraocular acrescenta-se quase ao duplo ao manter a posição de yoga sirsasana durante um minuto e desce imediatamente ao recuperar a posição normal. Isso implicaria uma contraindicação nos pacientes com diagnóstico de glaucoma que realizam sirsasana.

Palavras chaves: yoga, sirsasana, pressão intraocular, glaucoma.

Autor responsable: Dr. Matías Seco
Hospital de Clínicas José de San Martín
Av. Córdoba 2351, 3er. piso, Buenos Aires
drmatiasseco@hotmail.com.ar

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658) 2012; 5(3): 89-94.

Introducción

Sirsasana es una forma de ejercicio postural utilizado con frecuencia en muchos centros de yoga en todo el mundo. Es una postura corporal en donde la persona "se para cabeza abajo". Se considera que beneficia el retorno sanguíneo evitando várices, descongencia la mucosa nasal y alivia los dolores de cabeza.

Al menos un 7,5% de los americanos y del 7% al 48% de los europeos practican alguna forma de yoga. Muchos practican el sirsasana regularmente y es una postura que se recomienda para muchas enfermedades crónicas.

Hay escasos artículos publicados en el mundo y ninguno en América Latina que describan si hay aumento de la presión intraocular durante la posición de sirsasana y el avance de la neuropatía óptica glaucomatosa en pacientes con glaucoma que practiquen esta actividad¹⁻². El objetivo de este estudio es comunicar los cambios de presión intraocular en personas que practican el sirsasana.

Material y métodos

El objetivo del trabajo fue establecer si existen diferencias estadísticamente significativas de los promedios de presión intraocular (PIO) antes, durante y después de la práctica del sirsasana en diferentes centros de yoga de la ciudad de Buenos Aires. El mues-

treo utilizado fue consecutivo, no probabilístico y con asignación a tratamiento aleatorizado.

Diseño

Estudio de tipo prospectivo longitudinal experimental comparativo (ensayo clínico) a muestras independientes.

Muestras

Los criterios de inclusión fueron toda persona que voluntariamente accediese al examen oftalmológico con el consentimiento informado y personas que pudieran mantener la postura de sirsasana en un período no menor a un minuto. No se incluyeron en el estudio menores de 18 años y mayores de 60 años, personas con alteraciones severas del cuello, personas que no mantengan la posición de sirsasana durante menos de un minuto, enfermedad ocular severa, personas con dificultad para medir confiablemente la presión intraocular, pacientes con cirugía ocular previa y personas que no deseaban participar en los estudios a realizarse (rechazo al consentimiento informado). Se excluyeron de la muestra los datos de los pacientes que no accedieron a ser sometidos a la totalidad de las mediciones.

El trabajo se realizó en el Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, durante el período in-

cluido entre septiembre de 2009 y julio de 2010. A todos los individuos incluidos en este estudio se les presentó un consentimiento informado el cual debió ser leído, aceptado y firmado por el paciente.

Procedimiento

La presión intraocular se midió en ambos ojos con un tonómetro de contacto tono-pen AVIA-Reichert (Reichert Inc.) luego de la aplicación de un colirio de proparacaína al 1% para anestesiarse la córnea, antes y durante la posición de sirsanasa. La toma de PIO pre

y pos posición de sirsasana se realizó con el paciente sentado y con la mirada en posición primaria (figs. 1 y 2). La toma de PIO durante la posición de sirsasana se realizó con el paciente en dicha posición y la mirada en posición primaria. En todas las medidas se tomó especial precaución en aplicar el tonómetro a nivel centro corneal sin necesidad de realizar apertura manual de los párpados (figs. 3 y 4).

En la tabla 1 se resumen los resultados de PIO (promedio, mediana, desvío estándar e intervalo de confianza) expresados en mmHg. Los resultados se



| Variables | n | Promedio | Mediana | Desvío estándar | Intervalo de confianza 95% |
|--------------------|----|----------|---------|-----------------|----------------------------|
| Edad (años) | 11 | 32,3 | 35 | 6,91 | 4,08 |
| PIO pre (mmHg) | 22 | 13,8 | 13,3 | 0,97 | 0,4 |
| PIO durante (mmHg) | 22 | 25,8 | 25,99 | 1,71 | 0,7 |
| PIO después (mmHg) | 22 | 14,9 | 14,64 | 1,41 | 0,59 |

PIO = presión intraocular, n = número de personas.

Tabla 1. Resultados obtenidos de PIO.

expresaron en porcentajes, media \pm desvío estándar, mediana, e intervalos de confianza al 95%. Todos los datos se almacenaron en una hoja de cálculos sistema Excel 2003 (Microsoft). Se calculó un test de Student para muestreo apareado si la variable asumía distribución normal y si no lo asumía se escogió un test no paramétrico (test del signo para muestreo apareado).

Resultados

Se analizaron los datos de 22 ojos de once personas (63,6% eran de sexo masculino y 36,4% femenino) sometidos a toma de presión intraocular con tonopen antes de tomar posición en cuestión, durante la posición de sirsasana por un tiempo no menos de un minuto e inmediatamente después de incorporarse. La mediana de edad fue 35 años (rango 22 a 45 años), la mediana del tiempo de práctica de yoga fue de 36 meses (rango 8 a 240). Una sola persona presentó antecedentes de hipertensión arterial y ninguna refirió antecedentes familiares de glaucoma.

En la tabla 2 se detallan los resultados de PIO antes, durante y después de la posición de sirsasana obtenidos para cada ojo de cada paciente. La figura 5 muestra la representación gráfica de los resultados. El análisis estadístico (test de Student: PIO antes-durante, $t = -30,6979$; PIO antes-después, $t = -5,2095$) reveló que las variaciones de presión (PIO) entre las diferentes posiciones antes, durante y después fueron estadísticamente significativas ($P < 0,005$).

Discusión

El yoga es una de las medicinas alternativas más practicada en todo el mundo³ con demostrados beneficios cardiovasculares y respiratorios⁴. Dumskyj y

colaboradores reportaron una comparación entre pacientes normales y con glaucoma crónico simple⁵. En un estudio se observó un caso de hemorragia subconjuntival sin complicaciones en la visión⁶⁻⁷.

Mani Baskaran y colaboradores determinaron un aumento del doble de la presión ocular en pacientes en la posición de sirsasana en todas las edades pero no demostraron cambios en la biometría ocular y paquimetría con ultrasonido; tampoco un aumento en la prevalencia de hipertensión ocular¹. Sanborn y colaboradores describieron cambios reversibles en el campo visual por perimetría estática en posición invertida⁸⁻⁹.

No está demostrado que la práctica de esta posición en yoga aumente la prevalencia del glaucoma. Bertschinger y colaboradores presentaron un caso de una paciente con un glaucoma juvenil de ángulo abierto la cual comenzó a empeorar en sus campos visuales luego de un año de practicar yoga; estos cambios fueron reversibles unos meses después de terminar con la práctica y claramente no recomienda que la realicen pacientes con glaucoma¹⁰. En este estudio se realizó tomas de presión ocular mediante tonometría ultrasónica (tonopen) antes, durante y después de realizar la posición sirsasana lo cual determinó un aumento de casi el doble de presión ocular.

En síntesis, la presión ocular aumenta casi al doble al mantener la posición de yoga sirsasana independientemente de la edad, lo que tendría importancia clínica en los pacientes que presentan glaucoma y realizan esta posición en yoga, lo cual es contraindicada en estos pacientes. La PIO desciende inmediatamente luego de volver a la posición sentada a niveles similares a la PIO pre posición de yoga.

| PACIENTE | EDAD EN AÑOS | PIO ANTES (mmHg) | PIO DURANTE (mmHg) | PIO DESPUES (mmHg) |
|----------|--------------|------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | 35 | 12 | 27 | 15 |
| | | 13 | 26 | 15 |
| 2 | 45 | 13 | 30 | 13 |
| | | 11 | 26 | 11 |
| 3 | 41 | 14 | 24 | 15 |
| | | 14 | 25 | 17 |
| 4 | 36 | 14 | 24 | 14 |
| | | 13 | 23 | 13 |
| 5 | 33 | 15 | 26 | 16 |
| | | 15 | 26 | 16 |
| 6 | 40 | 13 | 28 | 16 |
| | | 13 | 29 | 16 |
| 7 | 25 | 13 | 26 | 13 |
| | | 14 | 26 | 15 |
| 8 | 22 | 12 | 23 | 13 |
| | | 13 | 24 | 13 |
| 9 | 29 | 14 | 26 | 15 |
| | | 14 | 26 | 14 |
| 10 | 33 | 15 | 27 | 17 |
| | | 15 | 28 | 16 |
| 11 | 38 | 13 | 26 | 15 |
| | | 13 | 25 | 14 |

Tabla 2. Valores de PIO obtenidos en cada paciente.

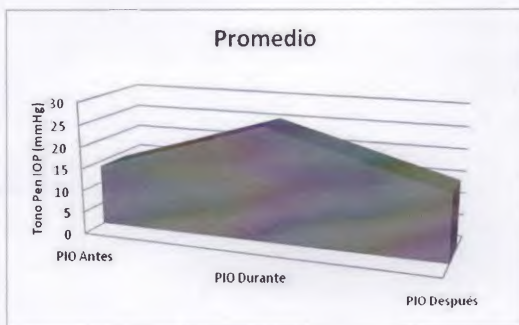


Figura 5. Comparación entre la presión de base en posición sirsasana e inmediatamente después de incorporarse. Se puede observar un aumento de casi el doble en la presión intraocular.

Referencias

1. Baskaran M, Raman K, Ramani KK. Intraocular pressure change and ocular biometry during sirsasana (headstand posture) in yoga practitioners. *Ophthalmology* 2006; 113: 1327-32.
2. Saper RB, Eisemberg DM, Davis RB, et al. Prevalence and patterns of adult yoga use in the United States: results of a national survey. *Altern Health Med* 2004; 10: 44-9.
3. Singh V, Raidoo DM, Harries CS. The prevalence, patterns of usage and people's attitude towards complementary and alternative medicine (CAM) among the Indian community in Chatsworth, South Africa. *BMC Complement Altern Med* 2004; 4: 3.
4. Manjunath NK, Telles S. Effects of sirsasana (headstand practice on autonomic and respiratory variables. *India J Physiol Pharmacol* 2003; 47: 34-42.
5. Dumskyj MJ, Mathias CJ, Dore CJ, et al. Postural variation in intraocular pressure in primary chronic autonomic failure. *J Neurol* 2002; 249: 712-8.
6. Margo CE, Rowda J, Barletta J. Bilateral conjunctival varix thromboses associated with habitual headstanding [letter]. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 726-7.
7. Rosen DA, Jhonston VC. Ocular pressure patterns in de valsalva maneuver. *Arch Ophthalmol* 1959; 62: 810-6.
8. Sanborn GE, Friberg TR, Allen R. Optic nerve dysfunction during gravity inversion: visual field abnormalities. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 774-6.
9. Linder BJ, Trick GL, Wolf ML. Altering body position affects intraocular pressure and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 1492-7.
10. Bertschinger DR, Mendrinos E, Dosso A. Yoga can be dangerous-glaucomatous visual field defect worsening due to postural yoga. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1413-4.

Queratopatía por abuso de anestésicos

Liliana Abuin; María Cecilia Defeo; Elsa Ferella; Miriam Leticia Huarte
Servicio de Oftalmología, Hospital Profesor Dr. R. Rossi, La Plata, Argentina.

Resumen

Objetivo: Describir y comunicar una serie de casos de queratopatía por abuso de anestésico tópico.

Informe de casos: Se realizó un estudio retrospectivo de cinco casos de queratopatía por abuso de anestésicos tópicos registrados entre los años 2008 y 2010 en el Servicio de Oftalmología del Hospital Prof. Dr. R. Rossi de La Plata. La totalidad de los pacientes tuvo siempre como antecedente una lesión corneal dolorosa que actuó como gatillo y factor desencadenante en la adquisición del anestésico ocular sin prescripción. Una personalidad con rasgos de marcada intolerancia al dolor y sesgo adictivo hicieron que el efecto tóxico del anestésico sobre la córnea se potenciara por la frecuencia en la colocación y negación a reconocer el uso.

Discusión: La queratopatía por abuso de anestésicos es afortunadamente poco frecuente pero se debe sospechar en especial frente a abscesos corneales estériles, en pacientes con peculiaridades de padecer una psicopatía. El diagnóstico definitivo lo hace una anamnesis exhaustiva y dirigida a poner en evidencia el tóxico.

Conclusión: La queratopatía por abuso de anestésicos tópicos se produce por efecto tóxico directo dando como resultado un defecto epitelial persistente expresado como infiltrado estromal anular y por la liberación de antígenos debido a la ruptura de células epiteliales que determinan la destrucción tisular y celular difusa.

Palabras clave: queratopatía, anestésicos tópicos, infiltrado estromal, células epiteliales.

Anaesthetic abuse keratopathy

Abstract

Objective: To describe and report a series of keratopathy cases due to topical anaesthetics abuse.

Cases reports. Analysis was performed on five retrospective cases of topical anaesthetics abuse keratopathy registered between 2008 and 2012 in the Ophthalmology Department of the Hospital Prof. Dr. R. Rossi, La Plata, Argentina.

Discussion: The anesthetic abuse keratopathy is fortunately rare but should be suspected especially against sterile corneal abscesses in patients with peculiarities of suffering from psychopathy. The definitive diagnosis makes a thorough history and directed to bring out the toxic.

Conclusion: Keratopathy by topical anaesthetics abuse is produced by direct toxic effect resulting in persistent epithelial defect, expressed as annular infiltrated stroma and by antigens liberations a result of epithelial cells that determine tissue and diffuse cells destructions.

Keywords: keratopathy, topical anaesthetics, infiltrated stroma, epithelial cells.

Ceratopatía por abuso de anestésicos

Resumo

Objetivo: Descrever e relatar uma série de casos de ceratopatía por abuso de anestésico tópico.

Relato de casos: Foi realizado um estudo retrospectivo de cinco casos de ceratopatía por abuso de anestésicos tópicos registrados entre os anos 2008 e 2010 no Serviço de Oftalmologia do Hospital Prof. Dr. R. Rossi da cidade de La Plata. Todos os pacientes tinham antecedente de lesão corneana dolorosa agindo como gatilho e fator desencadeante na aquisição do anestésico ocular sem prescrição médica. Uma personalidade com traços de grande intolerância à dor e tendência aditiva potencializaram o efeito tóxico do anestésico na córnea pela frequência na colocação e negação a reconhecer o uso.

Discussão: A ceratopatía por abuso de anestésicos é, felizmente, pouco frequente, mas deve-se suspeitar especialmente quando houver abscessos corneanos estéreis em pacientes com peculiaridades de padecer uma psicopatía. O diagnóstico definitivo é feito mediante uma anamnese exhaustiva e focada em evidenciar o tóxico.

Conclusões: A ceratopatia por abuso de anestésicos tópicos é produzida por efeito tóxico direto dando como resultado um defeito epitelial persistente manifestado como infiltrado estromal anular e pela liberação de antígenos devido à ruptura de células epiteliais que determinam a destruição tecidual e celular difusa.

Palavras chave: ceratopatia, anestésicos tópicos, infiltrado estromal, células epiteliais.

Autor responsable: Miriam Leticia Huarte
Calles 37 y 116, La Plata
Teléfono: 0221 4232143
ojosrossi@yahoo.com.ar

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658) 2012; 5(3): 95-101.

Introducción

Los anestésicos tópicos han sido usados en oftalmología desde 1859 con la introducción de la cocaína. Su uso está reservado a los procedimientos y exámenes oftalmológicos. Su toxicidad corneal se conoce desde 1938 y a partir de entonces varios casos de abuso de anestésicos a nivel ocular han sido informados, incluyendo anestésicos tales como tetracaína, benoxinato y proparacaína, siendo esta última la más utilizada en nuestro medio.

El efecto tóxico de los anestésicos tópicos ocurre como consecuencia de la disrupción del epitelio corneal¹. Los cambios bioquímicos en el parénquima son los causantes de la típica lesión que se expresa como infiltrado estromal, en general forma anular con necrosis celular difusa.

El uso inadecuado del anestésico y/o una alta frecuencia diaria en gotas genera un cuadro clínico ocular de daño corneal que varía desde una queratitis ulcerativa crónica hasta una cicatrización corneal severa con neovascularización y restricción visual consecuente.

El cuadro inicial se asemeja muchas veces al de otras patologías corneales lo que, sumado a la tan frecuente negación del abuso por parte del paciente, dificulta el diagnóstico diferencial².

Presentamos nuestra experiencia en cinco casos de queratitis por abuso de anestésicos, donde las dificultades diagnósticas fueron la regla y donde el único tratamiento eficaz terminó siendo la suspensión del tóxico sobre la córnea.

Informe de casos

Se realizó un estudio retrospectivo de 5 casos de queratopatía por abuso de anestésicos tópicos registrados entre los años 2008 y 2010 en el Servicio de Oftalmología del Hospital Prof. Dr. Rossi de la ciudad de La Plata. Los pacientes ingresaron al servicio tanto por la guardia oftalmológica como por la sección Córnea, algunos de ellos derivados de otros centros con la lesión corneal instaurada. Se evaluaron antecedentes previos,

se tomaron muestras citobacteriológicas, micológicas y en algunos casos se pudo llevar a cabo investigación parasitológica con coloración de calco flúor white.

Caso n° 1

Varón de 36 años consultó por molestias en ambos ojos (AO). Llevaba más de un mes bajo tratamiento con su oftalmólogo por queratoconjuntivitis epidémica (QCE) con colirios de antibióticos y corticosteroides. Presentaba en AO una AV menor de 1/10. A la biomicroscopía (BMC) se observó úlcera corneal de más de 11 mm de diámetro, infiltrado estromal anular e hipopión (figs. 1-3). Se realizaron test diagnósticos de laboratorio y tratamiento empírico considerándose como diagnósticos diferenciales la etiología herpética necrotizante, queratitis micótica o parasitaria.

El laboratorio fue negativo para las infecciones sospechadas por lo que se insistió en una anamnesis más detallada, donde surgió el uso constante y adictivo de anestésicos tópicos (proparacaína) 7 a 10 veces por día (llegó a comprar hasta dos unidades al día). Obtenía las gotas de forma ilícita, sin receta, en una farmacia de su localidad. Se le advirtió al paciente de la toxicidad de dicha medicación, no lográndose suspender su uso debido a una clara adicción. Se realizó tratamiento interdisciplinario con psiquiatría por el cuadro de ansiedad y excitación producto del intenso dolor que padecía al retirar el anestésico. Dicho cuadro requirió incluso internación debido a la dependencia generada, lográndose controlar la adicción recién al cabo de un año y estabilizar el cuadro clínico. Las secuelas corneales fueron irreversibles con grave deterioro de la agudeza visual en AO: 1/10 difícil.

Caso n°2

Mujer de 65 años consultó con diagnóstico anterior de herpes corneal de ojo derecho. En tratamiento con antivirales, declaró además estar automedicada con proparacaína desde hacía 20 días. Al examen presentaba AV: OD: visión bultos (VB) OI: 8/10. BMC:

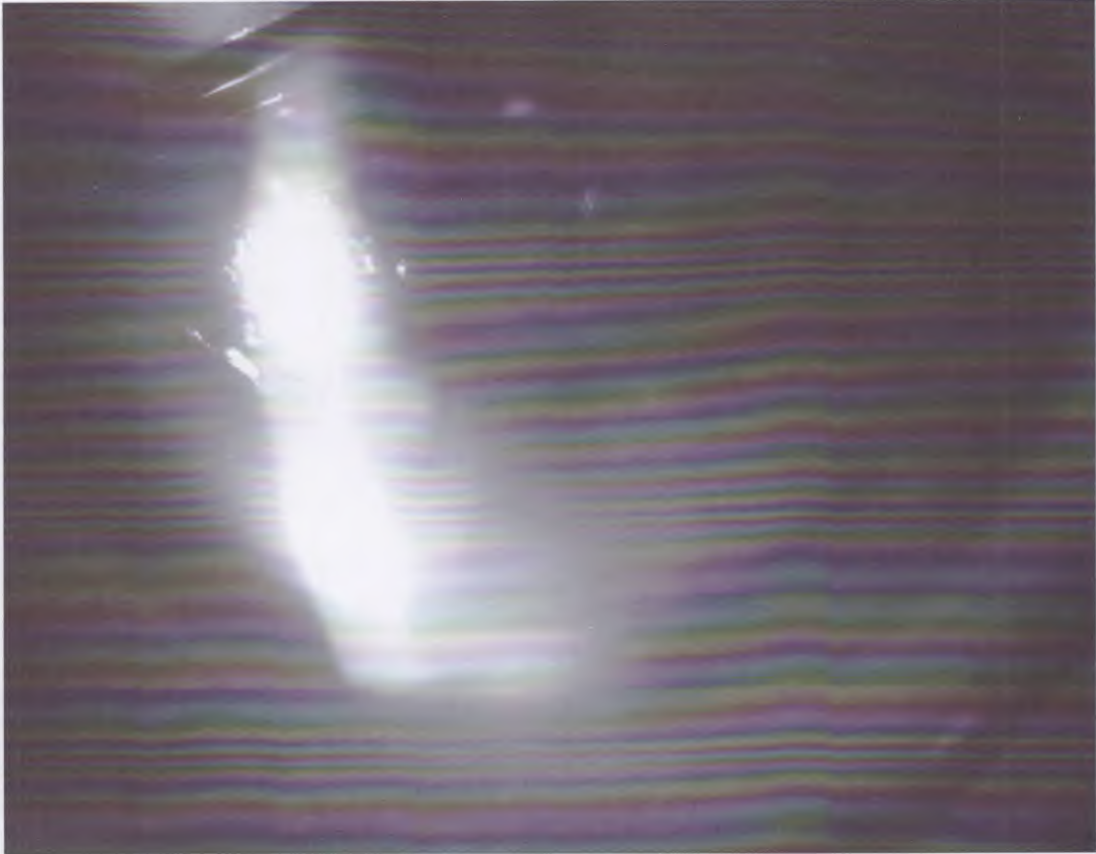
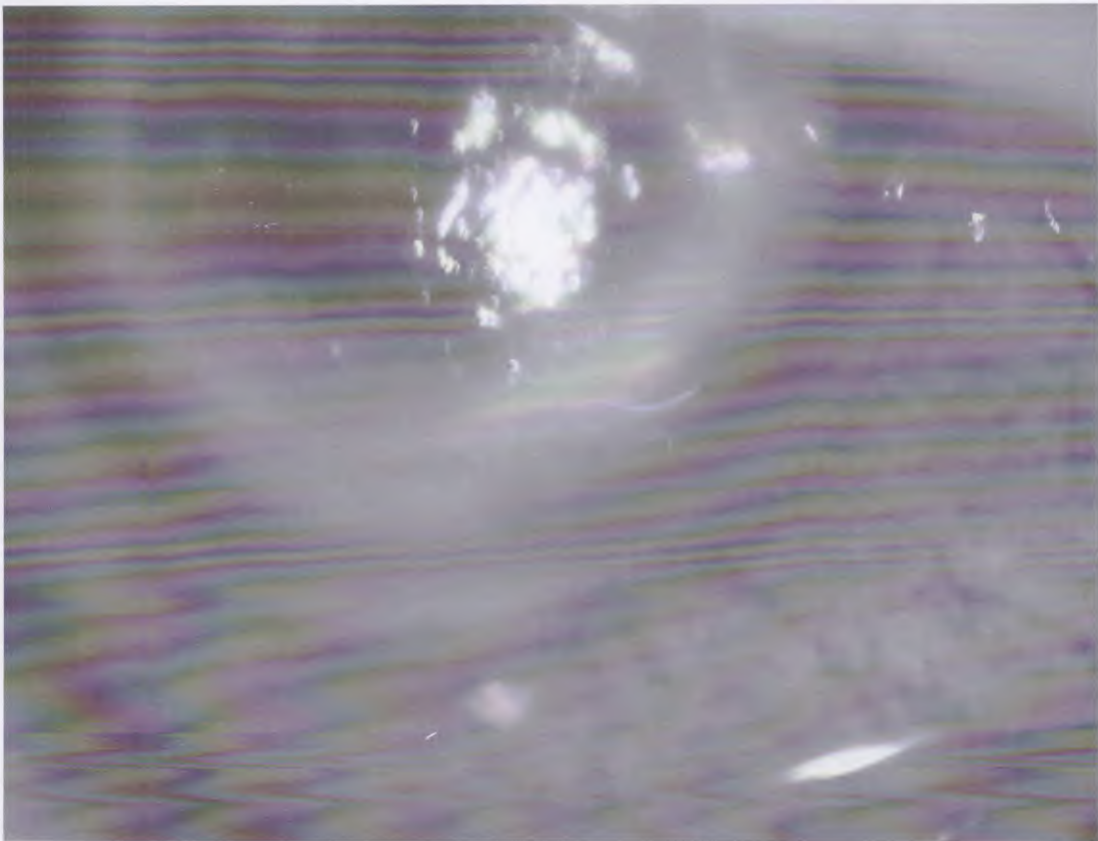


Figura 1. Infiltrado anular corneal (arriba). **Figura 2.** Ulcera anular e hipopión grado I (abajo).



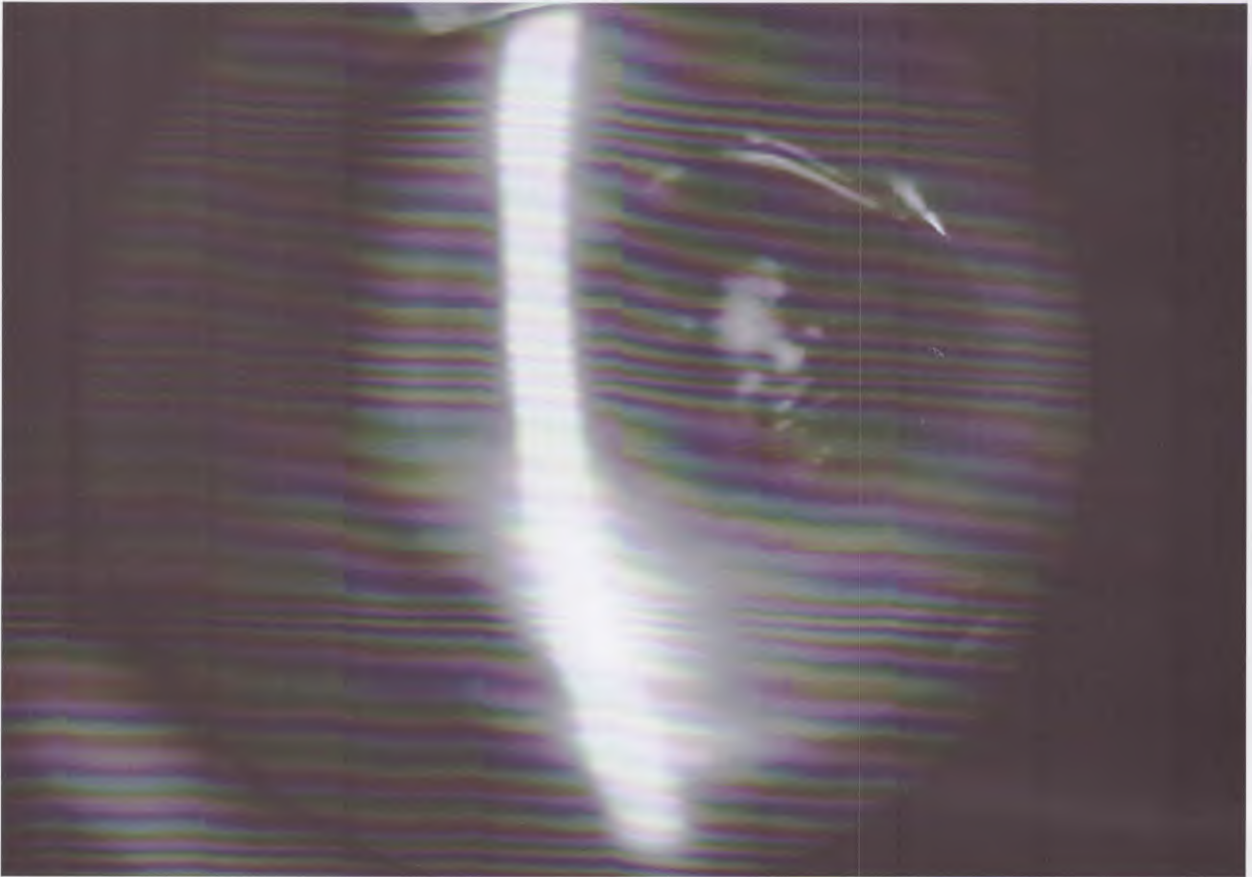


Figura 3. Ulcera corneal mayor de 11 mm con tinción limbar.

úlceras de córnea central con infiltrado estromal. Se le advirtió sobre la toxicidad del anestésico y a pesar de indicar su suspensión, la paciente continuó su uso por intolerancia al dolor con el consiguiente empeoramiento del cuadro. No volvió a controles desconociéndose su evolución posterior, siendo la última AV constatada de VB.

Caso n° 3

Varón de 46 años, HIV+, consultó por úlcera corneal por cuerpo extraño en ojo izquierdo que evolucionaba desfavorablemente a pesar del tratamiento, observándose al momento del examen AV: 10/10 en OD y VB en OI; úlcera corneal con infiltrado estromal anular llamativamente indolora. Ante un nuevo interrogatorio admitió el uso de anestésico tópico desde el comienzo del cuadro varias veces al día. En forma conjunta con el servicio de anestesiología y psiquiatría se logró suspender el anestésico mediante el uso de opiáceos y psicofármacos, con la consiguiente estabilización del cuadro. Quedó severa secuela de opacificación corneal y disminución de su AVMC que al momento del alta médica era de 2/10.

Caso n° 4

Varón de 22 años, chapista, que consultó por dolor de 20 días de evolución luego de la extracción de cuerpo extraño corneal. Se observó en el ojo afectado (OI) queratopatía en anillo de 6.5 x 8 mm, con centro más claro y úlcera que involucraba a todo el epitelio (fig. 4).

La gravedad del cuadro hizo profundizar la anamnesis y reconoció el uso indiscriminado de anestésico tópico.

Se instituyó un tratamiento local y apoyo psicológico temprano, lográndose la reepitelización completa en dos meses con mínimas secuelas AV: OI 9/10 CC.

Caso n° 5

Varón de 40 años, soldador. Consultó por dolor en OD con el antecedente de cuerpo extraño metálico de 14 días de evolución. Se constató la presencia de un absceso preponderantemente anular. Al profundizar el interrogatorio el paciente refirió haberse automedicado con proparacaína. Requirió de manejo especializado por psiquiatría debido a severa excitación psicomotriz presentada luego de discontinuar el

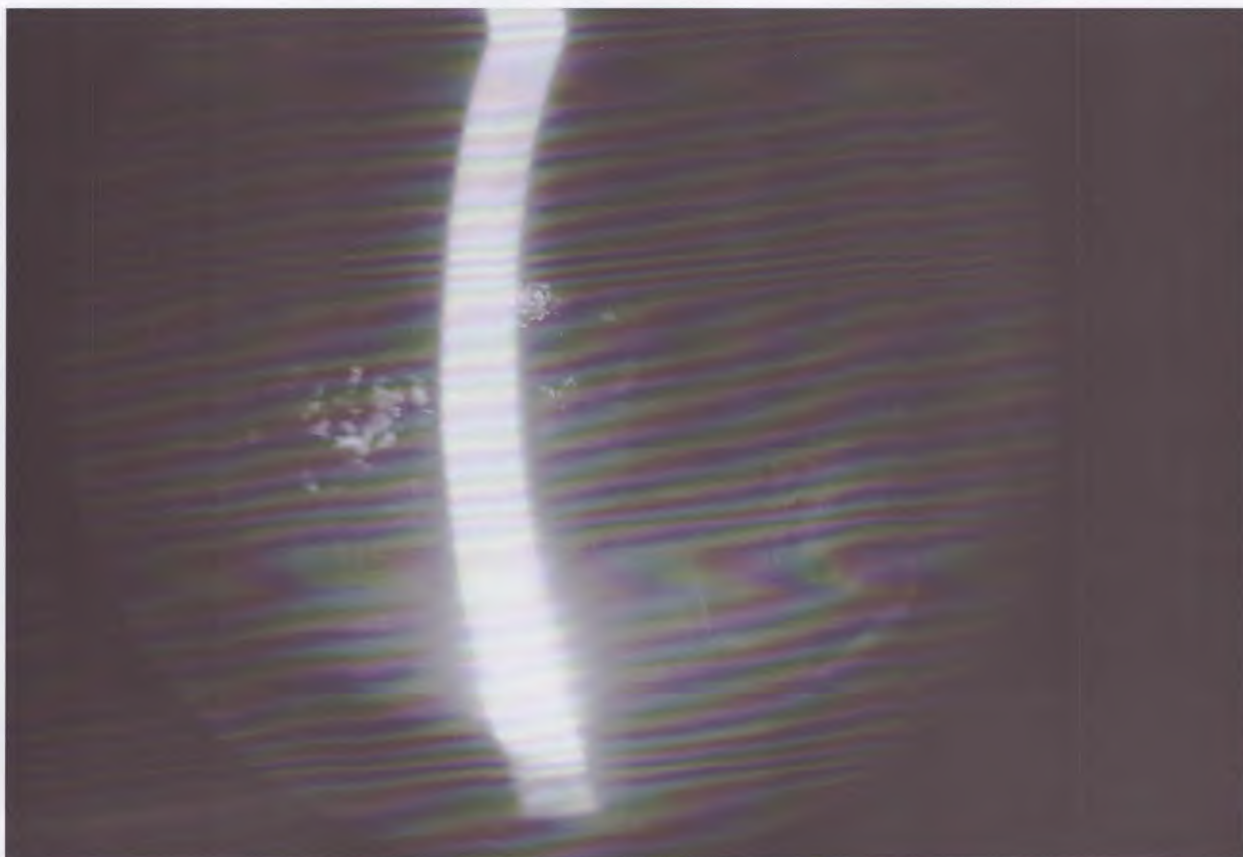


Figura 4. Ulcera que afecta la casi totalidad corneal.

uso de la anestesia. Al cabo de 40 días se obtuvo la reepitelización completa con un mínimo defecto leucomatoso (fig. 5).

En todos los casos surgió la etiología tóxica como producto de un interrogatorio exhaustivo dirigido ante la sospecha dada por el cuadro clínico biomicroscópico, la falta de respuesta a cualquiera de los colirios usados y algunos rasgos de personalidad que ameritaban duda de los relatos de los pacientes al momento de la consulta.

Se registró el momento exacto en el que se hizo el diagnóstico clínico de la intoxicación por anestésico.

A partir de este punto, el seguimiento a nivel ocular de los pacientes fue llevado a cabo a través de la medición de la úlcera, la evolución de los infiltrados, así como también el registro de la uveítis reactiva. Alteraciones de orden clínico, como las psiquiátricas se presentaron en la totalidad de los pacientes. Si bien no se posee el seguimiento prolongado de algunos de los casos relatados, los rasgos de personalidad manifestados al momento del diagnóstico no hacen más que confirmar que estos pacientes presentaban un cuadro psiquiátrico de base con orientación a la drogodepen-

dencia; mostraban como rasgos comunes trastornos de ansiedad, negación al uso del fármaco y antecedentes de uso de otras drogas.

Todos los pacientes recibieron localmente colirios con AINES, ungüentos con eritromicina y vitamina A, ciclopléjicos y oclusión. Además recibieron apoyo psicológico y psiquiátrico con fármacos específicos para estas situaciones de drogodependencia.

En todos los casos la lesión residual consistió en diferentes grados de opacificación corneal con neovascularización, pero fue más grave cuanto más tiempo se demoró el diagnóstico y la suspensión del anestésico (tabla 1).

Discusión

La queratopatía por abuso de anestésico es una consecuencia desafortunada, innecesaria y generalmente autoinfligida que puede asemejarse a otras enfermedades oculares. El mecanismo tóxico de los anestésicos es controvertido y se postulan dos teorías: *tóxica directa*, que afecta la migración de las células epiteliales provocando un defecto epitelial persistente y *autoinmune*, por la liberación de antígenos debido a la ruptura de

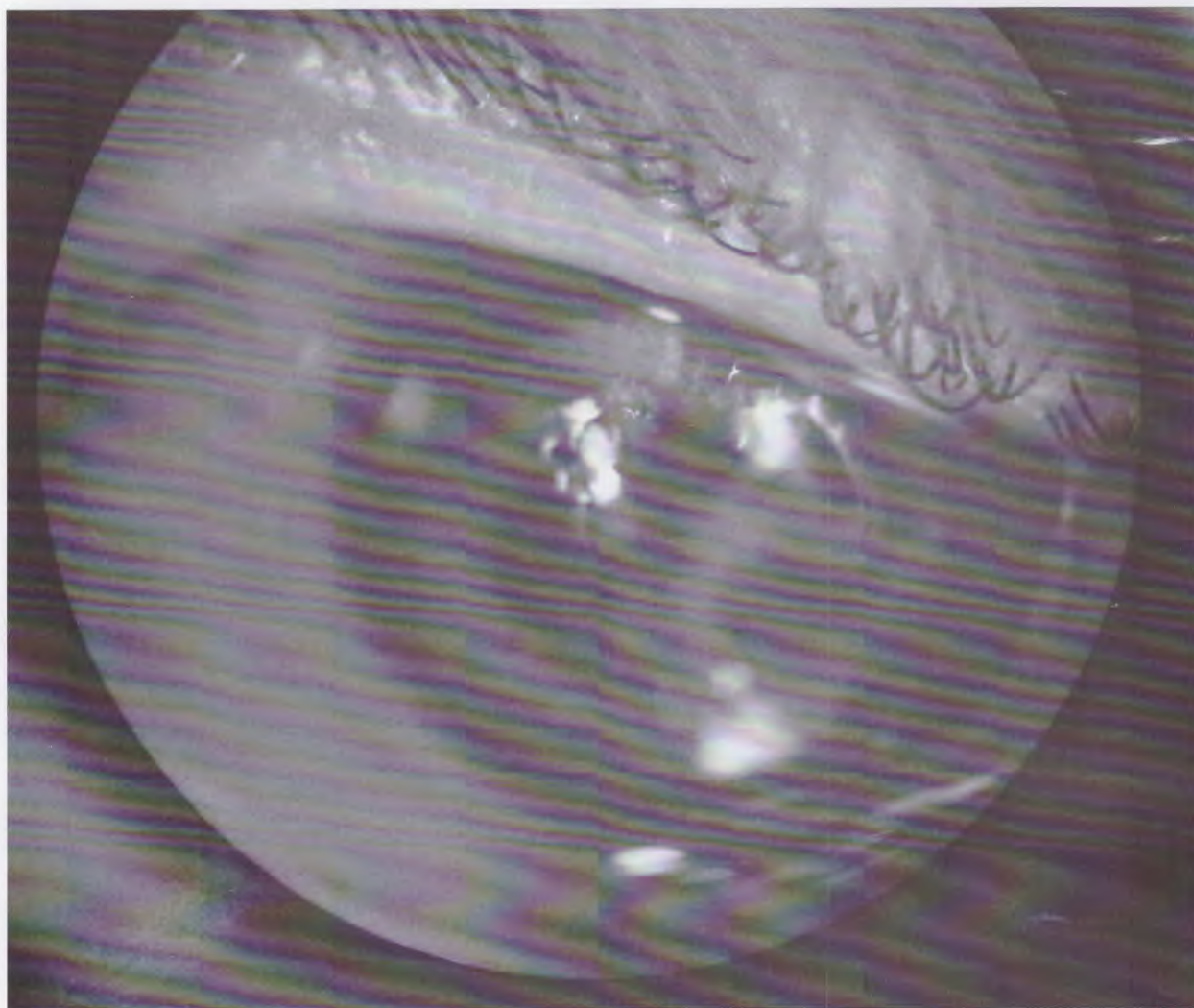


Figura 5. Secuela al final del tratamiento.

las células epiteliales que provoca destrucción tisular y celular.

Los agentes anestésicos actúan interfiriendo la transmisión del sodio en la membrana neuronal bloqueando la sensación del dolor. Los efectos tóxicos son directa e indirectamente sobre las células epiteliales, desmosomas y elementos del citoesqueleto corneal, alterando el metabolismo y la función celular e indirectamente produciendo pérdida de las microvellosidades epiteliales que causan inestabilidad del film lagrimal³⁻⁵. Estos cambios conducen a sequedad de la superficie e inhiben la reepitelización. Las células endoteliales expuestas al anestésico muestran pérdidas de la citoestructura hexagonal y anormalidad de las uniones intercelulares.

El cuadro ocular presenta gran similitud con otras queratopatías infecciosas anulares, como la *Acantamoeba*, algunas formas clínicas de *Herpes* estromal, hongos

y bacterias Gram negativas, así como úlceras neurotróficas, aunque estas son indoloras, por lo que inicialmente permanecen subdiagnosticadas. Habitualmente estos pacientes están polimedicados con agentes específicos para estos gérmenes y solo comienzan a generar duda ante los cultivos que arrojan resultados negativos (si es que se dispone de laboratorios de calidad) o ante la falta absoluta de respuesta al tratamiento empírico.

Solo la sospecha clínica y la anamnesis profunda permiten llegar al diagnóstico, es decir, cuando se logra que el paciente admita el uso descontrolado del fármaco.

La mayoría de los casos comienzan con alguna patología de la superficie ocular que causa dolor y lleva al paciente a obtener el anestésico con o sin consulta médica.

Es de notar que ningún profesional oftalmólogo prescribe anestésico ocular.

| Casos | Sospecha diagnóstica inicial | Tiempo al diagnóstico | Tiempo de uso del anestésico | AV inicial | BMC | Dificultad en la suspensión del anestésico | AV final | Secuelas |
|----------------|---|-----------------------|------------------------------|---------------------------|---|--|---|-------------------------------------|
| 1 ♂ 36 años | Queratoconjuntivitis epidémica. Herpes corneal AO | 20 días | 10 días | OD:VB OI: 1/10 | AO úlcera 11 mm hipopión e infiltrado anular | Brote sicótico que requirió internación | OD: 1/10, OI: 8/10 con corrección | Leucoma con neovascularización AO |
| 2 ♀ 65 años | Herpes simple OD | 60 días | 20 días | OD:VB OI: 8/10 | OD úlcera central anular e infiltrado estromal | Negación, crispación y abandono | | |
| 3 ♂ 46 años | QCE posextracción de cuerpo extraño | | | | AO úlcera corneal anular | Tranquilizantes mayores para control de adicción. HIV+ | | |
| 4 ♂ 22 años | Cuerpo extraño infectado | 23 días | 15 días | OD: 10/10 (S/P) OI:VCD | OI úlcera en anillo de 6.5 x 8 mm | Apoyo psicológico y benzodiacepinas | OD: 10/10 OI: 7/10 a 9/10 con corrección | Leucoma central con vascularización |
| 5 ♂ 40 años | Cuerpo extraño corneal | 14 días | 10 días | OD:VCD OI: 10/10 | Absceso anular corneal de 5 x 5 mm con hipopión | Apoyo psicológico y benzodiacepinas | OD 8/10 OI: 10/10 | Nébulas central |

Tabla 1. Comparación de los cinco casos.

En los países desarrollados el acceso a la medicación suele hacerse en complicidad con trabajadores del área sanitaria⁶. Por el contrario, en nuestra serie de casos el medicamento se obtuvo siempre por compra directa en farmacias sin prescripción médica.

El perfil psicológico de estos pacientes resultó ser muy similar, presentando trastornos de ansiedad, dependencia a otras sustancias y negación al uso del anestésico, aun siendo advertidos de los potenciales peligros⁷.

Creemos conveniente destacar la importancia de un interrogatorio exhaustivo al paciente y a su entorno a fin de evitar el retraso en el diagnóstico y las devastadoras consecuencias que trae aparejada.

Ante los reiterados casos de abuso de anestésico atendidos en este servicio se puso al tanto de esta situación al Colegio de Farmacéuticos de La Plata y de la Provincia de Buenos Aires, donde se denunciaron las irregularidades que se advierten en la venta sin receta de este tipo de medicamentos por parte de un profesional farmacéutico.

Referencias

1. Chern KC, Meisler DM, Wilhelmus KR, Jones DB, Stern GA, Lowder CY. Corneal anesthetic abu-

se and Candida keratitis. *Ophthalmology* 1996; 103: 37-40.

2. Kim JY, Choi YS, Lee JH. Keratitis from corneal anesthetic abuse after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23: 447-9.

3. Rosenwasser God; Hollard S, Pflugfelder SC *et al.* Topical anesthetic abuse. *Ophthalmology* 1990; 97: 967-72.

4. Varga JH, Rubin Feld RS, Wolf TC *et al.* Topical anesthetic abuse ring keratitis: report of four cases. *Cornea* 1997; 16: 424-9.

5. Witson FM. Toxic and allergic reactions to topical ophthalmic medications. En: Arffa RC (ed.). *Grayson's diseases of the cornea*. 3rd ed. St Louis: Mosby Year Book, 1991, p. 638-40.

6. Ansari H, Garibaldi DC, Jun AS. Anaesthetic abuse keratopathy as a manifestation of ocular Munchausen's syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34: 81-3.

7. Wasserman BN, Liss RP. Recurrent corneal ulceration as late complication of toxic keratitis. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 245-246.

Tratamiento de queratitis micótica por *Fusarium* con crosslinking corneal

Gustavo Galperin^{a, c}, Martín Berra^{a, c}, Julia Tau^a, Gabriela Boscaro^b, Jorge Zarate^a y Alejandro Berra^a

^aLaboratorio de Investigaciones Oculares, Buenos Aires.

^bBioFundus, Buenos Aires.

^cHospital Pedro Lagleyze, Buenos Aires.

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia de *crosslinking* corneal (riboflavina/luz ultravioleta A) como una modalidad terapéutica en la queratitis por hongos del género *Fusarium*.

Métodos: Veinticuatro conejos fueron anestesiados sistémicamente y luego inoculados en el estroma de la córnea derecha con una suspensión de *Fusarium solani* (105 unidades formadoras de colonias [UFC]/ml). Los conejos se dividieron en dos grupos: uno fue tratado con *crosslinking* corneal (CXL) 72 horas después de la infección y el otro no recibió ningún tratamiento (control). Todos los ojos de ambos grupos fueron examinados antes del CXL (días 0 y 3) y después del mismo (día 7). Los ojos fueron enucleados y los botones corneales fueron enviados para su análisis microbiológico y anatómico-patológico.

Resultados: Todos los animales desarrollaron queratitis por *Fusarium*, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos antes del tratamiento (día 0, $p = 0,397$ y el día 3, $p = 0,702$). Después del tratamiento con CXL, la diferencia en los resultados clínicos en el día 7 entre los grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$), el grupo CXL mostró el puntaje clínico más bajo. El grupo CXL presentó $22,45 \pm 5,09$ UFC/g y el grupo control $42,5 \pm 3,12$ UFC/g, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,01$). En los tres botones del grupo control se observó una cantidad similar de hifas de *Fusarium* y células inflamatorias. En dos de los tres botones de análisis del grupo CXL se observaron menor cantidad de hifas de *Fusarium* y células inflamatorias en comparación con el grupo control.

Conclusiones: El tratamiento de la queratitis por hongos con CXL parece ser eficaz en la disminución de la intensidad y la severidad de la queratitis infecciosa por *F. solani*. Por lo que concluimos que el CXL puede ser útil como tratamiento coadyuvante al tratamiento médico en infecciones resistentes.

Palabras clave: córnea, *crosslinking*, *Fusarium solani*, queratitis, riboflavina.

Treatment of fungal keratitis from *Fusarium* infection by corneal cross-linking

Abstract

Purpose: To evaluate the efficacy of corneal cross-linking (CXL) (riboflavin-UV-A) as a simple therapy in *Fusarium* keratitis.

Methods: Twenty-four rabbits were systemically anesthetized, and the stromata of their right corneas were inoculated with *Fusarium solani* [105 colony-forming units (CFU) per milliliter]. Rabbits were divided into 2 groups: one was treated with CXL 72 hours after infection and the other did not receive any treatment (control). All eyes in both the groups were examined before (days 0 and 3) and after (day 7) CXL treatment. The eyes were enucleated, and corneal buttons were sent for microbiological and histological examinations.

Results: All animals developed *Fusarium* keratitis; there was no statistically significant difference between groups before treatment (day 0, $P = 0.397$ and day 3, $P = 0.702$). After CXL treatment, the difference in clinical scores on day 7 between groups was statistically significant ($P = 0.001$); the CXL group showed significant lower clinical score. The CXL group had 22.45 ± 5.09 CFU/g compared with 42.5 ± 3.12 CFU/g in the control group; this difference was statistically significant

($P = 0.01$). In the 3 buttons of the control group, similar amounts of *Fusarium* hyphae and inflammatory cells were observed. In 2 of the 3 buttons analyzed from the CXL group, fewer *Fusarium* hyphae, inflammatory cells, and nonspecific stromal changes were observed compared with the control group.

Conclusions: Treatment of fungal keratitis with CXL seems to be effective in decreasing the intensity and severity of infectious keratitis by *F. solani*. This therapy may be useful as a coadjuvant in the medical treatment of resistant infections.

Keywords: cornea, cross-linking, *Fusarium solani*, keratitis, riboflavin-UV-A.

Tratamiento de ceratite micótica por *Fusarium* con *crosslinking* corneano

Resumo

Objetivo: Avaliar a eficácia do *crosslinking* corneano (riboflavina/luz ultravioleta A) como uma modalidade terapêutica na ceratite por fungos do género *Fusarium*.

Métodos: Vinte e quatro coelhos foram anestesiados sistematicamente e depois inoculados no estroma da córnea direita com uma suspensão de *Fusarium solani* (105 unidades formadoras de colônias [UFC]/ml). Os coelhos dividiram-se em dois grupos: um foi tratado com *crosslinking* corneano (CXL) 72 horas depois da infecção e o outro não recebeu nenhum tratamento (controle). Todos os olhos de ambos os grupos foram examinados antes do CXL (dias 0 e 3) e depois do mesmo (dia 7). Os olhos foram enucleados e os botões corneais foram enviados para uma análise microbiológica e anatomopatológica.

Resultados: Todos os animais desenvolveram ceratite por *Fusarium*, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos antes do tratamento (dia 0, $p = 0,397$ e o dia 3, $p = 0,702$). Depois do tratamento com CXL, a diferença nos resultados clínicos no dia 7 entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$), o grupo CXL mostrou a PONTAGEM clínico menor. O grupo CXL apresentou $22,45 \pm 5,09$ UFC/g e o grupo controle $42,5 \pm 3,12$ UFC/g, essa diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,01$). Nos três botões do grupo controle observou-se uma quantidade similar de hifas de *Fusarium* e células inflamatórias. Em dois dos três botões de análise do grupo CXL observaram-se menor quantidade de hifas de *Fusarium* e células inflamatórias em comparação com o grupo controle.

Conclusões: O tratamento da ceratite por fungos com CXL parece ser eficaz na diminuição da intensidade e a severidade da ceratite infecciosa por *F. solani*. Pelo que concluímos que o CXL pode ser útil como tratamento coadjuvante ao tratamento médico em infecções resistentes.

Palavras chave: córnea, *crosslinking*, *Fusarium solani*, ceratite, riboflavina.

Autor responsable: Martín Berra
Uniburu 950, entrepiso,
1114 Buenos Aires
martinberra81@hotmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658) 2012; 5(3): 102-107.

Introducción

Las infecciones corneales tienen un profundo impacto en la calidad visual de la población, siendo hoy en día una importante causa de ceguera que requiere de un tratamiento quimioterápico o quirúrgico adecuado para preservar la visión¹.

En la actualidad existe una importante variedad de antimicrobianos que nos permiten tratar adecuadamente los diferentes tipos de infecciones corneales; sin embargo, debido a la creciente resistencia que desarrollan los gérmenes²⁻⁵ —siendo el caso más reciente el de las fluoroquinolonas⁶⁻⁹—, las infecciones pueden seguir progresando y requerir de tratamientos más agresivos para intentar su curación.

Las queratitis micóticas representan una de las formas más graves de infecciones corneales por su difícil diagnóstico y porque los antimicóticos no son tan efectivos como los antibióticos. Presentan escasa penetración corneal, se suelen utilizar en infecciones ya avanzadas y resulta más dificultoso obtener las preparaciones tópicas^{1,8}.

En los últimos años ha habido un incremento notable de reportes de infecciones por hongos²⁻³ posiblemente debido a la alteración de la flora bacteriana producto de la sobreutilización de antibióticos tópicos, la extensa utilización de corticoides y la mejora de los métodos de diagnóstico. Técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa y la microscopía

confocal han sido de gran ayuda en la identificación y el posterior tratamiento de diferentes infecciones micóticas.

Los hongos acceden a la córnea a través de un defecto epitelial que generalmente se debe a traumatismos con vegetales⁴, lentes de contacto^{2,5} o a enfermedades graves de la superficie ocular, y una vez en el estroma producen necrosis e inflamación. Pueden penetrar la membrana de Descemet intacta y de esta manera llegar a la cámara anterior.

La incidencia de las infecciones por hongos varía según la región y es más común en regiones con climas cálidos y húmedos. La flora normal de la superficie ocular incluye muchas especies de hongos⁶⁻⁷.

Las infecciones corneales producidas por *Fusarium solani* representan un tipo grave de la infección debido a la virulencia del hongo y su resistencia a medicamentos antifúngicos⁸. Puede causar complicaciones graves como descemetocelce, perforación, endoftalmiitis y pérdida visual irreversible⁹.

El efecto de los rayos ultravioleta (UV) en los microorganismos fue demostrado en numerosos artículos¹⁰⁻¹¹ y los rayos UV se utilizan comúnmente en las salas de operaciones para mejorar las condiciones de esterilidad. En 1960 se descubrió que la riboflavina expuesta a los rayos UV puede inactivar el ARN de algunos virus¹² y estudios recientes han demostrado que la riboflavina actúa como un fotomediador al inactivar patógenos en plasma, plaquetas y glóbulos rojos¹³⁻¹⁴. Además, se ha demostrado que el tratamiento combinado UV-A y riboflavina aumenta la resistencia de la córnea contra la digestión enzimática de los microorganismos¹⁵.

Materiales y métodos

Aislamiento de *Fusarium solani*

La cepa de *Fusarium solani* fue aislada de un paciente con queratitis micótica. El aislamiento fue cultivado en placas de agar papa dextrosa a 28°C. La preparación del inóculo se realizó por lavado la superficie del cultivo con Tween 80 al 0,1% en solución fisiológica estéril; luego se filtró la suspensión a través de dos capas de gasa estéril para retirar fragmentos de hifas. La suspensión de esporas fue transferida a un tubo estéril y centrifugado a 10.000 g. El sobrenadante se removió cuidadosamente con una pipeta estéril y las conidias (pellet) fueron resuspendidas en solución fisiológica estéril para producir el inóculo final de 8.6×10^4 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml.

Animales

El estudio incluyó a 24 conejos blancos New Zealand de peso 2,5-3 kg. Todos los conejos se trataron de acuerdo con las normas de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología para el uso de animales en investigación oftalmológica y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional. Los conejos fueron anestesiados con clorhidrato de ketamina intramuscular 50 mg/kg y xilacina 5 mg/kg antes de todas las intervenciones. Para anestesiarse las córneas se aplicó tópicamente clorhidrato de proparacaína 0,5%. Se indujo queratitis por *Fusarium* en los ojos derechos mediante la inyección de 0,1 ml de una suspensión de *F. solani* ($8,6 \times 10^3$ UFC/0,1 ml) intraestromal en el centro de la córnea (fig. 1). Se dividieron aleatoriamente los conejos en dos grupos: el grupo tratado con *crosslinking* (UV-A/riboflavina) (CXL) y el grupo control.

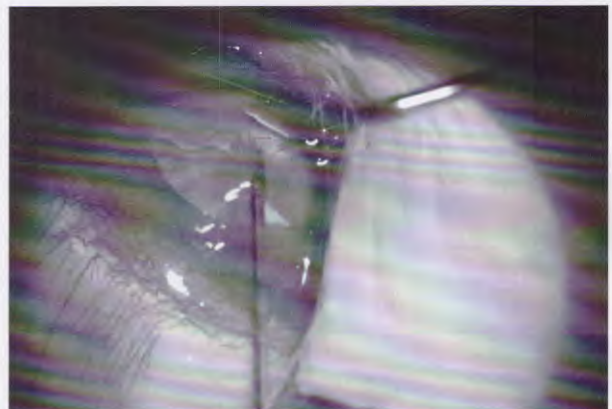


Figura 1. La suspensión de *F. solani* se inyectó intraestromal en el centro de la córnea derecha de todos los conejos.

Tratamiento

El tratamiento se realizó tres días luego de la infección (día 3). Los conejos fueron anestesiados intramuscularmente con una solución de hidrocloreto de ketamina 50 mg/kg y xilazina 5mg/kg. Las córneas derechas de los conejos del grupo CXL fueron anestesiadas tópicamente con hidrocloreto de proparacaína 0,5%. Un área de 7mm del epitelio corneal central fue desepitelizada manualmente. Como fotosensibilizador se aplicó una solución de riboflavina 0,1% (5-fosfato-riboflavina en 10 ml de dextran T-500 20%) cada 5 minutos durante 30 minutos previo a la irradiación y cada 5 minutos durante la irradiación. Después de permitir que la riboflavina penetrara la córnea se comenzó con la irradiación UV-A. Se utilizó el UV-X (IROC, Zurich, Suiza), que es un iluminador-UVA

controlado por temporizador. La irradiación deseada de 3 mW/cm² se controló con un contador de UV (Laser Mate-Q; LASER 2000, Wessling, Alemania) *ad hoc*. Las córneas derechas de los conejos se irradiaron con rayos UV (370 nm) a 1 cm de distancia durante 30 minutos con una intensidad de 3 mW/cm², lo que corresponde a una dosis de 5.4 J/cm².

Examen clínico

Se examinaron los ojos en el día 0, inoculación de los hongos, en el día 3, antes de realizar el tratamiento con CXL y en el día 7 (cuatro días después del tratamiento con CXL) con una lámpara de hendidura portátil para poder realizarle biomicroscopía. La extensión de la queratitis fue evaluada por un observador independiente a doble ciego. Se evaluó opacidad corneal, diámetro de la infiltración de la córnea y nivel de hipopión con el sistema de puntuación de Ozturk *et al.*¹⁶. Escala de edema corneal: 0 = córnea transparente, 1 = edema menor, 2 = edema corneal que ocupa dos cuadrantes de la córnea, y 3 = edema corneal total. El nivel de hipopión y el diámetro del infiltrado corneal se midieron en milímetros. El puntaje clínico para cada ojo se obtuvo de sumar los valores obtenidos del edema corneal, diámetro del infiltrado y nivel de hipopión.

Análisis microbiológicos y patológicos

El día 7 se extrajeron los botones esclerocorneales después de la eutanasia y nueve botones de cada grupo se enviaron a microbiología. La ruptura de las córneas se llevó a cabo en un mortero estéril y los botones se pesaron, se cultivaron en placas de agar con medio Sabouraud y se incubaron a 28°C durante 7 días. La cantidad de colonias se determinó en todos los cultivos. Otros tres botones de cada grupo fueron enviados para estudio histopatológico que se realizó con hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff y giemsa.

Análisis estadístico

La cantidad de colonias de *F. solani* obtenidas para cada botón se expresan en UFC/gr. Los resultados clínicos a los 0, 3 y 7 días fueron la suma de opacidad de la córnea, el diámetro de la córnea y el nivel de hipopión, de las puntuaciones obtenidas de cada conejo. Se realizó la prueba de Mann-Whitney para comparar las medias entre el grupo control y el grupo CXL en los diferentes días. El test de Wilcoxon (para dos muestras relacionadas) se utilizó para comparar la media de cada grupo entre los días 0 y 7. Ambas prue-

bas se realizaron con un nivel de significación de 0,05. Se utilizó el programa estadístico SPSS 17.0 (©2007 Sun Microsystems, Inc., Santa Clara, California, Estados Unidos).

Resultados

La queratitis por *Fusarium solani* se desarrolló en todos los ojos 72 horas después de la inoculación intraestromal. Los valores obtenidos del análisis de microbiología en el día 7 se presentan en la figura 2. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,01$), lo que indica que la proliferación de *Fusarium solani* fue significativamente inferior en el grupo CXL. La evaluación patológica se detalla en la tabla 1. Las células inflamatorias en este proceso son: linfocitos, células plasmáticas y algunos neutrófilos, eosinófilos y mastocitos. En dos de los tres botones del grupo CXL se observaron menor cantidad de hifas de *Fusarium*, células inflamatorias y alteraciones inespecíficas del estroma en comparación con el grupo control (fig. 3).

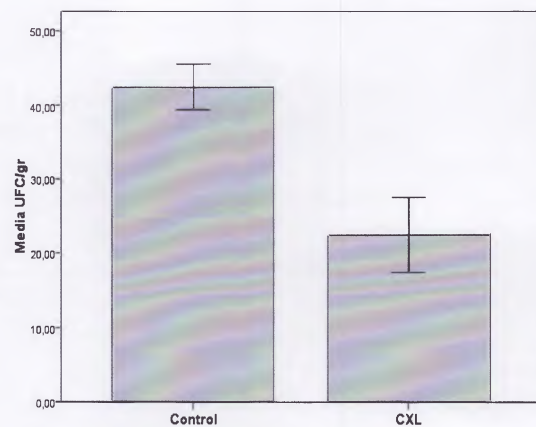


Figura 2. Unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g) obtenidas en los cultivos de cada grupo. Las barras representan el error estándar de la media (ES). Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,01$, Mann-Whitney).

Los resultados clínicos obtenidos para cada grupo se presentan en la tabla 2. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos antes del tratamiento (día 0, $p = 0,397$ y el día 3, $p = 0,702$ (fig. 4a y c). Después del tratamiento con CXL, la diferencia en los resultados clínicos en el día 7 fue estadísticamente significativa entre los grupos ($p < 0,001$) (fig. 4b y d). Al analizar la progresión de la infección en cada grupo se vio que las diferencias de

| Control | CXL |
|--|--|
| Se observaron cantidades similares de hifas de <i>Fusarium</i> y de células inflamatorias en los tres botones. | Menos hifas de <i>Fusarium</i> y menos células inflamatorias se observaron al comparar con el grupo control. |
| | Se observaron alteraciones inespecíficas del estroma y leucocitos aislados en el estroma. Menos hifas de <i>Fusarium</i> se observaron al comparar con el grupo control. |
| | Se observaron cantidades similares de hifas de <i>Fusarium</i> y células inflamatorias que en el grupo control. |

Tabla 1. Descripción patológica obtenida del análisis de cada botón esclerocorneal.

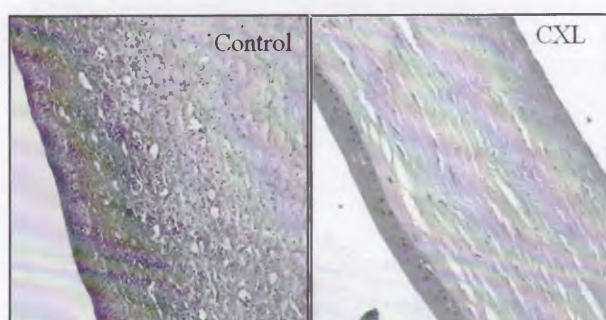


Figura 3. Ilustración de la histopatología de las córneas en el día 7.

los resultados clínicos obtenidos en los grupos entre los días 3 y 7 fue estadísticamente significativa para el grupo control ($p = 0,002$), pero no lo fue para el grupo CXL ($p = 0,223$). Estos resultados indican que los conejos del grupo control desarrollaron infección, como se esperaba, mientras que los del grupo CXL desarrollaron la infección pero de menor intensidad.

Discusión

La queratitis micótica es reconocida como una causa importante de morbilidad ocular. En la actualidad, el tratamiento de enfermedades por hongos en los ojos no es satisfactoria.

Los agentes antifúngicos disponibles en el mercado son en su mayoría fungistáticos porque requieren de un tratamiento prolongado. Por lo tanto, los métodos actuales de tratamiento con frecuencia no logran preservar o restaurar la visión después de una queratitis micótica.

Alexandrakis informó que el 70% de las queratitis por *Fusarium* superficial responden al tratamiento médico, pero el 70% de las lesiones más profundas no responden a los agentes actualmente de uso tópico¹⁷. En la actualidad, los agentes más comúnmente empleados de uso tópico para la queratitis por *Fusarium*

son la natamicina 5%, la anfotericina B 0,15% y los derivados azólicos.

Muchos estudios han demostrado que el *crosslinking* corneal no provoca efectos secundarios graves. En un estudio piloto, Wollensak *et al.* informó que la transparencia de la córnea y la del cristalino, la densidad de las células endoteliales y la presión intraocular se mantienen sin cambios después del tratamiento con CXL en pacientes con queratocono¹⁸. De hecho, no se encontró ningún efecto secundario grave en el grupo CXL en este estudio.

Se evaluó la eficacia del CXL tanto clínica como microbiológica. Tradicionalmente, la irradiación UV se utiliza para esterilización. Estudios *in vitro* demostraron un efecto antimicrobiano de amplio espectro de la riboflavina/combinada con rayos UV¹⁹. El tratamiento de la queratitis micótica con *crosslinking* corneal (riboflavina y UV-A) parece ser efectivo en la disminución de la intensidad y la gravedad de las infecciones, pero este tratamiento no produce una remisión completa de la queratitis infecciosa por hongos.

En conclusión, la terapia de *crosslinking* corneal puede ser considerada útil como tratamiento coadyuvante al tratamiento médico en infecciones micóticas resistentes.

Referencias

1. Srinivasan M. Fungal keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 321-7.
2. Alfonso E, Mandelbaum S, Fox MJ, Forster RK. Ulcerative keratitis associated with contact lens wear. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 429-33.
3. Liesegang TJ, Forster RK. Spectrum of microbial keratitis in South Florida. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 38-47.
4. Clinch TE, Robinson MJ, Barron BA, Insler MS, Liang K, Kaufman HE. Fungal keratitis from

| | Día 0 | Día 3 | Día 7 | p-valor dentro de los grupos (día 3 vs. día 7) | p-valor entre los grupos (día 7) |
|---------|-------------|-------------|-------------|---|-------------------------------------|
| Control | 0,75 ± 0,13 | 2,48 ± 0,19 | 4,99 ± 0,49 | 0,002 | < 0,001 |
| CXL | 0,58 ± 0,15 | 2,56 ± 0,18 | 2 ± 0,43 | 0,223 | |

Tabla 2. Puntaje clínico (media ± ES). Se empleó el test Wilcoxon para el análisis dentro de los grupos y el de Mann Whitney para el análisis entre los grupos.

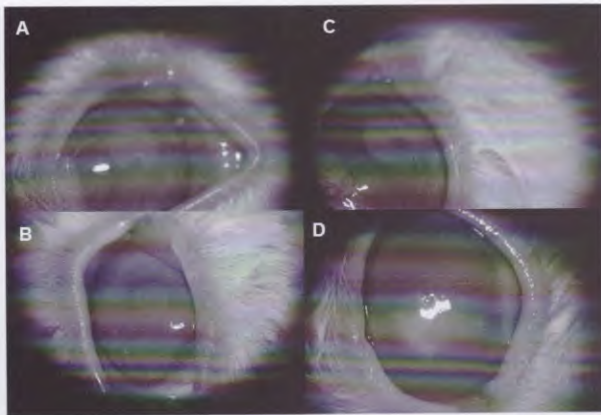


Figura 4. Los ojos del grupo con crosslinking (CXL) en el día 3 (a) y el día 7 (b). Los ojos del grupo control el día 3 (c) y el día 7 (d).

nylon line lawn trimmers. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 437-40.

5. Kremer I, Goldenfeld M, Shmueli D. Fungal keratitis associated with contact lens wear after penetrating keratoplasty. *Ann Ophthalmol* 1991; 23: 342-5.

6. Ainley R, Smith B. Fungal flora of the conjunctival sac in healthy and diseased eyes. *Br J Ophthalmol* 1965; 49: 505-15.

7. Ando N, Takatori K. Fungal flora of the conjunctival sac. *Am J Ophthalmol* 1982; 94: 67-74.

8. Reuben A, Anaissie E, Nelson PE *et al.* Antifungal susceptibility of 44 clinical isolates of *Fusarium* species determined by using a broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1647-9.

9. Doczi I, Gyertvai T, Kredics L, Nagy E. Involvement of *Fusarium spp.* in fungal keratitis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 773-6.

10. Rau H. [A transportable apparatus for UV irradiation in final disinfection of patient rooms.]. *Das Deutsche Gesundheitswesen* 1960; 15: 148-51.

11. Muller G, Goethe H, Herrmann R. Bakteriologische Untersuchungen zur Trinkwasserdesinfektion durch UV-Bestrahlung an Bord von Seeschiffen [Ship drinking water disinfection using UV irradiation. II]. *Zentralbl Bakteriol Orig B* 1972; 156: 361-72.

12. Tsugita A, Okada Y, Uehara K. Photosensitized inactivation of ribonucleic acids in the presence of riboflavin. *Biochim Biophys Acta* 1965; 103: 360-3.

13. Asano H, Lee CY, Fox-Talbot K, *et al.* Treatment with riboflavin and ultraviolet light prevents alloimmunization to platelet transfusions and cardiac transplants. *Transplantation* 2007; 84: 1174-82.

14. Goodrich RP. The use of riboflavin for the inactivation of pathogens in blood products. *Vox Sang* 2000; 78 Suppl 2: 211-5.

15. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004; 29: 35-40.

16. Ozturk F, Yavas GF, Kusbeci T *et al.* Efficacy of topical caspofungin in experimental *Fusarium* keratitis. *Cornea* 2007; 26: 726-8.

17. Alexandrakis G, Jalali S, Gloor P. Diagnosis of *Fusarium* keratitis in an animal model using the polymerase chain reaction. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 306-11.

18. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 620e7.

19. Martins SA, Combs JC, Noguera G *et al.* Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365nm) in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3402-8.

Instrucciones para los autores

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

El Comité Editorial de la revista adhiere a los principios establecidos por el International 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 firma de 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

originales y 3 (tres) autores para los demás tipos de trabajo, se debe justificar por escrito la participación de los autores y la tarea que 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 la familia tipográfica 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 la extensión de los trabajos originales tiene un límite variable en general no debe 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 clave

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 y 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.**

e) Las referencias bibliográficas de acuerdo con formatos de las publicaciones médicas. Numeradas en forma consecutiva según orden de mención en el texto.

*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 octubre de 2010]). 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 las 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: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡, §§

Ejemplos:

• **Artículos en revistas:**

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

• **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]. Disponible en: <http://www.cancer-pain.org/> (consultado el 20 ene. 2010)

f) Tabla/s escrita/s 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 numerada 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). Numerada 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 de 10 cm de ancho. Se enviarán en formato TIFF o JPG sin comprimir. En caso de haber sido retocadas con Photoshop debe ser aclarado en que consistió la modificación en la carta que acompaña el envío del manuscrito. Las figuras en color tienen un costo adicional a cargo

de los 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.

Importante: 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 JPG con resolución inicial de 1200 dpi. No se deben enviar gráficos realizados en 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 pala-

bras 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 forma de ateneos. Los manuscritos debe 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 final del manuscrito se realizará una síntesis sumaria del caso presentado.

Imágenes en oftalmología. Se recibirán una o dos figuras que ilustren en forma excepcio-

nalmente 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 a abril 2010, consultado el: 19 de noviembre de 2010].

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 conscientes de las dificultades que tiene un oftalmólogo de atención primaria para la realización de trabajos, es por eso que a través de la secretaría de la revista se apoyará con los medios técnicos adecuados a aquellos autores que lo soliciten.

Si necesita más información comuníquese con el teléfono (011) 4374-5400 o envíe un mail a: revistacientifica@oftalmologos.org.ar

Lista de cotejo

Antes de enviar el manuscrito sugerimos cotejar y marcar que cada una de las siguientes pautas se 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 al 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 con orden de mención en el texto.

- Figuras: cada una con su leyenda en forma consecutiva de acuerdo con el 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 (NO deben estar “pegados” en el Word).
 - Cada archivo electrónico por separado y nombrado con el apellido del primer autor, título breve y número de la figura. Ejemplo: Pérez – Mixomaconjuntiva – Fig. 1.xxx (extensión automática del archivo, ya sea .doc, .tiff, .jpg, etc).
 - Si necesita más información comuníquese con el teléfono (011) 4374-5400 o envíe un mail a: revis-tacientifica@oftalmologos.org.ar
-

Instructions for authors

The OFTALMOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL journal welcomes the submission of original manuscripts describing clinical investigation, surgical procedures and basic investigation, as well as case series reports, case reports, short communications, letters to the editor, systematic reviews and cases in grand rounds format for their publication. Original papers can be submitted in Spanish or in English.

The journal's Editorial Committee adheres to the principles of the International Committee of

Medical Journal Editors as well as to the tenets of the Declaration of Helsinki, and to the principles of maintenance and care for biomedical research involving animals of the Association of Research in Vision and Ophthalmology.

Manuscripts and images must be e-mailed to the following address: secretaria@oftalmologos.org.ar.

Each manuscript must be accompanied by a cover letter explaining the originality of the paper submitted, and indicating that all authors have agreed to the manuscript's publication and uploading into the website. Should there be more than 5 (five) authors for original papers

and 3 (three) for all the other types of manuscripts listed above, the role and task performed by each author must be explained in written.

Papers including human subjects participating in experimental studies must mention that they have read and agreed to the principles set forth in the declarations for the participation of individuals and use of animals in experimental studies.

Papers involving intervention on patients or containing epidemiologic information of individuals must include a letter of approval from the appropriate Institutional Ethics Committee.

General instructions

Manuscripts, written in Word software (Microsoft Office), must be double-spaced using Times New Roman font size 12, regular format (i.e. neither using bold or italic types) on letter size paper (21.6 x 26.9 cm) leaving 2.5 cm margins on all sides. Each page must be numbered consecutively from the first to the last one with a short title of the manuscript on it and using automated successive numbers. Though the maximum length of original papers is variable, in general, they must not exceed 6,000 words.

Basic format

a) Title page: title in Spanish and in English, authors and their affiliation, address and e-mail of the corresponding author, key

words in Spanish and in English. Any institution or company wholly or partially funding the paper must be included.

b) Abstract in Spanish not exceeding one page or 250 words. It must be *structured*, i.e. it must include the subheadings: Purpose/Objective, Methods, Results, and Conclusions.

c) Abstract in English: the same as the one in Spanish. Automated translations made by text processors will not be accepted.

d) Body of the manuscript divided into: **Introduction, Material and Methods*, Results and Discussion.**

e) References must be listed according to the format established for medical publications. They must be numbered consecutively by order of citation in the text.

* Populational studies and comparative studies must follow the guidelines of clinical trials (see Consort E-Checklist and E-Flowchart- available at: <http://www.consort-statement.org/> [last access: October 19, 2009]) Statistical methods must be identified in the manuscript whenever they are used, and the person in charge of statistical analysis must be mentioned in the cover letter. Only widely used abbreviations will be accepted and acronyms must be restricted to those that are generally mentioned in journals of the specialty. Creation of new abbreviations is discouraged. Introduce each abbreviation in parenthesis after the first use of the full term. The units of measurement used must be expressed according to the International System of Units (SI). Any explanation must be made by using the following order of symbols: *, †, ‡, §, ¶, Ⓜ, **, ††, ‡‡.

Examples:

• **Journal article:**

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

• **Book:**

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

• **Electronic text in CD:**

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

• **Websites on the internet:**

Cancer-Pain.org (website). New York: Association of Cancer Online Resources, Inc: c2000-01 (updated May 16, 2002; cited: July 9, 2002). Available at: <http://www.cancer-pain.org/>

f) Tables must be created in Microsoft Word with spaces between columns made with the tab key. Each table must have a short title. Do not copy tables from Excel or PowerPoint. Tables must be numbered consecutively by order of citation in the text and they must not be placed between paragraphs within the body of the manuscript but at the end of it.

g) Image legends (figures and graphics). They must be numbered consecutively by order of citation in the text.

Images

Figures: they must be submitted in black and white (high-contrast grey-scale). The initial capture resolution must be at least 300 dpi with a minimum size not smaller 10 cm wide. They must be submitted in TIFF or JPEG uncompressed format. If they were subjected to Photoshop this must be described in detail in the cover letter. Color figures have an additional cost at the expense of the author/s. Combined figures must be created with Photoshop. Any letter or text within figures must be large enough so that when the image is reduced to 10 cm wide, they do not become smaller than 3 mm high. Use fully outlined letter types. **Do**

not use figures in PowerPoint. Figures must not contain any information on the patient neither the patient must be recognizable from the image unless he/she has given written consent. All images must be original and must not have been obtained from any digital source other than from the author himself. In case of images from other authors, the fact that due permission has been given for their publication must be mentioned in parenthesis in the figure legend.

Graphics: must be created with software for these purposes and submitted in TIFF or JPEG format with an initial resolution of 1200 dpi. Graphics in Excel or PowerPoint will not be accepted. Graphics will be printed in black and white, therefore, it is advisable to use clearly defined networks or patterns for different surfaces.

Special instructions for the different types of publications

Original papers. These can describe applied clinical investigations, surgical techniques, diagnostic procedures and basic experimental ophthalmic investigation. Overall, the guidelines mentioned above must be followed.

Short communications. These will be diagnostic findings, epidemiologic observations, therapeutic outcomes or adverse events, surgical maneuvers and other events that, due to their potential impact on daily ophthalmic practice, require their rapid conveyance to ophthalmologists.

Series and cases. They will be structured as follows: Introduction, Case report, Comments. The summary will involve a brief unstructured description, including the reason of the presentation, the most outstanding information of what has been observed and the conclusion. The manuscript will have a maximum length of 1,000 words and it will include no more than 5 to 7 references and up to 4 representative photographs.

Letters to the Editor. They will be addressed to the editor and their text will not exceed 500 words. They can deal with statements or publications from the same journal or on other publications or communications in medical-scientific events.

Systematic reviews. These must involve an update of a renewed topic of interest and they

must be based on an accurate bibliographic search, reading and review. They must include an index of subtopics developed and indicate the databases (traditional and non-traditional) used, the method of literature search and the criteria for selection of articles.

Cases in grand rounds format. Manuscripts must include: 1) initial page (the same as in any other paper); 2) case presentation, together with the information necessary for tentative diagnosis; 3) discussion, including differential diagnoses and procedures that may help make a diagnosis; 4) results of diagnostic procedures; 5) diagnosis; 6) follow-up; 7) comments, and 8) references. Instead of a summary, at the end of the manuscript, there will be a brief account of the case presented.

Images in ophthalmology. One or two figures exceptionally illustrative of a disease or the evolution or surgical resolution of a disease will be accepted. The images must follow the rules for submission of figures described above. The manuscript –excluding the title, authors and references- must not exceed 250 words. A maximum of three references will be accepted.

Additional information

International Committee of Medical Journal Editors. *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication.* Available at: <http://www.icmje.org> (updated February 2006, last access: November 19, 2007).

Note: the goal of the Editorial Committee is to achieve a level of excellence in papers accepted for publication in order to have access to international medical information databases. Both the Editorial Committee and the authorities of the “Consejo Argentino de Oftalmología” (Argentinean Council of Ophthalmology) are aware of how difficult it is for primary care ophthalmologists to prepare papers; therefore, the secretariat of the journal will be willing to provide the adequate technical means to all those authors requiring support.

For further information, please contact us to phone number (011) 4374-5400 or by mail to: revistacientifica@oftalmologos.org.ar

Checklist of OCE submission

Before submitting the manuscript, and once you have verified you have complied with the guidelines, we suggest that you check the corresponding box. Please include this checklist on a separate page at the end of the cover letter.

- Manuscript with the full text as a digital file (Microsoft Office Word, Times New Roman font size 12, double-spacing, indentation only at the beginning of each paragraph; use left alignment only).
- The text must be organized according to the following sections, each one beginning on a separate page (ctrl+enter): 1) Title page, 2) Abstract in Spanish, 3) Abstract in English, 4) Body of the manuscript (Introduction, Methods, Results and Discussion, 5) References, 6) Tables, 7) Figure legends (including graphics legends).
- References listed consecutively by order of citation in the text.
- Tables: each one with its title and numbered consecutively by order of citation in the text.
- Figures: each one with its legend and numbered consecutively by order of citation in the text.
- Title not exceeding 120 characters and with no abbreviations, in Spanish and in English.
- Each author's complete name and affiliation.
- The complete name, institution, address, phone number, and e-mail address of the Corresponding Author.
- Abstracts in Spanish and in English not exceeding 250 words, structured as stated under title “Instructions for authors”.
- Each image (photographs, drawings, graphics, diagrams) in the format and size requested and in separate files.
- Each component must be prepared in a separate file with its name including the first author's name as well as a short title, text/letter (cover)/fig#. e.g. Raggio –conjunctivalmyxoma - fig1.xxx (automated file extension, whether .jpg, .tiff, etc.).

Instruções para os autores

A revista *Oftalmologia Clínica y Experimental* aceita trabalhos originais de investigação clínica, procedimentos cirúrgicos e investigação fundamental; informes de séries de casos, informes de casos, comunicações breves, cartas de leitores, trabalhos de revisões sistemáticas e casos em formato de ateneus. Os trabalhos originais poder ser enviados em espanhol, inglês ou português.

O comitê editorial da revista adere aos princípios estabelecidos pelo International Committee of Medical Journal Editors, ajasta-se

aos princípios da Declaração de Helsinski e aos princípios de cuidado de animais para experimentação da Association for Research in Vision and Ophthalmology.

Os manuscritos e as imagens devem ser enviados por correio eletrônico ao seguinte endereço: secretaria@oftalmologos.org.ar

Cada manuscrito deve estar acompanhado por uma carta na qual se indique a originalidade do trabalho enviado, com a assinatura de conformidade de todos os autores para que o trabalho seja publicado na revista e no site. No caso de mais de 5 (cinco) autores para trabalhos originais e 3 (três) auto-

res para os demais tipos de trabalho, deve-se justificar por escrito a participação dos autores e a tarefa que cada um realizou.

Os trabalhos que incluam sujeitos experimentais devem mencionar ter lido e aceitar os princípios estabelecidos nas declarações para o uso de indivíduos e animais em projetos experimentais.

Os trabalhos com intervenção em pacientes ou com informação epidemiológica de indivíduos devem estar acompanhados por uma carta de aprovação do Comitê de ética da instituição onde tenha sido realizado o trabalho.

Instruções gerais

Todos os trabalhos devem ser escritos com o programa Word (Microsoft Office) em páginas tipo carta 21,6 x 26,9 cm deixando 2,5 cm de espaço nas quatro margens, utilizando a letra *Times New Roman*, tamanho de corpo 12, em formato "normal" (sem negrito nem cursiva) e com linhas de espaço duplo. Cada página deve ser numerada consecutivamente desde a primeira até a última com o título abreviado do trabalho e números correlativos automáticos. Embora a extensão dos trabalhos originais tenha um limite variável, em geral, não devem superar as 6.000 palavras.

O formato básico inclui

a) Página inicial: título em português e inglês, autores e filiação acadêmica, endereço e e-mail do autor responsável; palavras-chave

em português e em inglês. Deve-se incluir toda instituição ou indústria que tenha financiado uma parte ou a totalidade do trabalho.

b) Resumo em português que não ocupe mais de uma página ou 250 palavras. A sua estrutura deverá incluir os subtítulos: Objetivo, Métodos, Resultados e conclusões.

c) Abstract (inglês) da mesma extensão do resumo e estruturado também segundo esses itens: *Purpose, Methods, Results e Conclusions*. Não serão aceitas traduções automáticas com processadores de texto.

d) O corpo do trabalho deve estar dividido em: *Introdução, Material e métodos, Resultados e Discussão*.

e) As referências bibliográficas devem concordar com o formato das publicações médicas. Numeradas em forma consecutiva segundo a ordem de menção no texto.

Os trabalhos de povoação e estudos comparativos devem seguir os alinhamentos dos ensaios clínicos (ver Consort E-Checklist and E-Flowchart. Acesso: <http://www.consort-statement.org/> [última consulta: 19 de outubro de 2010]). Aqueles manuscritos que incluam análises estatísticas devem mencionar os procedimentos utilizados e, na carta de apresentação, especificar quem realizou a análise estatística. As abreviaturas devem ser de uso frequente e utilizando as siglas geralmente mencionadas em publicações da especialidade. Desaconselha-se a criação de novas abreviaturas de uso comum. A primeira vez que aparece a abreviatura deve estar precedida pela(s) palavra(s) original (is). As unidades de medida devem adequar-se ao sistema internacional de unidades métricas (SI). Para as aclarações deve-se utilizar a seguinte ordem de signos: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡, §§

Exemplos:

• **Artigos em revistas:**

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

• **Livro:**

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

• **Texto eletrônico em CD:**

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

• **Sites:**

Cancer-Pain.org [site na internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [atualizado 2002 maio 16; citado 2002 julho 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/> (consultado o dia 20 de janeiro de 2010)

f) Tabela/s escrita/s em Word com espaços entre colunas feitos com o tabulador. Cada tabela deve ter um título breve. Não copiar tabelas de Excel ou Power Point. Cada tabela deve ser numerada em forma consecutiva segundo tenha sido mencionada no texto. Incluir as tabelas no final do manuscrito e não entre os parágrafos do texto.

g) Legendas das ilustrações (figuras e gráficos). Numerada em forma consecutiva segundo tenham sido mencionadas no texto.

Ilustrações

Figuras. Devem ser em branco e preto (escala de cinzas de alto contraste). A resolução de captura inicial das imagens não deve ser menor de 300 dpi e o tamanho mínimo é de 10 cm de largo. Serão enviados em formato TIFF ou JPG *sem comprimir*. No caso de terem sido retocadas no Photoshop deve aclarar-se qual foi a modificação feita na carta que acompanha o envio do manuscrito. As figuras em cores têm um custo adicional a cargo dos autores. As figuras combinadas devem ser realizadas no Pho-

shop. As letras ou textos dentro das figuras tem que ter um tamanho tal que ao reduzir a imagem a 10 cm de largo, as letras não podem ser menores que 3 mm de largo. Utilizar letras de traços cheios. *Não utilizar figuras extraídas de apresentações de PowerPoint.* Nenhuma figura deve conter informação do paciente e ele não pode ser reconhecido através da imagem exceto que tenha dado seu consentimento por escrito.

Importante: Todas as imagens devem ser originais e não podem ser obtidas de nenhum meio digital que não seja do próprio autor. Caso as imagens sejam cedidas por outro autor, isso deve estar mencionado entre parêntesis na legenda da figura.

Gráficos. Os gráficos devem ser realizados em programas destinados a esse fim e guardados em formato TIFF ou JPG com resolução inicial de 1200 dpi. Não se devem enviar gráficos realizados em Excel ou Power Point. Os gráficos serão impressos em branco e preto e aconselha-se o uso de tramas claramente definidas para distintas superfícies.

Instruções particulares para os distintos formatos

Trabalhos originais. Podem ser de investigação clínica, clínica aplicada, técnicas cirúrgicas, procedimentos diagnósticos e de investigação oftalmológica experimental básica. Serão seguidos os alinhamentos previamente mencionados em termos gerais.

Comunicações breves. Serão descobertas diagnósticas, observações epidemiológicas, resultados terapêuticos ou efeitos adversos, manobras cirúrgicas e outros eventos que pela sua importância no manejo diário da prática oftalmológica requerem de uma comunicação rápida para os médicos oftalmologistas.

Séries e casos. Serão estruturadas em: *Introdução, estudo de caso, Comentários.* O resumo consistirá em uma breve descrição não estruturada que inclua o porquê da apresentação, a informação mais destacada do observado e uma conclusão. O texto terá uma extensão máxima de 1000 palavras incluindo até 5 ou 7 referências bibliográficas e até 4 fotografias representativas.

Cartas de leitores. Serão dirigidas ao editor e seu texto não poderá exceder 500 palavras.

Podem tratar sobre os ditos e publicações na mesma revista ou comentários sobre outras publicações ou comunicações em eventos científicos médicos.

Revisões sistemáticas. Devem atualizar um tema de interesse renovado e devem realizar-se baseadas em uma precisa revisão, leitura e análise da bibliografia. Devem incluir um índice dos subtemas desenvolvidos, as bases de dados bibliográficas utilizadas (tradicionais e não tradicionais) e uma descrição de como foi realizada a busca e dos critérios de seleção das publicações.

Casos em forma de ateneus. Os manuscritos devem incluir 1) página inicial (igual que nos outros trabalhos), 2) apresentação do caso com a informação necessária para realizar um diagnóstico provável, 3) Discussão incluindo diagnósticos diferenciais e procedimentos que possam colaborar na realização do diagnóstico, 4) resultados dos procedimentos diagnósticos, 5) diagnóstico, 6) seguimento, 7) comentários y 8) bibliografia. Em vez do resumo final do manuscrito será realizada uma síntese sumária do caso apresentado.

Imagens em oftalmologia. Serão recebidas uma ou duas figuras que ilustrem em forma excepcionalmente clara uma doença, evolução ou resolução cirúrgica. As imagens seguirão as

normas requeridas para ilustrações. O texto-excluindo o título, autores e bibliografia- não deverá exceder 250 palavras. Poderão ser incluídas até 3 referências bibliográficas.

Informação suplementária

International Committee of Medical Journal Editors. *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication.* Disponível em <http://www.icmje.org>. [atualizado em abril de 2010, consultado o dia: 19 de novembro de 2010].

Nota: O objetivo do Comitê editorial é alcançar um nível de excelência nos trabalhos aceitos para sua publicação com o fim de acessar a bases de dados de informação médica internacional. Tanto o Comitê editorial quanto as autoridades do Conselho Argentino de Oftalmologia são conscientes das dificuldades que tem um oftalmologista de atenção primária para a realização de trabalhos, é por isso que através da secretaria da revista vai apoiar-se com os meios técnicos adequados a aqueles autores que o solicitem.

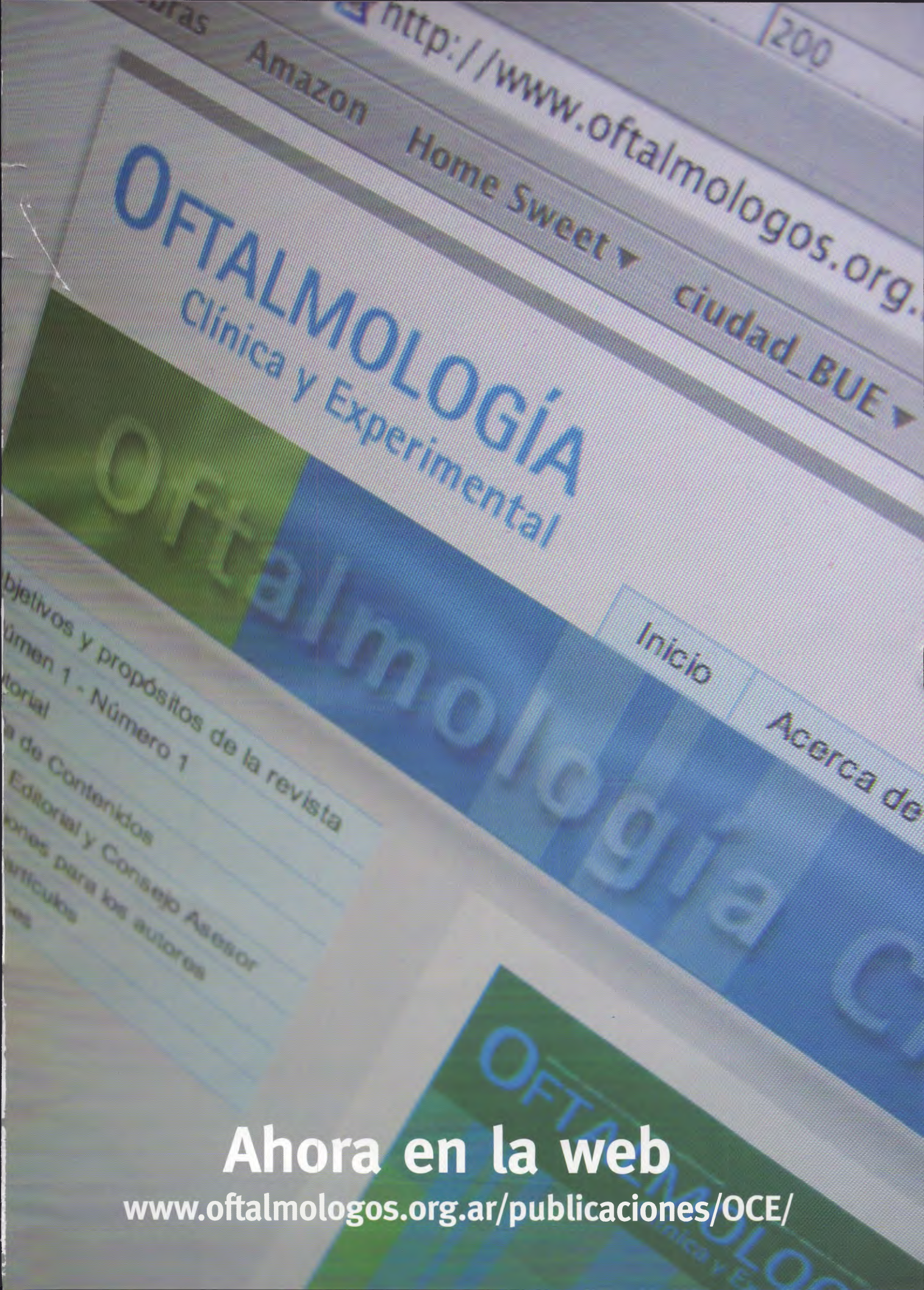
Para mais informações, comunique-se no seguinte telefone: (011) 4374-5400 ou envie um e-mail a: revistacientifica@oftalmologos.org.ar

Lista de verificação

Antes de enviar o manuscrito sugerimos controlar e marcar que cada uma das seguintes pautas tenham sido verificadas; incluir essa lista de verificação em uma página separada no final da carta de solicitação de publicação.

- Manuscrito com o texto completo em arquivo eletrônico (Word de Microsoft Office, letra Times New Roman, tamanho 12, duplo espaço, recuo no começo do parágrafo, alinhado só na esquerda).
- Texto organizado em cada uma das seguintes seções começando em uma página aparte (ctrl+enter): 1) página de título, 2) resumo, 3) abstract, 4) texto (introdução, métodos, resultados y discussão), 5) bibliografia, 6) tabelas, 7) legendas de figuras (incluindo gráficos).
- Bibliografia citada em forma consecutiva concordando com a ordem de menção no texto.
- Tabelas: cada uma com um título e numeradas em forma consecutiva seguindo a ordem de menção no texto.
- Figuras: cada uma com suas legendas em forma consecutiva seguindo a ordem de menção no texto.
- Título de até 120 caracteres e sem abreviaturas, em português e em inglês.
- Nome e sobrenome completo de todos os autores e filiação acadêmica de cada um deles.
- Nome completo, instituição, endereço de correio postal, telefone, e-mail do autor a quem deve ser dirigida a correspondência.

- Resumos em português e em inglês de até 250 palavras, estruturados seguindo as instruções para os autores.
- Cada figura (fotos, desenhos, gráficos e diagramas) está no formato e tamanho solicitados e cada um deve ser enviado em um arquivo independente (não devem estar “colados” no Word).
- Cada arquivo eletrônico por separado e nomeado como sobrenome do primeiro autor, título breve e número da figura. Exemplo: Pérez – Mixomaconjuntiva – Fig. 1.xxx (extensão automática do arquivo, seja .doc, .tiff, .jpg, etc).



Ahora en la web

www.oftalmologos.org.ar/publicaciones/OCE/



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.ofthalmologos.org.ar/publicaciones/OCE/