

Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología • ISSN 1851-2658 • Volumen 6 • Número 4 • Diciembre 2013

OFTALMOLOGÍA

Clínica y Experimental


v6.4





PFÖRTNER
CONTACTOLOGÍA - ÓPTICA - PRÓTESIS

M O D A A U D A Z Y E L E G A N T E

Imagen al sólo efecto ilustrativo, no vinculante. Todos los derechos reservados. La imagen y el antejo son una gentileza de  SWAROVSKI

Casa Central: Av. Pueyrredón 1706 - C1119ACN Bs. As. - Tel.: (54-11) 4827-8600 - Fax: (54-11) 4827-8615
info@pfortner.com - www.pfortner.com y Centros de Atención Cornealent. Consulte a su oftalmólogo.

**Cuidado ocular del paciente con diabetes: opiniones
y recomendaciones de la Sociedad Argentina
de Retina y Vítreo (SARyV)**

*Ocular care in diabetic patients: opinions and recommendations
of the Argentine Society of Retina and Vitreous (SARyV)*

*Cuidado ocular do paciente com diabetes: opiniões e recomendações
da Sociedade Argentina de Retina y Vítreo (SARyV)*

Carrasco MA, Iribarren G, Zeolite C, Badia JA, Bafalluy J, Bar J,
Bastien A, Donato O, Lavaque A, Martínez Cartier M, Nano ME, Paris V,
Waisman V, Zas M, Zeolite I, Gallarreta M

113

Jornadas AIVO Córdoba 2013

AIVO Meeting Córdoba 2013

Jornadas AIVO Córdoba 2013

139

**BRAVO-AIVO Joint Meeting:
Ocular translational research: from the lab to the patient** 165

**Volumen 6
Número 4
Diciembre de 2013**

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

Emiliano Becerra
David Pelayes
Ricardo Wainsztein

Alejandro Berra
Ruth Rosenstein
Daniel Weil

Cristóbal Couto
Felisa Shokida

Leonardo D'Alessandro
Rodrigo M. Torres

Pablo Larrea
Julio Urrets Zavalía

Consejo asesor

J. Fernando Arévalo
Arabia Saudita

Myriam Berman
Argentina

Pablo Chiaradía
Argentina

Alberto Ciancia
Argentina

Ricardo Dodds
Argentina

Fernando Gómez Goyeneche
Colombia

Van C. Lansingh
Estados Unidos

Roque Maffrand
Argentina

Enrique S. Malbran
Argentina

Arturo Maldonado Bas
Argentina

Paulo Augusto de Arruda Mello
Brasil

Cristina Muccioli
Brasil

Hugo Dionisio Nano
Argentina

Alberto Naveyra
Argentina

Javier Odoriz Polo
Argentina

Roberto Sampaolesi
Argentina

Alejo Vercesi
Argentina

Marlene Vogel G.
Chile

Jaime Yankelevich
Argentina

Equipo editorial

Raúl Escandar

Jorge Martins

Myriam Tencha

Inés Ramírez Bosco

Sebastián Centurión

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:
Dr. 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.

Cuidado ocular del paciente con diabetes: opiniones y recomendaciones de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV)

Carrasco MA, Iribarren G, Zeolite C, Badia JA, Bafalluy J, Bar J, Bastien A, Donato O, Lavaque A, Martínez Cartier M, Nano ME, Paris V, Waisman V, Zas M, Zeolite I, Gallarreta M

Resumen

Se presenta el siguiente documento que tiene como objetivo brindar a los oftalmólogos recomendaciones prácticas para la atención del paciente diabético y adecuadas a las condiciones socio-sanitarias de nuestro país. Entre los temas destacados se encuentran el diagnóstico y el tratamiento del edema macular diabético, que ha cambiado radicalmente desde el último consenso SAD-SARYV del año 2008. Además del manejo de la retinopatía diabética se brindan recomendaciones sobre condiciones oculares que se asocian con frecuencia en estos pacientes, como las cataratas y el glaucoma. También se incorporan temas de salud pública e información para brindar a la comunidad, ya que involucrar al paciente en el cuidado de su salud es una herramienta importante para evitar las complicaciones de la diabetes.

Palabras clave: retinopatía diabética, antiangiogénicos, glaucoma neovascular, diabetes ocular, edema macular, control, pacientes, atención primaria, salud pública, Argentina.

Ocular care in diabetic patients: opinions and recommendations of the Argentine Society of Retina and Vitreous (SARyV)

Abstract

The purpose of this document is to provide ophthalmologists with practical and adequate recommendations for the management of diabetic patients according to the social and health care conditions of our country. Diagnosis and treatment of diabetic macular edema are some of the main issues, and these have changed dramatically since the latest SAD-SARYV consensus in 2008. In addition to management of diabetic retinopathy, we provide recommendations regarding ocular conditions that are usually associated in these patients, such as cataracts and glaucoma. Public healthcare issues and information directed at the community are also included, since patient involvement in his/her own health care is an important tool to prevent the complications of diabetes.

Keywords: diabetic retinopathy, antiangiogenics, neovascular glaucoma, ocular diabetes, macular oedema, control, primary care, public health, Argentina.

Cuidado ocular do paciente com diabetes: opiniões e recomendações da Sociedade Argentina de Retina y Vítreo (SARyV)

Resumo

Apresenta-se o seguinte documento que tem como objetivo proporcionar aos oftalmologistas recomendações práticas e adequadas para o atendimento do paciente diabético segundo as condições sócio-sanitárias de nosso país. Entre os temas destacados estão o diagnóstico e tratamento do edema macular diabético, que tem mudado radicalmente desde o último consenso SAD-SARYV do ano 2008. Além do manejo da retinopatia diabética são fornecidas recomendações sobre condições oculares que

são associadas com frequência com estes pacientes, como as cataratas e o glaucoma. Também são incorporados temas de saúde pública e informações para oferecer à comunidade, já que um paciente envolvido no cuidado da sua saúde é uma ferramenta importante para evitar as complicações da diabetes.

Palavras-chave: retinopatia diabética, antiangiogênicos, glaucoma neovascular, diabetes ocular, edema macular, cuidados de saúde primários, saúde pública, Argentina.

Recibido: 15 de noviembre de 2013.

Aceptado: 20 de noviembre de 2013.

Autor responsable:

Dra. María Alejandra Carrasco
Hospital Alfredo Perrupato
Sarmiento 1326
Luzuriaga, Maipú
M5516BGH Mendoza
Tel. (0261) 4979232
Maipuvision@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)

2013; 6(4): 113-138.

La Organización de las Naciones Unidas considera a la diabetes como pandémica, una verdadera preocupación para la salud pública mundial por las complicaciones devastadoras que provoca, entre las que se destacan las alteraciones oculares. Se estableció la fecha del 14 de noviembre como el Día Mundial de la Diabetes.

Trescientos cuarenta y siete millones de personas en el mundo tenían *Diabetes mellitus* (DM) en 2008, con una prevalencia de 9.8% para los hombres y 9.2% para las mujeres¹. Para 2030 se estima que el número de personas con diabetes será de 552 millones². Entre las regiones que presentarán mayor incremento de prevalencia se encuentran América Central y del Sur con un 60% de incremento, el cual será más notable en países en desarrollo y en jóvenes y adultos de edad media³. Asimismo el aumento del número de casos se evidencia tanto en las ciudades como en las poblaciones rurales, aunque la incidencia de retinopatía diabética y de edema macular es mayor en estas últimas por la menor accesibilidad de sus pobladores a los servicios de salud⁴⁻⁵.

La diabetes tipo 2 se ha hecho más frecuente no sólo en adultos jóvenes sino también en adolescentes y ocasionalmente en niños, al igual que los estadios previos a la diabetes. Esta nueva situación representa un desafío al ser los jóvenes un grupo etario donde el control metabólico es más difícil

y por la mayor incidencia de complicaciones esperables dada la duración más larga que tendrá la enfermedad⁶⁻⁸. Otro grupo de riesgo son los hispanos, debido a factores genéticos y ambientales⁹.

Según la guía de retinopatía diabética para Latinoamérica, la prevalencia de DM está creciendo a nivel mundial debido a:

- el aumento y envejecimiento de la población: en países ricos la diabetes predomina en pacientes mayores de 60 años y en los países en vías de desarrollo entre los 40 y 60 años.
- la urbanización y la epidemia de obesidad asociada con un estilo de vida más sedentario¹⁰. La misma guía, con respecto de la retinopatía diabética (RD), afirma que:
 - 20 a 30% de la población diabética tendrá cierto grado de RD.
 - 5% de la población con DM tendrá RD que amenaza su visión ya sea por retinopatía diabética proliferativa (RDP) o por edema macular (EM).
 - 5-8% tendrá retinopatía que requiere de tratamiento con láser.
 - 3-10% de pacientes cursarán con EM; de ellos, el 30% tendrá discapacidad visual.
 - 0.5% de la población con DM requerirá de cirugía de vitrectomía.

La Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo del Ministerio de la Salud de la Nación argentina calcula que la prevalencia de diabetes es

Tabla 1. Prevalencia global de retinopatía diabética. Incidencia de retinopatía diabética y edema macular y progresión a retinopatía proliferativa en DM1 y DM2.

	Prevalencia global	A los 10 años DM1	A los 25 años DM1	A los 10 años DM2
Algún grado de retinopatía diabética	35%	Incidencia 90%	Incidencia 97%	Incidencia 80% de los que requieren de insulina Incidencia 70% de los pacientes sin insulina
Retinopatía proliferativa	7%	Progresión a RDP 30%	Progresión a RDP 40%	25% DM2 que requieren de insulina 10% DM2 sin insulina
Edema macular	7%	Incidencia 20%	Incidencia 30%	25% pacientes que requieren de insulina 14% en pacientes sin insulina

Datos basados en el Estudio Wisconsin¹⁷⁻²⁰ y en un meta-análisis de 35 estudios que incluyeron más de 20.000 individuos¹⁴. Los porcentajes son aproximados, se redondean en números enteros fáciles de recordar.

del 9,6%. La medición de glucemia fue mayor en mujeres, a mayor edad, en región pampeana y Gran Buenos Aires, a mayor ingreso y educación, y con cobertura de obras sociales y prepagas¹¹.

Al momento de la redacción de este documento, se calcula que en Argentina hay 2.600.000 diabéticos, de los cuales 700 mil tienen algún grado de retinopatía y 135 mil pacientes tienen su visión amenazada ya sea por RD proliferativa o EM. Una situación preocupante es que más del 50% no sabe que padece diabetes¹² y sólo un 23% de los que cuentan con diagnóstico se realiza un fondo de ojo una vez al año (encuestas del Consejo Argentino de Oftalmología, dato sin publicar).

Tanto los numerosos avances realizados los últimos años como las particularidades socio-económicas, las políticas de salud y la organización sanitaria en nuestro país hacen necesaria una adecuación local de las normas y recomendaciones para el cuidado del paciente diabético. Por estas razones la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARYV) elaboró este documento con opiniones y recomendaciones para que el equipo de salud —principalmente oftalmólogos y clínicos— lo utilice como guía en la asistencia de las personas con diabetes, documento que se revisa para su actualización a cinco años de su redacción¹³.

DIABETES Y COMPLICACIONES CRÓNICAS

La aparición y/o evolución de las complicaciones crónicas, principalmente de la retinopatía diabética (RD), se relaciona con¹⁴:

1. La antigüedad o tiempo de evolución de la DM (tabla 1);
2. El grado de control de la glucemia que se evalúa por la hemoglobina glicosilada (A1c);
3. La presión arterial;
4. El nivel de lípidos séricos;
5. El embarazo en diabéticas tipo 1.

El desconocimiento de la enfermedad es otro factor importante¹⁰. El nivel socioeconómico menor, con peor acceso a la información y al cuidado de la salud, aparecen en todos los estudios como importantes factores de riesgo de ceguera por diabetes¹⁵⁻¹⁶.

A partir de los resultados del *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) en los que se estudió a diabéticos tipo 1 con una media de 6,5 años de seguimiento (tabla 2), se pudo comprobar que²¹:

1. Se logró una A1c significativamente menor en los individuos que recibieron tratamiento intensificado con respecto de aquellos que tuvieron

Tabla 2. Reducción del riesgo de complicaciones oculares con tratamiento intensificado en DM1 y DM2.

Complicación	DCCT DM1 (6,5 años) %	EDIC DM1 (4,5 años pos DCCT) %	UKPDS DM2 %
Aparición de retinopatía	76	66	
Progresión de retinopatía	54	75	21
Necesidad de láser	56	77	29
Edema de mácula	46	77	
Extracción de cataratas			24
Ceguera legal			16

tratamiento convencional con insulina (A1c 7.1% vs. 9.2%, $p < 0.001$).

2. Con terapéutica intensificada

a. Se redujo

1. Un 76% el riesgo de aparición de retinopatía
2. Un 54% la progresión de la retinopatía (prevención secundaria)
3. Un 56% la necesidad de tratamiento con láser.

b. Se obtuvo mayor beneficio sobre la retinopatía cuando:

1. La antigüedad de la DM fue menor;
2. La terapéutica intensificada se inició en forma temprana;
3. La glucemia estuvo más cerca de los valores normales.

c. Se duplicó la posibilidad de recuperación aún en presencia de retinopatía.

En el estudio denominado *Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications* (EDIC), que fue la extensión del DCCT, se alentó a continuar al cohorte en tratamiento intensificado y al grupo convencional a iniciar la intensificación terapéutica para lograr y mantener un nivel similar de compensación metabólica²²⁻²³. A pesar de que lograron una media de A1c semejante, el efecto sobre las complicaciones fue mejor en aquellos que habían constituido el grupo intensificado en el DCCT

(tabla 2), por lo que entre las principales observaciones se concluyó que:

1. Si la terapéutica logra una glucemia cercana al nivel de no diabético, se reducen las complicaciones de la diabetes en alrededor del 76%;

2. El tratamiento intensificado es más efectivo cuando se implementa en forma temprana en el curso de la DM. Si la intervención se posterga, el “momentum” de las complicaciones es más difícil de retardar;

3. El efecto benéfico de terapéutica intensificada de media de 6.5 años persiste por lo menos 10 años después de que han desaparecido las diferencias en glucemias entre los grupos originales de intensificada y de convencional (fenómeno de “impronta” por “memoria metabólica”).

Los resultados del estudio de Prevención en la Diabetes del Reino Unido (UKPDS, por sus siglas en inglés, una investigación multicéntrica, prospectiva, randomizada, de intervención de 20 años de duración) mostraron que el tratamiento intensificado (tal como se estableció en cada ensayo) logró reducir la A1c²⁴,

En el UKPDS, la terapéutica intensificada descendió (tabla 2):

1. 21% de progresión de retinopatía
2. 29% de necesidad de tratamiento mediante láser
3. 24% de extracción cataratas
4. 23% de desarrollo de hemorragia de vítreo
5. 16% de ceguera legal

La terapéutica intensificada de inicio temprano en la diabetes reduce el riesgo del desarrollo y la progresión a largo plazo de las complicaciones crónicas, aunque su costo económico de aplicación excede el de la terapia convencional. Sin embargo, siempre es menos oneroso tratar la diabetes. El costo humano y los gastos monetarios por las complicaciones de la enfermedad son invariablemente mayores.

Diagnóstico oftalmológico en la persona con diabetes

El examen inicial del paciente con *Diabetes mellitus* incluye una evaluación oftalmológica completa, con particular atención en los aspectos que se relacionan con la retinopatía diabética²⁵.

Indicación del primer examen y seguimiento posterior

Diabetes tipo 1. Numerosos estudios establecen una relación directa entre la duración de la enfermedad y la prevalencia y severidad de la RD. Se debe considerar el examen oftalmológico completo en el momento del diagnóstico a la edad de 11 años si tiene una antigüedad de la diabetes de dos años o a la edad de 9 años si tienen una antigüedad de la diabetes de cinco años²⁶.

Diabetes tipo 2. El período del inicio de la DM2 es usualmente difícil de determinar y puede preceder en años al momento del diagnóstico. Aproximadamente el 30% de los diabéticos tipo 2 presentan algún grado de RD cuando se diagnostica la enfermedad²⁷. Por ello *es imprescindible* indicar el examen por el oftalmólogo en forma inmediata al hallazgo de la DM2.

Seguimiento. En ambos tipos de DM y en ausencia de lesiones compatibles con RD, se recomienda realizar un completo examen oftalmológico cada 12 meses. Se pueden requerir controles más frecuentes si se constata una RD activa o que progresa.

Consulta oftalmológica

El médico clínico deberá solicitar la consulta oftalmológica con un mínimo de datos indispensables de cada paciente, que faciliten la comunicación y que contribuyan en la interpretación apropiada del examen ocular (fig. 1).

Nombre: NN Fecha: 01.01.2014	Ojo derecho	Ojo izquierdo
Edad: 69		
Antigüedad diabetes: 8 años		
Sin retinopatía diabética		
Retinopatía no proliferativa leve	x	
Retinopatía no proliferativa moderada		x
Retinopatía no proliferativa severa		
Edema macular clínicamente significativo		
Próximo control: 6 meses		
Tratamiento propuesto: control metabólico		
Hemoglobina glicosilada: 7.5		
Tensión arterial: 160/100		
Lípidos: colesterol 250 mg/dl		Triglicéridos 150 mg/dl

Figura 1. Ejemplo de solicitud de interconsulta. Constan los datos personales, antigüedad de la diabetes, estadio de la retinopatía, frecuencia de controles y factores de riesgo de progresión.

Anamnesis

Una historia clínica completa debe considerar los siguientes elementos:

- Duración de la diabetes¹⁹⁻²⁰.
- Control de la glucemia en el tiempo – hemoglobina glicosilada A1c²⁸.
- Medicamentos
- Historial médico: obesidad, enfermedad renal, hipertensión arterial sistémica, niveles de lípidos en sangre y embarazo^{19-20, 29-31}
- Antecedentes oculares: inyecciones intraoculares, cirugía, tratamiento láser.

Examen oftalmológico

El examen ocular debe incluir:

1. La determinación de la *agudeza visual (AV) mejor corregida*: se puede usar el cartel de Snellen, pero es preferible el cartel ETDRS (fig. 2).

2. Una *biomicroscopía*: para evaluar el estado de la córnea, del cristalino y del reborde pupilar. La neovascularización del iris debe ser reconocida previa la dilatación de la pupila. La gonioscopia es



Figura 2. El cartel ETDRS usa una escala logarítmica para medir la agudeza visual.

obligatoria en los pacientes con RD proliferativa o si la presión intraocular está elevada.

3. La medición de la *presión intraocular*.

4. El *examen estereoscópico del fondo de ojo bajo midriasis farmacológica*: la biomicroscopía con lámpara de hendidura con lentes accesorios, ya sea aéreo (78 o 90 diotrías) o de contacto (Goldmann), es el método recomendado para evaluar el polo posterior y el ecuador retinal. La periferia retinal puede ser evaluada con lente panfundoscópica, lente de tres espejos y/u oftalmoscopia binocular indirecta.

La dilatación pupilar es necesaria para asegurar un óptimo examen de la retina, porque sólo un 50% de los ojos son correctamente clasificados cuando el examen se realiza sin dilatación pupilar³².

5. Examen del ojo externo, motilidad y reflejos pupilares.

El examen detallado debe centrarse en los hallazgos que indican la necesidad de instaurar un tratamiento y evitar la pérdida visual severa:

- *Presencia de edema macular.*

- *Neovascularización del iris, nervio óptico y/o en cualquier lugar de la retina.*
- *Signos de retinopatía diabética no proliferativa severa (ver clasificación).*
- *Hemorragias prerretinales-vítreas.*

Exámenes complementarios de diagnóstico oftalmológico

En muchos casos los estudios complementarios pueden aportar hallazgos que no son evidentes con el examen clínico. Los más utilizados son:

1. Fotografía color del fondo de ojo. La fotografía color es una técnica útil para documentar los hallazgos del fondo de ojo, los signos de progresión respecto de exámenes previos o la respuesta al tratamiento. Es comparable con el examen biomicroscópico del fondo de ojo para la detección y la clasificación de la RD.

2. Angiografía digital de retina con fluoresceína sódica 10% (RFG). No se la utiliza como herramienta de *screening* o en casos de retinopatía diabética leve. Sus indicaciones:

- Para la clasificación del *edema macular diabético* (EMD) y como guía en su tratamiento.
- Cuando no existe correlación entre la agudeza visual y el examen clínico, sobre todo cuando se sospecha isquemia macular o edema macular no detectable por el fondo de ojo.

El consentimiento informado para la realización de este estudio se puede obtener en la siguiente dirección web: http://www oftalmologos.org.ar/media/files/pdfs/angiografia_fluoresceinica.pdf

3. Tomografía de coherencia óptica de la retina (OCT). La OCT aporta imágenes de alta resolución de la retina y de la interfase vitreoretinal. Es útil para localizar el EM, cuantificarlo, detectar su progresión, monitorear la respuesta al tratamiento, diagnosticar atrofia e identificar anomalías de la interfase³³. La RFG y la OCT se complementan a la hora de diagnosticar y clasificar el edema macular.

4. Ecografía ocular. La ecografía es útil para detectar la presencia de desprendimiento de retina en presencia de opacidad de medios. Puede identificar

Tabla 3. Escala Internacional de severidad clínica de la RD.

Severidad de la enfermedad	Hallazgos observables con oftalmoscopia	Conducta a seguir
RD no aparente	Sin anomalías	Control anual
RD no proliferativa leve	Sólo microaneurismas	Control a los 6 meses para evaluar ritmo evolutivo. Luego anual.
RD no proliferativa moderada	Más que leve pero menos que severa	Control a los 6 meses para evaluar ritmo evolutivo. Luego anual.
RD no proliferativa severa	Algunos de los siguientes: 20 o más hemorragias intrarretinales en cada uno de los 4 cuadrantes. Arrosamiento venoso en dos o más cuadrantes. IRMA prominentes en uno o más cuadrantes.	Actuar*
RD proliferativa	Uno o más de los siguientes: Neovascularización Hemorragia prerretinal Hemorragia vítrea	Actuar*

RD: retinopatía diabética; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa, RDP: retinopatía diabética proliferativa; IRMA: anomalías microvasculares intrarretinales.
*Instaurar el tratamiento correspondiente y continuar con los controles regulares.

tracciones a nivel del polo posterior cuando no es posible mostrar imágenes de calidad con la OCT.

Importancia de la telemedicina

La retinopatía diabética reúne todas las características exigidas por la Organización Mundial de la Salud para establecer un programa de detección³⁴:

- es un problema de salud pública importante,
- hay procedimientos diagnósticos adecuados que pueden identificarla,
- existe un tratamiento efectivo.

El programa de detección consiste en un centro de adquisición cercano al domicilio del paciente, donde con una cámara no midriática se obtienen fotos digitales del fondo de ojo que se envían por internet a un centro de lectura donde un oftalmólogo entrenado realiza la evaluación correspondiente, diagnosticando el estadio de la retinopatía. Este sistema permite el diagnóstico precoz de la RD, de tal manera que se podría instaurar una vigilancia periódica, manteniendo a los pacientes bajo observación hasta que alcance el estadio clínico que requiera algún tipo de tratamiento.

Tabla 4. Escala internacional de severidad clínica del edema macular diabético (EMD)³⁵.

Severidad de la enfermedad	Hallazgos observables con oftalmoscopia	Conducta a seguir
EMD ausente	Sin engrosamiento retinal o exudados duros en el polo posterior	Control según el grado de retinopatía
EMD presente	Engrosamiento retinal o exudados duros en el polo posterior	Actuar*
leve	Distante del centro de la mácula	
moderado	Cerca del centro de la mácula	
grave	Afecta el centro de la mácula	

*Instaurar el tratamiento correspondiente y continuar con los controles regulares.

Hay dos puntos a considerar con respecto de esta tecnología: la efectividad y el costo-efectividad. En general, la retinografía con cámara no midriática constituye un procedimiento válido para la detección de RD, proporcionando una sensibilidad y especificidad superior al 80% y 90% respectivamente. También ha demostrado ser

costo-efectivo, demostrando un ahorro sobre el sistema convencional cuando se tienen en cuenta todos los costos (costos directos para los servicios sanitarios, costos directos para el paciente y pérdida de productividad).

Cuando se establece un programa de telemedicina es importante:

- que la población seleccionada pueda acceder al chequeo con una mínima molestia para el paciente.
- que las evidencias obtenidas sean evaluadas en forma efectiva.

Siendo la Argentina un país extenso y con asimetrías en el acceso a la salud, la SARYV recomienda la utilización de estos sistemas de detección.

Conducta a seguir luego del diagnóstico de retinopatía diabética

Se recomienda:

1. Estadificar a la RD y al EMD de acuerdo con la clasificación internacional basada en los hallazgos clínicos propuesta por Wilkinson y colaboradores (tablas 3 y 4)³⁵.

2. Fomentar el diálogo con el paciente con la intención de:

- Explicar la evolución y las posibles complicaciones relacionadas con su enfermedad;
- Remarcar la importancia del estricto control de la diabetes y estimular el logro de los objetivos de glucemia (automonitoreo y A1c) y de no glucemia (índice de masa corporal, tensión arterial y lípidos);
- Evaluar la presencia de otras complicaciones (nefropatía, cardiopatía, etc.);
- Establecer un esquema de seguimiento según la conveniencia y la estadificación de la RD.

Esquema de seguimiento según la estadificación

Fondo de ojo normal (sin evidencia de RD)

Se tiene que efectuar un control anual sin realización de estudios complementarios ni tratamien-

to. Entre un 5-10% de estos pacientes desarrollará algún grado de RD en el término de un año³⁶.

Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve

Se debe citar para control anual sin realización de estudios complementarios ni tratamiento. En un 16% de los pacientes con DM1, la RDNP leve puede progresar en los cuatro años siguientes a estadios proliferativos de la enfermedad y un 12% a EMD³⁷.

RDNP moderada

Hay que efectuar un control cada 6 meses. La posibilidad de desarrollar EMD a los 4 años es del 23%³⁸. En este grupo no está indicada la realización de estudios angiográficos o tratamiento láser. La documentación con fotos color del fondo de ojo (retinografía) puede ser de utilidad para establecer evolución en controles futuros.

RDNP severa

Habrà que programar para *panfotocoagulación* retinal (fig. 3). Se debe vigilar de cerca a estos pacientes debido a la alta tendencia a sufrir complicaciones. La evolución a RDP suele ocurrir en el 50% de los casos dentro de los próximos 12 meses. La panfotocoagulación reduce en un 50% el riesgo de pérdida visual severa y/o la necesidad de una *vitrectomía*³⁸.

La RFG resulta útil en la detección y la delimitación de áreas sin perfusión en la retina y focos de neovascularización que pudieran haber pasado inadvertidos durante el examen biomicroscópico directo.

Retinopatía diabética proliferativa (RDP)

Se debe programar la *panfotocoagulación inmediata* o la *vitrectomía por pars plana* según el caso (fig. 4)³⁹. El tratamiento láser correctamente realizado ha demostrado que es efectivo para detener y reducir los focos de neovascularización. Si las áreas de neovascularización se asocian con un EMD, es imprescindible que éste se trate en primer lugar.

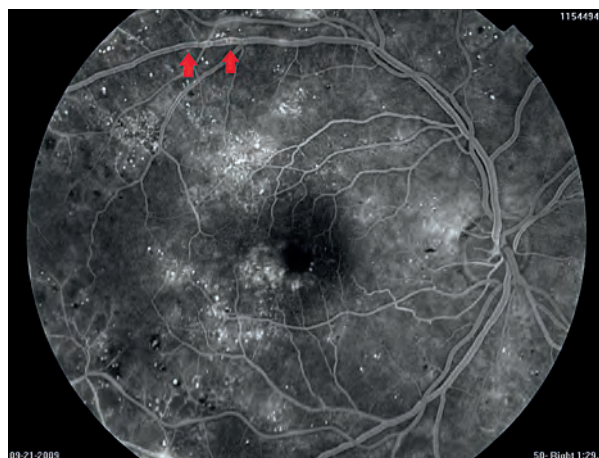
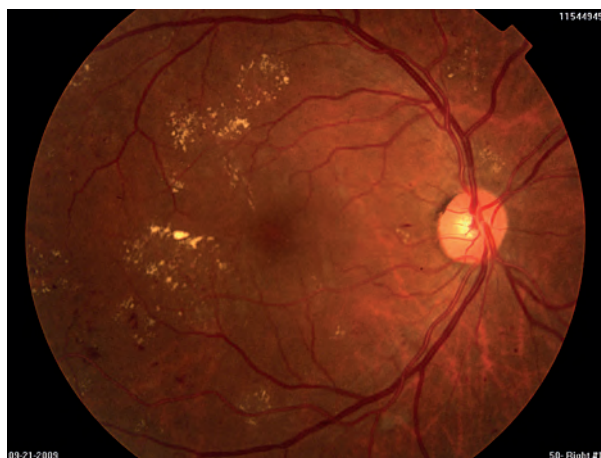


Figura 3. Retinopatía no proliferativa: se observan hemorragias intrarretinales y arrosariamiento venoso con edema macular focal.

Edema macular diabético (EMD)

Antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento local del EMD es indispensable el estricto control clínico y metabólico.

El *EMD focal* es un área de filtración localizada procedente de microaneurismas retinales cuya imagen fundoscópica corresponde a exudados duros en una disposición circular “en circinada”. Puede tener una variante multifocal.

El *EMD difuso* es ocasionado por una alteración de la barrera hematorretinal que se traduce en una hiperfluorescencia de difusión tardía. Se traduce en una imagen de engrosamiento retinal con escasos exudados duros dispersos.

El *EMD traccional* es una variante de esta enfermedad caracterizada por la presencia de tracción vítrea en la interfase vitreoretinal, lo cual ocasiona el edema macular por tracción vascular.

Isquemia macular

Se caracteriza por un agrandamiento de la zona avascular foveal (ZAF) producida por las

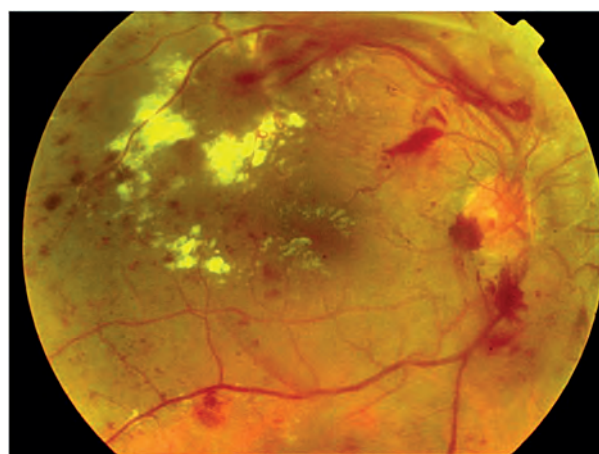


Figura 4. RD proliferativa: se observan neovasos que se extienden desde el nervio óptico. Además hay exudados duros, hemorragias y EMCS.

oclusiones microvasculares de los capilares del área foveal.

Recomendaciones sobre el tratamiento oftalmológico

Resulta importante informar y discutir con el paciente los riesgos y los beneficios de los tratamientos disponibles. Se debe realizar periódicamente el seguimiento y el control de los resultados.

Isquemia macular: no tiene tratamiento por el momento.

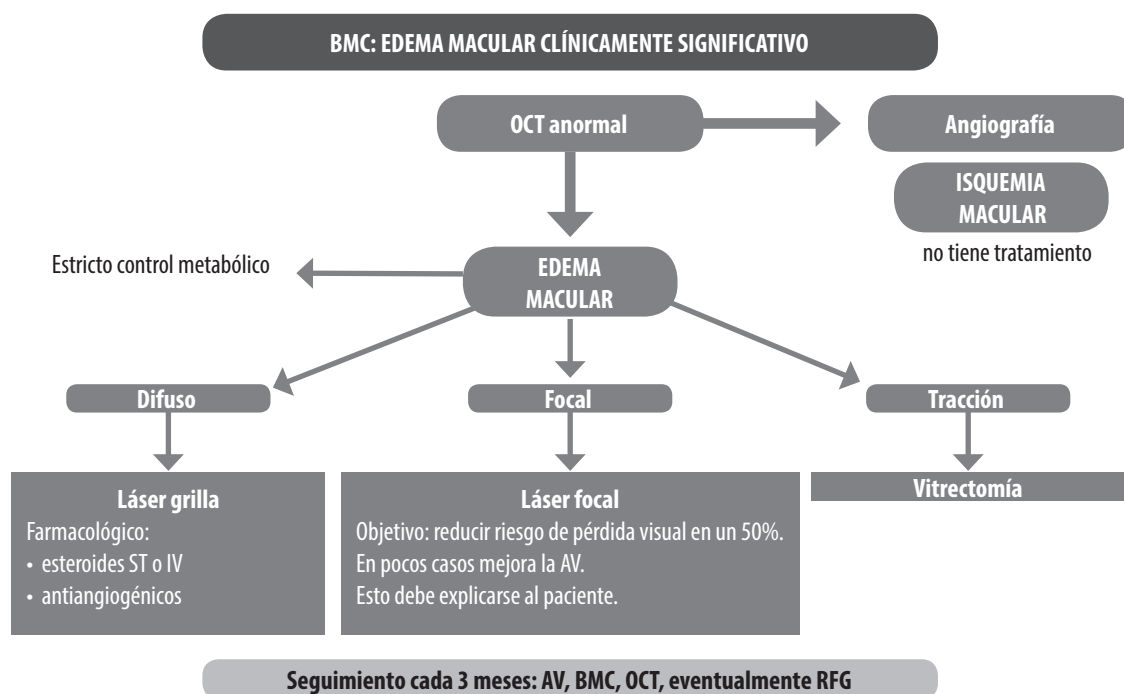


Figura 5. Esquema de tratamiento para el EMCS.

Edema macular (fig. 5):

1. *El EMD asociado con el síndrome de tracciones vitreomaculares* tiene indicación de *vitreotomía por pars plana*⁴⁰.

2. *EMD focal*. Se indica la fotocoagulación láser en las áreas donde la RFG muestra difusión del medio de contraste. Se recomienda identificar las áreas de filtración (microaneurismas) comparando los tiempos arteriovenosos medios con los tardíos. *El tratamiento con láser reduce el riesgo de pérdida de agudeza visual en el 50% de estos pacientes*⁴¹. El objetivo del tratamiento es *estabilizar* la visión ya que sólo un pequeño porcentaje de casos mejora la agudeza visual. Se debería tratar tempranamente a los pacientes con diagnóstico de EMD y buena agudeza visual para evitar pérdidas de visión. La mayoría de los pacientes requieren de más de una sesión de tratamiento (promedio: 3 o 4). La mejoría suele tardar varios meses en evidenciarse.

3. *EMD difuso*. El tratamiento con láser en grilla

ha resultado poco efectivo en este tipo de edema. El tratamiento recomendado actualmente es el *farmacológico*, que incluye el uso de drogas antiangiogénicas inhibidoras del factor de crecimiento del endotelio vascular⁴²⁻⁴⁷ y esteroides aplicados en la cavidad vítrea.

Nuevas terapias

Antiangiogénicos

Los estudios prospectivos randomizados demostraron eficacia y seguridad a largo plazo en el tratamiento del edema macular diabético con anti-VEGF (tabla 5). Como efecto adicional se observó una disminución de la necesidad de panfotocoagulación retinal en pacientes con retinopatía de base. El costo de estos tratamientos es muy superior al tratamiento láser y debe considerarse en la economía del paciente y en forma general por el impacto en los costos de salud.

Tabla 5. Estudios prospectivos randomizados con agentes antiangiogénicos.

Estudio	Ganancia de letras	% de pacientes que ganaron 15 o más letras	Número de tratamientos	Seguimiento
BOLT Bevacizumab Láser	8.6 -0.5 (pérdida)	32% 4%	(mediana) 13 inyecciones 4 láser	24 meses
DRCR net Ranibizumab más láser Triamcinolona más láser Láser	9 4 3	28-30% 21% 15%	(mediana) 8-9 inyecciones + 2 láser 3 inyecciones + 2 láser 3 láser	12 meses
RESTORE Ranibizumab solo Ranibizumab más laser Láser	6.1 5.9 0.8	23% 23% 8%	(mediana) 7 inyecciones 7 inyecciones 1.7 láser 2.1 láser	12 meses
Ranibizumab solo Ranibizumab más láser Láser (rescate ranibizumab)	7.9 6.7 5.4	29% 23% 19%	10 inyecciones 10 inyecciones 3.5 inyecciones	24 meses
READ-2 Ranibizumab solo Ranibizumab más láser Láser	7.4 3.8 -0.5	21% 6% 0%	(promedio) 4 inyecciones 2 inyecciones 1-2 láser	6 meses
Ranibizumab solo Ranibizumab más láser Láser (rescate ranibizumab)	7.7 6.8 5.1	24% 26% 18%	4 + 5.3 inyecciones 2 + 0.9 inyecciones 4.4 inyecciones	24 meses
RESOLVE Ranibizumab Control sin tratamiento	10.3 -1.4	32% 10%	(promedio) 10	12 meses
RISE Ranibizumab Control	11.9 a 12.5 2.6	39 a 45% 18%	(mediana) 24 1.8 láser	24 meses
RIDE Ranibizumab Control	10.9 a 12 2.3	34 a 46 % 12 %	(mediana) 24 1.6 láser	24 meses
DA VINCI Aflibercept Láser	9.7 a 13.1 -1.3	24 % a 45.5% 11%	(promedio) 7.2 A 11.7 2.5	12 meses

1. Bevacizumab (Avastin)

Es un anticuerpo contra el VEGF que se utiliza para el tratamiento de las metástasis del cáncer de colon. Se usa *off-label* en forma intraocular.

El estudio BOLT comparó las inyecciones intravítreas de bevacizumab (1.25 µg/50 µL) vs. el tratamiento láser a dos años. Con una mediana de 13 inyecciones vs. cuatro tratamientos láser se observó con bevacizumab AV 20/50, 8.6 letras ganadas, ganancia de al menos 15 letras en un 32%, mientras que con el tratamiento láser se obtuvo AV 20/80, pérdida de 0.5 letras y ganancia de al menos 15 letras en un 4%⁴².

2. Ranibizumab (Lucentis)

El estudio Diabetic Retinopathy Clinical Research Network comparó la AV a un año en tres grupos de tratamientos: ranibizumab más laser (temprano o diferido), triamcinolona más láser y láser solo. Con el uso del ranibizumab se obtuvo una ganancia de 9 letras, comparada con 3 del grupo láser. En pacientes pseudofáquicos, la triamcinolona tuvo un efecto similar al del ranibizumab⁴³. Este estudio cuenta actualmente con un seguimiento a 3 años, evidenciando un menor requerimiento de inyecciones a partir del primer año en el grupo ranibizumab y una mejor AV en los pacientes que reciben laser en forma diferida comparado con los que reciben láser temprano.

El estudio RESTORE también comparó 3 grupos de tratamientos a un año: ranibizumab solo, ranibizumab más láser y láser solo: observándose una ganancia de letras de 6.1, 5.9 vs 0.8 con una mediana de 7 inyecciones^{44, 48}. Un estudio similar es el READ-2 que comparó 3 grupos de tratamientos a dos años: ranibizumab, ranibizumab más laser y láser solo. Luego de los 6 meses iniciales, los pacientes del grupo láser podrían ser tratados con ranibizumab. El porcentaje de pacientes que ganaron 15 o más letras fue de 21%, 6% y 0% a los 6 meses. Luego de los 6 meses los pacientes con láser que fueron rescatados con ranibizumab lograron una notable mejoría⁴⁹.

El estudio RESOLVE comparó dos dosis diferentes de ranibizumab vs. inyecciones simuladas, obteniendo una ganancia de letras de 10 vs. una pérdida de 1.4 en el grupo sin tratamiento⁴⁵.

En el estudio RISE, a los 24 meses, el 18% de los pacientes con inyecciones intravítreas simuladas ganó ≥15 letras vs. 45% de los que recibieron 0.3-mg de ranibizumab y 39% de los que recibieron 0.5-mg de ranibizumab. El rescate con láser en los pacientes con inyecciones simuladas se requirió en el 74% de los pacientes. En el estudio RIDE, a los 24 meses, los pacientes tratados con ranibizumab que ganaron ≥15 letras (34% con un dosis de 0.3 mg y 46% con una dosis de 0.5 mg) fueron mucho mayor que los que recibieron la inyección simulada (12%)⁴⁶.

Un estudio comparativo entre ranibizumab y bevacizumab para degeneración macular demostró la misma eficacia y seguridad entre ambas drogas, tanto al año como a los dos años de seguimiento⁵⁰⁻⁵¹. Este dato es importante a la hora de calcular los costos de los tratamientos.

3. VEGF trap-Eye. Aflibercept

El estudio DA VINCI comparó la eficacia de esta droga a diferentes dosis y regímenes vs. el láser macular en forma prospectiva. Se observó a la semana 52 del tratamiento que la proporción de pacientes que ganaron 15 letras o más del ETDRS rondó el 40% en los grupos tratados con VEGF trap-eye vs el 11% en el grupo tratado con láser⁴⁷.

Esteroides

Son utilizados en el tratamiento del edema macular debido a sus propiedades antiinflamatorias y antiangiogénicas⁵².

La triamcinolona ha demostrado ser útil en los edemas maculares refractarios, siendo más efectiva cuando se la administra por vía intravítrea que por vía subtenoniana. La mejoría de la AV se observa en el corto plazo (3 meses). Como efectos adversos se encuentran la aparición de catarata y el au-

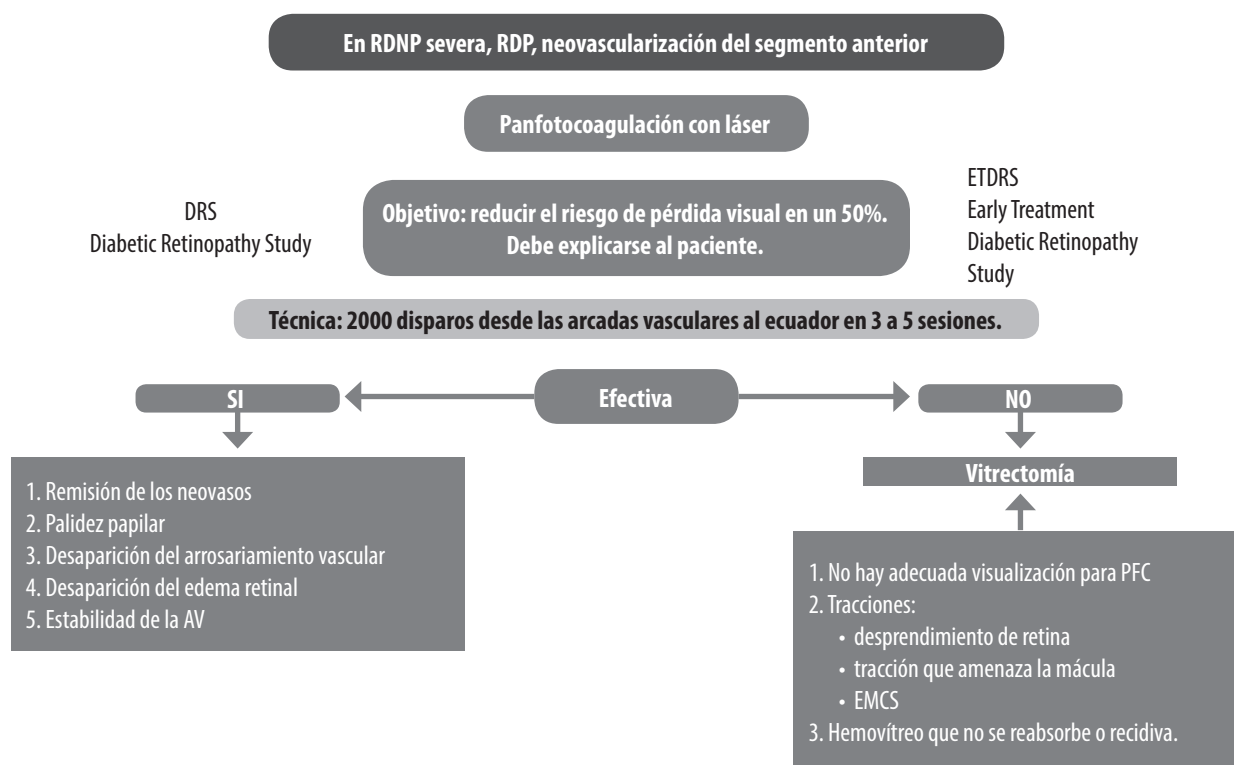


Figura 6. Indicaciones de la panfotocoagulación y vitrectomía.

mento de la presión intraocular, por lo que se la recomienda más cuando el paciente es pseudofáquico. También se la utiliza como adjuvante en la vitrectomía, ya que permite la visualización de la hialoides posterior, membrana limitante interna y membranas prerretinales⁵³. Otra forma de aplicación que se encuentra en fase de estudio son los dispositivos de liberación prolongada de esteroides: fluocinolona y dexametasona. La fluocinolona ha demostrado eficacia a largo plazo (3 años)⁵⁴.

Recomendaciones generales

Fotocoagulación láser

Las principales indicaciones son la presencia de áreas de neovascularización en la retina y/o en el nervio óptico, EMD focal que afecte o amenace la visión y la neovascularización del segmento anterior³⁸. Los pacientes con diagnóstico de RDNP severa también tendrían indicación de panfoto-

coagulación cuando no es posible cumplir con un estricto esquema de seguimiento.

Las modalidades de fotocoagulación son:

Panfotocoagulación

La panfotocoagulación tiene como principal objetivo lograr la remisión de los focos de neovascularización en la retina y en el segmento anterior para evitar la pérdida de visión relacionada con esta complicación³⁹. Se puede realizar bajo anestesia tópica, peri o retrobulbar. Se recomienda la aplicación de unos 2.000 disparos aproximadamente, divididos en 2 a 3 sesiones, en el área de la retina comprendida entre las arcadas vasculares y el ecuador⁵⁵. El tratamiento se puede completar según necesidad con una o dos sesiones más. Es importante destacar que la panfotocoagulación, realizada en el momento adecuado y con la técnica correcta, permite disminuir la necesidad de intervenciones de mayor complejidad (fig. 6).

Recomendaciones:

1. En casos de RDP sin edema macular se puede realizar directamente la fotocoagulación.
2. La coexistencia de RDNP severa o RDP con EMD obliga a tratar este último primero.
3. Cuando la RDP se considere de alto riesgo se puede realizar la fotocoagulación y el tratamiento del EMD en forma simultánea. En estos pacientes puede ser útil el uso de inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular o esteroides intravítreos.

Los signos clínicos que indican efectividad del tratamiento son:

1. La remisión de la neovascularización (papila, retina o segmento anterior);
2. Palidez papilar;
3. La desaparición de la dilatación venosa;
4. La disminución del edema retinal;
5. La estabilización de la agudeza visual.

Fotocoagulación localizada

Se propone para el tratamiento del EMD focal. Se recomiendan disparos de pequeño tamaño y de baja intensidad sobre las áreas de escape del medio de contraste que se evidencian por la RFG⁵⁵.

Fotocoagulación en grilla

En esta técnica se utilizan disparos de pequeño tamaño y baja intensidad dentro de las arcadas vasculares con una separación homogénea entre disparo y disparo. Actualmente se usa en tratamientos combinados con antiangiogénicos^{47, 49}.

Inyecciones intravítreas

Se realizan en el consultorio o en el quirófano dependiendo de la preferencia del profesional interviniente. Se recomienda el uso de blefarostato y de la iodopovidona como antiséptico local previo a realizar el procedimiento.

Es tema de controversia el uso de antibióticos tópicos tanto en el pre como en el postoperatorio. El tipo de anestesia a utilizar puede ser tópica (en gotas o gel) o subconjuntival.

Las complicaciones descritas incluyen la endoftalmitis, 0.05%. (1 cada 2000 inyecciones)⁵⁶, hemorragia vítrea, desgarros de retina, desprendimiento de retina y catarata.

Vitrectomía por pars plana

El paciente con indicación de vitrectomía por pars plana suele presentar otras complicaciones asociadas con la DM, las cuales se tienen que valorar cuando se considera este tipo de cirugía.

Las principales indicaciones para la vitrectomía por pars plana son (fig. 6)⁵⁷⁻⁵⁸:

1. RDP activa y progresiva luego de panfotocoagulación adecuada;
2. Imposibilidad de realizar panfotocoagulación por opacidad de medios (hemorragia vítrea o catarata);
3. EMD asociado a tracciones vitreomaculares;
4. Desprendimiento traccional del polo posterior o distorsión macular;
5. Desprendimiento de retina mixto (traccional y regmatógeno);
6. Hemorragias vítreas crónicas o recidivantes.

En los pacientes con DM1 y hemorragia vítrea se recomienda intervenir dentro de los 30 días de ocurrida la complicación. Los pacientes con DM2 se pueden observar por un plazo mayor (90 a 180 días) a la espera de una resolución espontánea de la hemorragia. En estos casos se recomienda el seguimiento ecográfico para vigilar la evolución. En la decisión terapéutica se debe considerar el estado del ojo contralateral y si se realizó previamente una panfotocoagulación en el ojo afectado.

El tratamiento de la retinopatía diabética se ha visto beneficiado de los avances en la técnica e instrumental que se han producido en los últimos años⁵⁹. También se ha observado que los antiangiogénicos aplicados en el preoperatorio disminuyen en sangrado intra y postoperatorio de la vitrectomía⁶⁰. En pacientes que presentan fibrosis marcada se recomienda realizar la vitrectomía dentro de los 4 a 7 días de aplicado el antiangiogénico por el riesgo de producir un desprendimiento de retina traccional⁶¹.

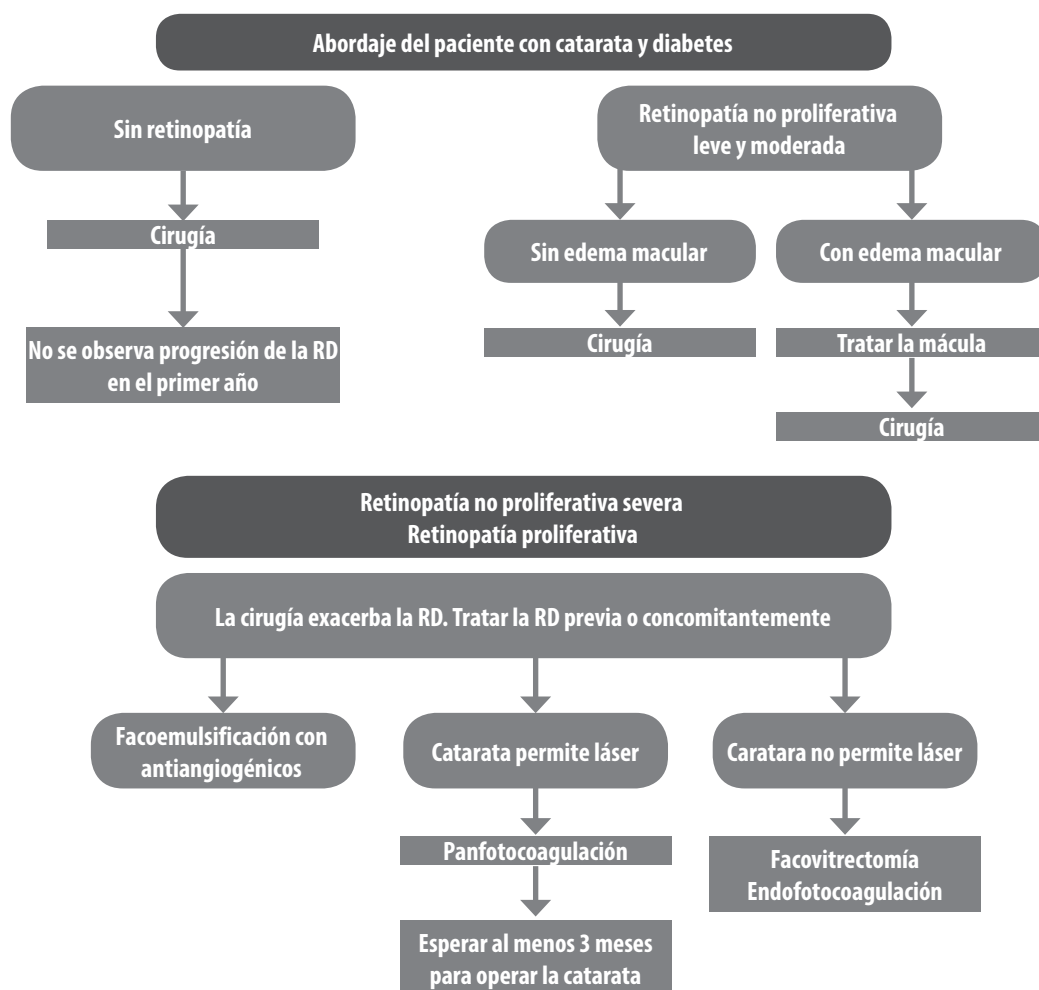


Figura 7. Recomendaciones para realizar cirugía de catarata según el estadio de la retinopatía diabética.

EL SEGMENTO ANTERIOR DEL PACIENTE DIABÉTICO

Catarata y diabetes

Los pacientes con diabetes tienen de 2 a 5 veces más posibilidades de padecer catarata que los no diabéticos⁶². La evolución de la cirugía de catarata y del manejo de la retinopatía diabética han resultado en un mejor pronóstico de los pacientes que se someten a cirugía.

La posibilidad de requerir cirugía de catarata disminuye 19% por cada 1% de reducción de la HbA1c²⁸.

Relación entre cirugía de catarata y la progresión de la RD (fig. 7)

1. En pacientes que no presentan RD, el resultado visual de la cirugía de catarata es similar a los que se obtienen en individuos no diabéticos⁶³⁻⁶⁴.

2. En pacientes con diagnóstico de RDNP leve o moderada es imprescindible evaluar el estado de la mácula, que definirá la conducta a seguir. Después de la cirugía no se ha observado mayor progresión de la RDNP que la esperada por la evolución natural de la enfermedad (uno de cada 4 pacientes puede progresar, sean operados o no)⁶⁵⁻⁶⁷.

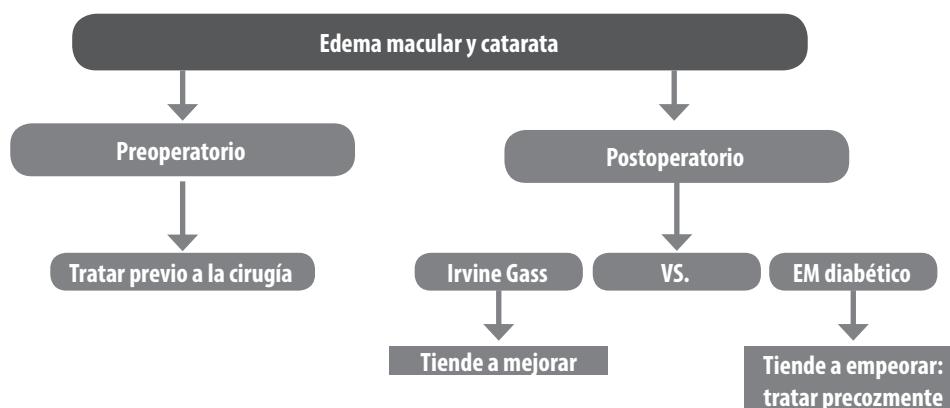


Figura 8. Recomendaciones para realizar cirugía de catarata según el estado de la mácula.

3. En pacientes con RDNP severa o con RDP se ha demostrado la progresión de la RD luego de la cirugía de catarata. Se debe advertir sobre este riesgo al paciente⁶⁸. El uso de antiangiogénicos al final de la cirugía de catarata ha resultado en un mejor pronóstico visual⁶⁹⁻⁷⁰. Dependiendo del estado de la catarata se puede requerir láser o vitrectomía⁷¹.

Existen condiciones que se vinculan con la progresión de la RD luego de la cirugía⁶⁴⁻⁶⁶:

1. El mal control metabólico (A1c elevada);
2. La severidad de la retinopatía;
3. Tratamiento con insulina
4. La duración de la DM;
5. La presencia de EMD previo;
6. Una cirugía complicada;
7. Un control excesivamente rápido de la glucemia en el preoperatorio.

Desarrollo o progresión del EMD luego de cirugía de catarata

Para optimizar la recuperación de la agudeza visual luego de la cirugía de catarata es imprescindible la cuidadosa evaluación del área macular en el preoperatorio (fig. 8)⁷².

Se debe tener en cuenta que:

1. La presencia de EMD empobrece el pronós-

tico visual en el postoperatorio;

2. Uno de cada 4 pacientes puede experimentar progresión del EMD;

3. La presencia de alteraciones maculares asociadas con DM es indicación de facoemulsificación temprana cuando la opacidad de medios impide el seguimiento y el tratamiento adecuado.

Si se diagnostica un edema de mácula en el postoperatorio resulta importante que se distinga entre el edema macular cistoideo (síndrome de Irvine Gass) y el EMD. El edema macular cistoideo tiene un patrón angiográfico que se caracteriza por hiperfluorescencia de aspecto petaloide que puede comprometer el nervio óptico. Tiende a desaparecer espontáneamente con el paso de los meses. Si se observa un edema de mácula inmediatamente después de la cirugía es muy probable que se trate de un EMD que no se diagnosticó previamente y *se debe tratar*. También hay que sospechar de un EMD cuando se acompaña de exudados lipídicos y microaneurismas. Si no se puede distinguir entre ambos tipos de edema, es conveniente esperar algunos meses para tratar.

Recomendaciones y precauciones

Se recomienda intentar siempre la técnica de facoemulsificación con capsulorrexis grande (5.5

o 6 mm) para implantar una lente intraocular de óptica amplia, preferiblemente de material acrílico (evitar el uso de lentes de silicona). Durante el postoperatorio, hay que prever la posibilidad de una mayor respuesta inflamatoria (debido a la alteración de la barrera hematoocular existente) y de la aparición de neovascularización del segmento anterior, pues se trata de una complicación grave.

Glaucoma y diabetes

DM y glaucoma primario de ángulo abierto

Las evidencias científicas sobre la asociación de estas dos entidades son contradictorias o débiles⁷³. Se ha comprobado que en la diabetes hay una alteración la microcirculación, de la actividad neuronal y de las células gliales que pueden hacer más susceptible al daño inducido por el glaucoma⁷⁴. Los pacientes diabéticos con glaucoma primario de ángulo abierto tienen mayor riesgo de sufrir trombosis venosa en la retina⁷⁵.

Glaucoma neovascular

Se define como la elevación de la presión intraocular secundaria al cierre progresivo de las estructuras angulares ocasionada por la proliferación fibrovascular sobre el iris y el ángulo camerular. La neovascularización del segmento anterior ocurre en respuesta a la isquemia retinal y es mediada por la concentración elevada de factores proangiogénicos⁷⁶.

Se estima que:

1. De cada tres glaucomas neovasculares, uno es secundario a RD;
2. El 20% de los pacientes con RDP no tratada padece de glaucoma neovascular;
3. El glaucoma neovascular secundario a RDP, de comienzo unilateral, evoluciona naturalmente a la bilateralidad;
4. A la limitación visual que aparece por la RD

suele agregarse un glaucoma agresivo y de difícil tratamiento⁷⁷.

El diagnóstico temprano es fundamental para preservar la visión del paciente. Es necesario:

1. Sospechar siempre la presencia de glaucoma neovascular en pacientes con RDP en quienes se eleva la presión intraocular;
2. Realizar en todo paciente con evidencia de RD proliferativa:
 - a. Examen con biomicroscopía del borde pupilar sin dilatar y con un aumento suficiente;
 - b. Gonioscopía dinámica;
 - c. Medición de la presión intraocular;

El tratamiento en estos pacientes tiene dos objetivos principales (fig. 9):

1. Tratar la enfermedad de base (isquemia retinal secundaria a la RD);
2. Disminuir la presión intraocular elevada

Tratamiento de la isquemia retinal

Cuando se detecta la neovascularización del segmento anterior, independientemente de los valores de presión, el tratamiento de elección es la panfotocoagulación. Luego de este procedimiento se suele observar la regresión de los neovasos. Si los medios no son transparentes, las opciones terapéuticas son:

1. En ojos con potencial de visión útil, la vitrectomía por pars plana (VPP) con endoláser.
2. En ojos con potencial limitado de visión, la diatermia transescleral o la ablación del cuerpo ciliar con láser o crioterapia.

Tratamiento de la presión intraocular elevada por métodos médicos o quirúrgicos

El tratamiento médico consiste en el uso combinado de hipotensores oculares, antiinflamatorios y ciclopléjicos de acción prolongada (atropina). En general se utilizan por vía tópica los mismos fármacos hipotensores que se indican para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto.

La pilocarpina y los análogos de las prostaglandinas tienen una contraindicación relativa ya que pueden estimular la respuesta inflamatoria. Los

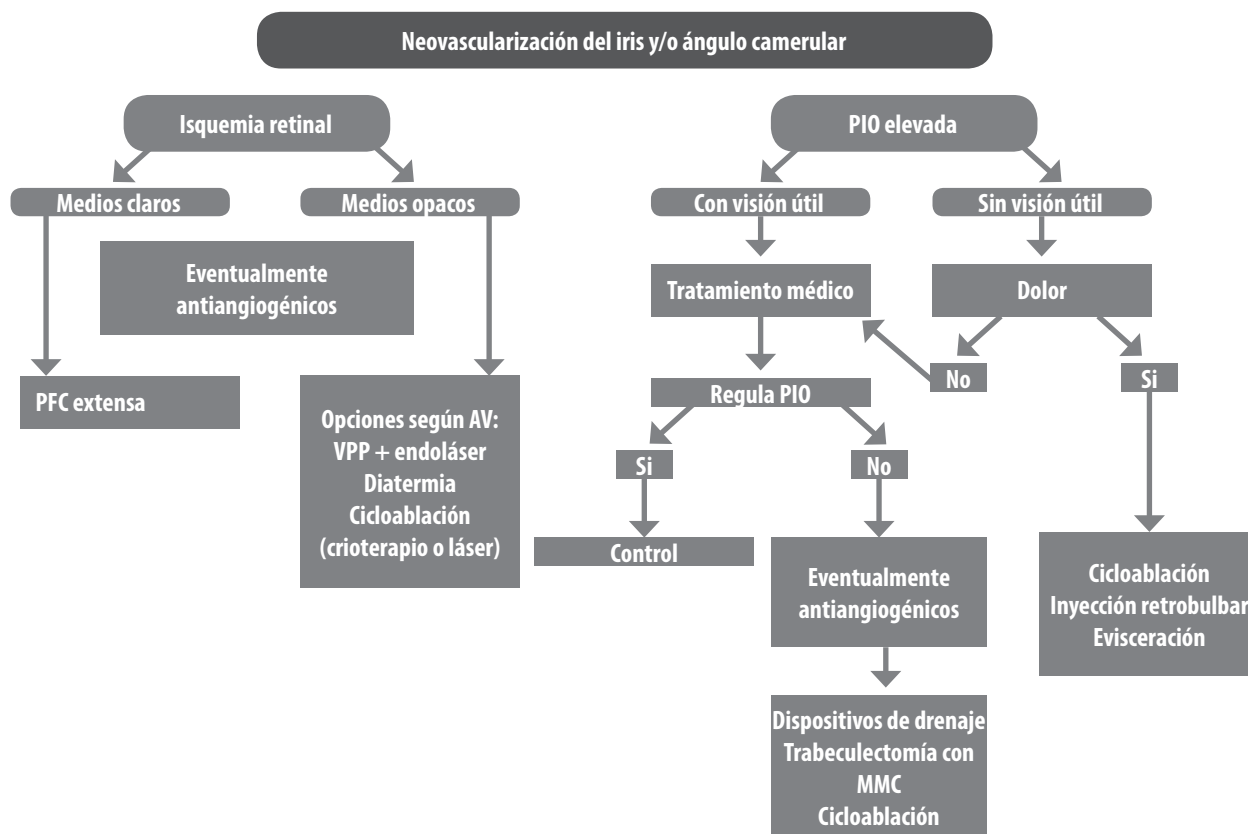


Figura 9. Tratamiento de la isquemia retinal y de la presión intraocular elevada en el glaucoma neovascular.

inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral se deben utilizar con precaución debido a sus efectos adversos. Los esteroides, además de su potencia antiinflamatoria, poseen efectos inhibitorios sobre el factor de crecimiento del endotelio vascular.

Las alternativas quirúrgicas para este grupo de pacientes son:

1. Con visión útil:

a. Dispositivos de drenaje: el éxito a los 5 años ronda entre un 20% a un 30%⁷⁸⁻⁷⁹.

b. Trabeculectomía con antimetabolitos: cuando se usa MMC el éxito es del 50% a los cinco años. El pronóstico es peor en pacientes jóvenes, con diabetes tipo 1 o que han requerido de vitrectomía⁸⁰.

c. Cicloablación con diodo láser: el éxito a los dos años alcanza el 60%⁸¹.

2. Sin visión útil y con dolor:

a. Cicloablación con diodo láser o crioterapia.

b. Inyección retrobulbar de clorpromazina. La inyección retrobulbar de alcohol puede agravar la pérdida de sensibilidad de la córnea y provocar una úlcera neurotrófica.

c. Evisceración.

Avances terapéuticos

El uso de la terapia antiangiogénica ha ganado aceptación para lograr una rápida regresión de los neovasos. Puede ser particularmente útil:

- Cuando la rubeosis es reciente y no se han formado sinequias anteriores periféricas⁸². En la rubeosis que no retrograda luego de la ablación retinal.

- Como uso prequirúrgico para aumentar la seguridad y el pronóstico de la cirugía⁸³.

Es importante remarcar que la reducción de la neovascularización es temporaria y puede recurrir, mientras que la PFC tiene efecto a largo plazo.

Glaucoma secundario a corticoides

1. Inyección intravítrea o subtenoniana de triamcinolona

Las inyecciones de corticoides pueden desencadenar glaucoma secundario en pacientes predispuestos. Esto generalmente ocurre luego de 1 a 2 meses luego de la inyección. La frecuencia de aumento de la presión intraocular varía del 25% al 65% de los pacientes; de éstos un tercio necesita tratamiento y hasta un 5% puede requerir de cirugía para controlar la PIO⁸⁴⁻⁸⁵.

Entre los factores de riesgo para esta complicación se pueden mencionar:

- Condiciones generales: edad mayor, enfermedades del tejido conectivo, familiar de primer grado con glaucoma, diabetes tipo 1
- Condiciones oculares: glaucoma primario de ángulo abierto o sospechosos de glaucoma, alta miopía, pseudofaquia, vitrectomía previa, mayor número de inyecciones.

2. Implantes

Con los implantes de esteroides a los 4 años de seguimiento, el 60% de los pacientes puede presentar PIO mayor de 30 mmHg y un tercio requiere de tratamiento quirúrgico⁸⁶.

SALUD PÚBLICA Y PREVENCIÓN DE LA CEGUERA

Según la *Guía práctica clínica de retinopatía diabética para Latinoamérica* de la Asociación Panamericana de Oftalmología¹⁰ y lo acordado en esta reunión, se requieren acciones de salud pública que tengan como ejes fundamentales la información a la comunidad, el gerenciamiento

de los servicios de salud y la prevención en sus tres niveles.

Información

1. Se recomienda difundir a la población la siguiente información:

- Uno de cada 10 argentinos puede padecer diabetes y no saberlo.
- La diabetes puede afectar al ojo, causando retinopatía diabética y catarata. Ambas se detectan con el examen oftalmológico anual que debe incluir un fondo de ojo con pupila dilatada. Este examen hay que realizarlo aunque el paciente note que ve bien, ya que en muchos casos la retinopatía no da síntomas hasta estadios avanzados.
- “Todo paciente diabético debe realizarse un fondo de ojo una vez al año” es un mensaje corto, claro y fácil de entender para difundir en los medios masivos de comunicación y redes sociales.
- La retinopatía diabética se puede prevenir y tratar exitosamente. Pero si no se diagnostica a tiempo puede ocasionar ceguera.
- El médico oftalmólogo debe evaluar, clasificar y tratar al paciente con retinopatía diabética. El tratamiento ayuda a preservar la visión útil.
- El control metabólico (glucemia, hemoglobina glicosilada y lípidos) y de tensión arterial son esenciales para evitar el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética.
- Es imprescindible la adecuada comunicación entre el médico oftalmólogo y los otros médicos tratantes.
- La familia del paciente juega un rol central y debe estar adecuadamente informada de la enfermedad general y ocular y de sus complicaciones potenciales.

2. Las sociedades científicas y los líderes de opinión deben servir de intermediarios para llevar el siguiente mensaje a las personas que toman decisiones en salud:

- La diabetes afecta al 10% de la población mayor de 20 años. En 20 años se espera un aumento del 60% en el número de afectados en nuestra región.
- Necesidad de detección: el 30% de la población diabética tendrá cierto grado de RD.
- Necesidad de tratamiento: el 6% de la población diabética tiene amenazada su visión por RDP o edema macular.
- Relacionar el costo de la diabetes con NO HACER NADA es aproximadamente: 50 veces más caro tratar a un paciente con retinopatía diabética que prevenir el daño y 20 veces más barato tratarlo en forma temprana que tardía.
- Las políticas públicas deben impulsar programas nacionales para la atención temprana de la retinopatía diabética capacitando al oftalmólogo de práctica general, diabetólogos, médicos de otras especialidades y agentes de salud en la detección de pacientes en riesgo.

Prevención

La prevención en un paciente con diabetes tiene tres niveles:

a. Primaria: consiste en evitar la retinopatía en un paciente con diabetes, lo cual se logra controlando la glucemia con tratamiento y dieta, el nivel de presión arterial y los lípidos. Hay otras medidas como el ejercicio físico y el abandono del tabaco, que también son recomendados. La EDUCACIÓN es prioritaria en la prevención y debe contener mensajes claros para el paciente y su familia, promoviendo el AUTOCUIDADO del paciente y la población en riesgo.

b. Secundaria: es detectar la retinopatía y, en aquellos casos que se requiera, realizar el tratamiento adecuado en forma precoz. Se recomienda la educación y el entrenamiento de todo el personal médico, el equipo de salud involucrado en la atención del paciente diabético y los líderes comunitarios para insistir en revisiones oftalmológicas periódicas.

c. Terciaria: consiste en rehabilitar al paciente que ha perdido la visión. El 10% de las personas con diabetes tiene una limitación visual severa y el 2% de ellos llega a la ceguera. Se ha estimado la prevalencia de ceguera por diabetes (DBT) en 500 por millón de habitantes.

Es función de los médicos tratantes:

- Informar al paciente que la rehabilitación mejora la calidad de vida en pacientes con pérdida de agudeza visual y derivar a los pacientes a un servicio de baja visión.
- Informar sobre los lugares que realizan tratamientos de rehabilitación en su zona de residencia así como brindarle la posibilidad al equipo rehabilitador de contactarse con el oftalmólogo que realiza la derivación (http://www.bajavision.org.ar/buscador/RedBajaVision_05_12.xls).
- Guiar a los pacientes que presentan discapacidad para que puedan obtener los beneficios de la Ley de Discapacidad. Prover información de contacto de la dirección de discapacidad en cada provincia.
- Informarse acerca de los datos con que debe realizar la derivación a tratamientos de rehabilitación (http://www.bajavision.org.ar/buscador/planilla_disc_visual.pdf)

Gerenciamiento

Para confeccionar un programa de detección de retinopatía diabética se debe considerar lo siguiente:

- Tener una guía clínica con un sistema de clasificación simple como base del programa.
- Elegir una estrategia de detección considerando equipamiento y recursos humanos disponibles.
- Crear centros de tratamiento láser y de vitrectomía o hacer convenios con los centros privados establecidos.
 - se requiere contar con un *centro de fotocoagulación* por cada 250.000 a 500.000 habitantes.

- se requiere contar con un *centro de cirugía para vitrectomía* en una población de un millón de habitantes.

d. Plan de sustentabilidad a largo plazo mediante un de copago o programas de subsidios.

Además deben formarse equipos multidisciplinarios considerando:

1. Formación de equipos de detección, condicionado a poder tratar al paciente afectado.

2. Incluir el manejo integral de la DM en programas de residencia en oftalmología.

3. Incluir a médicos generales, internistas, endocrinólogos, paciente y familia en los programas para la detección y en el manejo.

En 2012 se realizó en Lima, Perú, la reunión para elaborar el plan estratégico Visión 2020 — un programa de la Organización Mundial de la Salud (OMS)— para los siguientes 5 años en América Latina. Visión 2020 es una iniciativa mundial para la eliminación de la ceguera evitable, una iniciativa conjunta de la OMS y la Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera (IAPB, por sus siglas en inglés). La retinopatía diabética se señaló como una prioridad para la región.

Referencias

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y *et al.*; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31-40.
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. DF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 311-321.
3. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes atlas*. 5th ed. Brussels: IDF, 2011. Disponible en internet: <http://www.idf.org/diabetesatlas> (consulta: nov. 2013).
4. Escobedo J, Buitron LV, Velasco MF *et al.* High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. *Diabet Med* 2009; 26: 864-871.
5. Xie XW, Xu L, Jonas JB, Wang YX. Prevalence of diabetic retinopathy among subjects with known diabetes in China: the Beijing Eye Study. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 91-99.
6. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 146: 693-700.
7. Goran MI, Bergman RN, Avila Q *et al.* Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 207-212.
8. Li C, Ford ES, Zhao G, Mokdad AH. Prevalence of pre-diabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among U.S. adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Diabetes Care* 2009; 32: 342-347.
9. Umpierrez GE, Gonzalez A, Umpierrez D, Pimentel D. Diabetes mellitus in the Hispanic/Latino population: an increasing health care challenge in the United States. *Am J Med Sci* 2007; 334: 274-282.
10. Barría von-Bischhoffshausen F, Martínez Castro F. *Guía práctica clínica de retinopatía diabética para Latinoamérica*. San Francisco: International Council of Ophthalmology, 2011. Disponible en internet: http://www.icoph.org/dynamic/attachments/taskforce_documents/panamericandiabeticretinopathyguide2011-spanish.pdf (consulta: nov. 2013).
11. Encuesta nacional de factores de riesgo 2009: evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina : estudio de corte transversal. *Rev Argent Salud Pública* 2011; 2: 34-41. Disponible en internet: <http://www.saludinvestiga.org.ar/rasp/articulos/volumen6/encuesta-nacional.pdf> (consulta: nov. 2011).
12. de Sereday MS, Gonzalez C, Giorgini D *et al.* Prevalence of diabetes, obesity, hypertension

and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab* 2004; 30: 335-339.

13. Costa Gil JE, Carrasco MA, Saravia M *et al*. Cuidados oculares en las personas con diabetes: opiniones y recomendaciones SAD-SARYV. *Rev Soc Arg Diab* 2008; 42: 17-43.

14. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R *et al*; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556-564.

15. Kocur I, Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 716-722.

16. Furtado JM, Lansingh VC, Carter MJ *et al*. Causes of blindness and visual impairment in Latin America. *Surv Ophthalmol* 2012; 57: 149-177.

17. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV: ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1217-1228.

18. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV: the long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102: 7-16.

19. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII: the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008; 115: 1859-1868.

20. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009; 116: 497-503.

21. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.

22. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999; 22: 99-111.

23. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287: 2563-2569.

24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.

25. American Academy of Ophthalmology. Retina-Vitreous Panel. *Diabetic retinopathy*. San Francisco, Ca.: American Academy of Ophthalmology, 2008 (Preferred practice pattern). Disponible en internet: <http://one.aao.org/asset.axd?id=99d84214-4366-4acd-97ad-2a073c1a6be8> (consulta: nov. 2013).

26. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 Suppl 12: 195-203.

27. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy III: prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 527-532.

28. Stratton IM, Adler AI, Neil HA *et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.

29. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.

30. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd *et al.* Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS): report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079-1084.
31. Sheth BP. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy?: an update. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 270-273.
32. Klein R, Klein BE, Neider MW, Hubbard LD, Meuer SM, Brothers RJ. Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a non-mydiatic camera and a standard fundus camera. *Ophthalmology* 1985; 92: 485-491.
33. Al-latayfeh MM, Sun JK, Aiello LP. Ocular coherence tomography and diabetic eye disease. *Semin Ophthalmol* 2010; 25: 192-197.
34. López Bastida J, Soto Pedre E, Cabrera López FA. *Revisión sistemática y análisis coste-efectividad del cribado de retinopatía diabética con retinógrafo no midriático de 45° mediante imágenes interpretadas por oftalmólogos frente a médicos de familia.* Santa Cruz de Tenerife, España: Servicio Canario de Salud, 2008. 104 p. (Colección: Informes, estudios e investigación [del] Ministerio de Sanidad y Consumo. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. SESCS ; 2006/11). Disponible en internet: http://www2.gobierno-decanarias.org/sanidad/scs/content/b1a7c451-1f33-11e0-964e-f5f3323ccc4d/2006_11.pdf (consulta: nov. 2013).
35. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE *et al.*; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682.
36. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II: prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-526.
37. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IX: four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 237-243.
38. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98 (5 Suppl):766-85.
39. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings: DRS report number 8. *Ophthalmology* 1981; 88: 583-600.
40. Haller JA, Qin H, Apte RS *et al.*; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 2010; 117: 1087-1093.
41. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27: 265-272.
42. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A *et al.* A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 972-979.
43. Elman MJ, Bressler NM, Qin H *et al.* Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 609-614.
44. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U *et al.* The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615-625.
45. Massin P, Bandello F, Garweg JG *et al.* Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter

- phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2399-2405.
46. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119: 789-801.
47. Do DV, Nguyen QD, Boyer D *et al.* One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119: 1658-1665.
48. Lang GE, Berta A, Eldem BM *et al.* Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2013; 120: 2004-2012.
49. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA *et al.* Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010; 117: 2146-2151.
50. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-1908.
51. Martin DF, Maguire MG, Fine SL *et al.*; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119: 1388-1398.
52. Yilmaz T, Cordero-Coma M, Lavaque AJ, Gallagher MJ, Padula WV. Triamcinolone and intraocular sustained-release delivery systems in diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 337-346.
53. Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ *et al.* Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology* 2009; 116: 902-911.
54. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A *et al.*; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119: 2125-2132.
55. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 3. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27: 254-264.
56. McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina* 2011; 31: 654-661.
57. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 4. *Ophthalmology* 1988; 95: 1321-1334.
58. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 5. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 958-964.
59. Newman DK. Surgical management of the late complications of proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2010; 24: 441-449.
60. Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (5): CD008214.
61. Arévalo JF, Sánchez JG, Saldarriaga L *et al.*; Pan American Collaborative Retina Study Group. Retinal detachment after bevacizumab. *Ophthalmology* 2011; 118: 2304-2307.
62. Murtha T, Cavallerano J. The management of diabetic eye disease in the setting of cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 13-18.
63. Wagner T, Knaflic D, Rauber M, Mester U. Influence of cataract surgery on the diabetic eye: a prospective study. *Ger J Ophthalmol* 1996; 5: 79-83.

64. Flesner P, Sander B, Henning V, Parving HH, Dornonville de la Cour M, Lund-Andersen H. Cataract surgery on diabetic patients: a prospective evaluation of risk factors and complications. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 19-24.
65. Squirrell D, Bhola R, Bush J, Winder S, Talbot JF. A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 565-571.
66. Romero-Aroca P, Fernández-Ballart J, Almena-García M, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M, Buil-Calvo JA. Nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema progression after phacoemulsification: prospective study. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 1438-1444.
67. Krepler K, Biowski R, Schrey S, Jandrasits K, Wedrich A. Cataract surgery in patients with diabetic retinopathy: visual outcome, progression of diabetic retinopathy, and incidence of diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 735-738.
68. Chew EY, Benson WE, Remaley NA *et al*. Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 25. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1600-1606.
69. Takamura Y, Kubo E, Akagi Y. Analysis of the effect of intravitreal bevacizumab injection on diabetic macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology* 2009; 116: 1151-1157.
70. Cheema RA, Al-Mubarak MM, Amin YM, Cheema MA. Role of combined cataract surgery and intravitreal bevacizumab injection in preventing progression of diabetic retinopathy: prospective randomized study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 18-25.
71. Lahey JM, Francis RR, Kearney JJ. Combining phacoemulsification with pars plana vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: a series of 223 cases. *Ophthalmology* 2003; 110: 1335-1339.
72. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Shimizu E, Mimura T, Hori S. Prediction of macular edema exacerbation after phacoemulsification in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 1355.
73. Friedman DS, Wilson MR, Liebmann JM, Fechtner RD, Weinreb RN. An evidence-based assessment of risk factors for the progression of ocular hypertension and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004; 138 (3 Suppl): S19-31.
74. Nakamura M, Kanamori A, Negi A. Diabetes mellitus as a risk factor for glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmologica* 2005; 219: 1-10.
75. Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2004; 111: 133-141.
76. Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, Chalam KV, Adamis AP. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1998; 105: 232-237.
77. Brown GC, Magargal LE, Schachat A, Shah H. Neovascular glaucoma. Etiologic considerations. *Ophthalmology* 1984; 91: 315-320.
78. Netland PA. The Ahmed glaucoma valve in neovascular glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107: 325-342.
79. Yalvac IS, Eksioğlu U, Satana B, Duman S. Long-term results of Ahmed glaucoma valve and Molteno implant in neovascular glaucoma. *Eye (Lond)* 2007; 21: 65-70.
80. Takihara Y, Inatani M, Fukushima M, Iwao K, Iwao M, Tanihara H. Trabeculectomy with mitomycin C for neovascular glaucoma: prognostic factors for surgical failure. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 912-8.
81. Yildirim N, Yalvac IS, Sahin A, Ozer A, Bozca T. A comparative study between diode laser cyclophotocoagulation and the Ahmed glaucoma valve implant in neovascular glaucoma: a long-term follow-up. *J Glaucoma* 2009; 18: 192-196.

82. Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H *et al.* Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology* 2008; 115: 1571-80.
83. Marey HM, Ellakwa AF. Intravitreal bevacizumab with or without mitomycin C trabeculectomy in the treatment of neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 841-845.
84. Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res* 2012; 47: 66-80.
85. Grover D, Li TJ, Chong CC. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD005656.
86. Pearson PA, Comstock TL, Ip M *et al.* Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011; 118: 1580-1587.

Jornadas AIVO Córdoba 2013

Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología (AIVO)

15 de noviembre de 2013

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

AIVO Meeting Córdoba 2013 *Association for Research in Vision and Ophthalmology*

November 15th, 2013

Chemical Sciences Faculty, National University of Córdoba, Argentina.

Jornadas AIVO Córdoba 2013 *Associação para Pesquisa em Visão e Oftalmologia*

15 de novembro de 2013

Faculdade de Ciências Químicas, Universidade Nacional de Córdoba, Argentina.

RESÚMENES DE INVESTIGACIONES PRESENTADAS
ABSTRACTS OF RESEARCH PAPERS PRESENTED
RESUMOS DAS PESQUISAS APRESENTADAS

Estudio preliminar de un microsensor óptico para medición de la presión intraocular (IOP)

Braggio L^a, Guarnieri FA^{a,b}

^aCentro de Investigación de Métodos Computacionales (CI-MEC-CONICET), Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

^bFacultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos (UNER)

Contacto: luciano.braggio@gmail.com

Introducción. A la hora de realizar el tratamiento de pacientes con glaucoma es de fundamental importancia contar con una correcta medición de la IOP. Es por esto que un dispositivo que cuente con

características tales como ser de pequeñas dimensiones, tener buena sensibilidad, ser portable (o incluso implantable), biocompatible y que además pueda integrarse a un sistema más complejo (sensado y actuación), resulta interesante para dicho fin. Los BioMEMS, por sus siglas en inglés, son sistemas micro-electro-mecánicos desarrollados con el fin de tener una aplicación biomédica. Entre sus principales características se pueden mencionar sus muy pequeñas dimensiones y el hecho de ser biocompatibles. Los MOEMS son aquellos sistemas donde se incluyen además componentes ópticos. En este trabajo se presenta el diseño, simulación y fabricación de un prototipo de microsensor óptico pasivo (MOEMS) para la medición

de la IOP. Dicho microsensors está basado en los cambios en las propiedades ópticas de una red de difracción que se producen cuando un aumento en la IOP deforma mecánicamente dicha red. La simulación de un microsensors con estas características permite comprender de manera precisa los principios físicos subyacentes, a la vez que dan una correcta idea de aquellos parámetros clave en el diseño de dicho dispositivo. El prototipo diseñado y fabricado consiste en una red de difracción de 1 [mm²] y de 100 [μm] de espesor. El material utilizado es un elástomero (PDMS) con excelentes propiedades para este tipo de aplicaciones.

Objetivos. Diseñar un microsensors óptico pasivo para la medición de la IOP. Definir y establecer los parámetros determinantes del dispositivo. Simular el principio físico por el cual se mide la IOP. Fabricar un prototipo del microsensors y evaluar el principio de su funcionamiento. Comparar los resultados obtenidos con aquellos logrados de la simulación y validar el modelo.

Metodología.

- *Simulación computacional:* 1) A partir de trabajos previos y pruebas experimentales se definió un modelo mecánico que permitiese describir fidedignamente la respuesta mecánica del material ante un aumento de la IOP. 2) Con los resultados mecánicos se calculó la variación en el *pitch* (período) de la red de difracción, parámetro clave para poder realizar el monitoreo. 3) Se realizó la simulación de la parte mecánica utilizando el *método de elementos finitos* con un modelo de material hiperelástico (Mooney-Rivlin). 4) La parte óptica fue simulada con un *software* para diseño y análisis de sistemas ópticos, utilizando la técnica de *ray tracing*. 5) Dichos modelos mecánico y óptico fueron acoplados con objeto de evaluar el comportamiento del microsensors.

- *Fabricación y pruebas experimentales:* 1) A partir de la técnica de microfabricación llamada *Soft Lithography* se implementó el prototipo con las dimensiones anteriormente mencionadas. El material utilizado fue el PDMS. 2) Las redes

de difracción obtenidas fueron caracterizadas tanto óptica como mecánicamente con el fin de comparar los resultados con aquellos obtenidos de la simulación y evaluar posibles rediseños.

Resultados y discusión. Los resultados obtenidos del modelo mecánico muestran que en el rango de interés el modelo describe correctamente la deformación de la red de difracción del microsensors. Lo anterior es de fundamental importancia ya que permite que el sensor pueda medir la IOP en los valores deseados (hasta 2500 [Pa]). Del modelo óptico se pudo comprobar que la variación en el *pitch* de la red de difracción, producto de las deformaciones mecánicas, permite medir de manera sensible cambios en la presión intraocular. Además, al acoplar el modelo óptico con el mecánico, se demostró el principio de funcionamiento del dispositivo y se validó la simulación con los resultados experimentales. Se fabricó un prototipo del microsensors con las dimensiones y las características deseadas. Los resultados obtenidos de la caracterización concordaron con aquellos de la simulación. Lo anterior, permite utilizar la simulación como una herramienta rápida de rediseño por las ventajas que supone la simulación frente a la fabricación. En el futuro se contempla realizar pruebas *in vivo* en conejos y trabajar en el diseño del dispositivo.

Preliminary study of an optic microsensors for intraocular pressure (IOP) measurement

Introduction. When it comes to deciding on treatment for glaucoma patients it is vital to have accurate IOP measurements. For this purpose, availability of a device with features such as small size, good sensitivity, portability (or even implantability), biocompatibility and, in addition, the possibility of integration into a more complex system (sensing and actuating), is interesting. BioMEMS are microelectromechanical systems developed for biomedical application. Among their main features, of note are their very small size and

biocompatibility. MOEMS are systems also including optical components. This paper presents the design, simulation and fabrication of a passive optical microsensor (MOEMS) prototype for IOP measurement. This microsensor is based on changes in the optical properties of a diffraction grating that occur when an IOP rise mechanically deforms this grating. Simulation by a microsensor with these features allows to clearly understand the underlying physical principles and also unveil the key parameters in the design of this device. The prototype designed and fabricated consists of a diffraction grating of 1 [mm²] and 100 [µm] of thickness. The material used is an elastomer (PDMS) with excellent properties for this type of applications.

Objectives. To design a passive optical microsensor for IOP measurement; define and establish the determining parameters of this device; simulate the physical principle by which IOP is measured; fabricate a prototype of the microsensor and evaluate its operating principle; compare the results obtained with those yielded by simulation and validate the model.

Methodology.

- *Computational simulation:* 1) A mechanical model allowing for accurate description of the mechanical response of the material when there is an IOP rise was defined on the basis of previous investigation and experimental trials. 2) The pitch variation of the diffraction grating, a key parameter for monitoring, was calculated with the mechanical results. 3) Simulation of the mechanical part was performed using the *finite element* method with a hyperelastic material model (Mooney-Rivlin). 4) The optical part was simulated with a software for the design and analysis of optical systems, using the ray tracing technique. 5) These mechanical and optical models were coupled in order to evaluate the behavior of the microsensor.

- *Fabrication and experimental trials:* 1) The prototype with the sizes described above was implemented on the basis of the microfabrica-

tion technique known as *Soft Lithography*. The material used was PDMS. 2) The diffraction gratings thus obtained were characterized both optically and mechanically with the purpose of comparing the results of those obtained from simulation and evaluate possible redesigns.

Results and discussion. The results obtained from the mechanical model evidence that, in the range of interest, the model correctly describes the microsensor's diffraction grating deformation. This is of vital importance since it enables the sensor to measure IOP in the desired values (up to 2500 [Pa]). The optical model demonstrated that the diffraction grating pitch variation, occurring as a result of mechanical deformations, allows for a more sensitive measurement of IOP changes. Furthermore, the operating principle of the device was demonstrated and simulation of experimental results was validated by coupling of the optical and mechanical models. A prototype of the microsensor having the desired dimensions and features was fabricated. The results obtained from characterization are consistent with those of simulation. Therefore, simulation can be used as a rapid redesign tool due to the advantages of simulation vs. fabrication. *In vivo* trials in rabbits and further work in the design of the device will be performed in the future.

Estudo preliminar de um microsensor óptico para a medição da pressão intraocular (PIO)

Introdução. Na hora de realizar o tratamento de pacientes com glaucoma é fundamental contar com uma correta medição da PIO. É por isso que um dispositivo interessante para tal fim será aquele que tenha características tais como ser de pequenas dimensões, ter boa sensibilidade, ser portátil (ou até implantável), biocompatível e que, além disso, possa integrar-se em um sistema de maior complexidade (com sensor e atuador). Os BioMEMS, assim chamados por suas siglas em inglês, são sistemas micro-eleto-mecânicos desenvolvidos para

uma finalidade de aplicação biomédica. Entre suas principais características é possível mencionar suas muito pequenas dimensões e o fato de serem biocompatíveis. Os MOEMS são aqueles sistemas que incluem também componentes ópticos. Neste trabalho apresenta-se o desenho, a simulação e a fabricação de um protótipo de microssensor óptico passivo (MOEMS) para a medição da PIO. Este microssensor está baseado nas alterações das propriedades ópticas de uma rede de difração produzidas quando um aumento na PIO deforma mecanicamente a dita rede.

A simulação de um microssensor com estas características permite compreender precisamente os princípios físicos subjacentes, dando uma ideia correta daqueles parâmetros-chave no design do dispositivo. O protótipo projetado e fabricado consiste em uma rede de difração de 1 [mm²] e 100 [µm] de espessura. O material utilizado é um elastómero (PDMS) com excelentes propriedades para tais aplicações.

Objetivos. Projetar um microssensor óptico passivo para medir a pressão intraocular. Definir e estabelecer os parâmetros determinantes do dispositivo. Simular o princípio físico mediante o qual a PIO é medida. Fazer um protótipo microssensor e avaliar o princípio do seu funcionamento. Comparar os resultados obtidos com aqueles atingidos a partir da simulação e validação do modelo.

Metodologia.

• *Simulação computacional:* 1) A partir de trabalhos prévios e testes experimentais foi definido um modelo mecânico que permitisse descrever fidedignamente a resposta mecânica do material frente a um aumento da PIO. 2) Com os resultados mecânicos foi calculada a variação no *pitch* (período) da rede de difração, parâmetro chave para poder realizar o monitoramento. 3) Foi realizada a simulação da parte mecânica

utilizando o *método de elementos finitos* com um modelo de material hiperelástico (Mooney-Rivlin). 4) A parte óptica foi simulada com um *software* para design e análise de sistemas ópticos, utilizando a técnica de *ray tracing*. 5) Esses modelos (mecânico e óptico) foram acoplados com o objetivo de avaliar o comportamento do microssensor.

• *Fabricação e testes experimentais:* 1) A partir da técnica da microfabricação chamada de *Soft Lithography* foi implementado o protótipo com as dimensões anteriormente mencionadas. O material utilizado foi o PDMS. 2) As redes de difração obtidas foram caracterizadas tanto óptica quanto mecanicamente com o fim de comparar os resultados com aqueles obtidos da simulação e, assim, avaliar possíveis redesenhos.

Resultados e discussão. Os resultados obtidos do modelo mecânico mostram que na faixa de interesse o modelo descreve corretamente a deformação da rede de difração do microssensor. O anterior é de fundamental importância já que permite que o sensor possa medir a PIO nos valores desejados (até 2500 [Pa]). Do modelo óptico foi possível comprovar que a variação no *pitch* da rede de difração, produto das deformações mecânicas, permite medir de maneira sensível alterações na pressão intraocular. Além disso, ao acoplar o modelo óptico com o mecânico, foi demonstrado o princípio de funcionamento do dispositivo e foi validada a simulação com os resultados experimentais. Fabricou-se um protótipo do microssensor com as dimensões e as características desejadas. Os resultados obtidos da caracterização concordaram com aqueles da simulação. O anterior permite utilizar a simulação como uma ferramenta rápida de redesenho pelas vantagens que supõe a simulação frente à fabricação. No futuro se considera realizar testes *in vivo* em coelhos e trabalhar no design do dispositivo.

Fotoqueratitis inducida con láser de argón en cobayos deficientes en ascorbato: modificaciones ultraestructurales de córnea

Suárez MF^a, Suárez AC^b, Maldonado C^c, Monti R^d, Crim N^d, Espósito E^d, Urrets-Zavalía JA^d, Serra HM^a

^a Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI)-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

^b Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

^c Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

^d Servicio de Oftalmología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba.

* Estos autores contribuyeron igualmente en este trabajo.

Antecedentes. La queratopatía climática esferoide (QPC) es una enfermedad degenerativa, adquirida, bilateral, asimétrica de la córnea humana, caracterizada por una progresiva pérdida de la transparencia corneal y consecuente disminución de la visión con una incidencia alta en el Departamento El Cuy de la provincia de Río Negro, Argentina. Aunque se desconocen las causas de esta enfermedad y los mecanismos moleculares involucrados en su progresión, condiciones climáticas desfavorables tales como la aridez, la sequedad ambiental y los vientos intensos que vehiculizan partículas en suspensión afectando la córnea en forma crónica han sido propuestas como factores desencadenantes. Además, deficiencias parciales en vitamina C e inadecuada protección de la córnea a radiación ultravioleta han sido postulados como otros mecanismos etiopatogénicos de QPC.

Objetivo. Investigar los efectos producidos por diferentes tipos de láseres (empleados frecuentemente en medicina) en la córnea de cobayos alimentados con una dieta óptima de vitamina C o con una dieta deficiente de este importante nutriente.

Materiales y métodos. Se probaron cuatro tipos distintos de láseres con distintas potencias (de ar-

gón, dióxido de carbono, diodo y Nd-Yag). Debido a que solamente el láser de argón no dañó el endotelio corneal (crucial estructura para el mantenimiento de la integridad de este órgano), decidimos continuar con la investigación utilizando el de uso oftalmológico (Novus 2000, Coherent) ubicado sobre una lámpara de hendidura.

Se utilizaron cobayos pigmentados siguiendo las normas para cuidado de animales de ARVO.

Los animales (n=10) fueron divididos en dos grupos: uno con dosis alta de vitamina C (2 mg/100 g peso/día) y el otro con dieta deficiente en vitamina C (0,08 mg/100 g peso/día). El ojo izquierdo de cada animal (n=10) recibió 15 disparos focalizados sobre el epitelio corneal central con una potencia de 350 mW, con un tiempo de exposición y tamaño de disparo constantes; mientras que el ojo derecho no fue tratado (controles, n=10). Las alteraciones corneales inducidas se estudiaron a los siguientes tiempos: 1 hora, 18 horas, 6 días, 8 días, 15 días y 21 días mediante métodos *in vivo*: biomicroscopía (BM, Haag Streit 900) y tomografía de coherencia óptica (OCT, Visante y Cirrus, Carl Zeiss). Luego de realizar dichos estudios los animales fueron sacrificados, las córneas extraídas y estudiadas mediante microscopía electrónica (ME) a cada uno de los tiempos indicados.

Resultados. En los estudios realizados mediante BM se observó la presencia de leucomas, los cuales persistieron hasta el día 15. Mediante OCT se observó un adelgazamiento del espesor corneal en los ojos tratados con láser con respecto de los controles solamente durante la primera semana. Mediante ME se observaron diferencias estructurales en epitelio y estroma corneal entre animales con dieta rica en vitamina C y aquellos con dieta deficiente.

Conclusiones. Fue posible desarrollar lesiones corneales en epitelio y estroma anterior de manera reproducible mediante el uso de láser de argón. Los estudios *in vivo* demostraron que las córneas lesionadas con el láser no dejaron secuelas visibles. Estos cambios ultraestructurales fueron diferentes en animales sometidos a dieta deficiente en ácido ascórbico.

Argon-laser-induced photokeratitis in ascorbate-deficient guinea pigs: corneal ultrastructural changes

Background. Spheroidal climatic droplet keratopathy (CDK) is an acquired, bilateral, asymmetric degenerative disease of the human cornea characterized by progressive loss of corneal transparency and a consequent decrease in vision with a high incidence rate in the Department of El Cuy, province of Rio Negro, Argentina. Though the causes of the disease and the molecular mechanisms involved in its progression remain unknown, unfavorable climatic conditions, such as aridity, dry environments and intense winds carrying airborne particles that chronically affect the cornea, have been proposed as triggering factors. Furthermore, partial vitamin C deficiencies and inadequate protection of the cornea against ultraviolet radiation have been postulated as other etiopathogenic mechanisms of CDK.

Objective. To investigate the effects produced by different types of lasers (usually used in Medicine) on the corneas of guinea pigs fed on a diet with optimal vitamin C levels or a diet deficient in this important nutrient.

Materials and methods. Four different types of lasers (argon, carbon dioxide, diode and Nd-Yag) using different powers were tested. Since the only laser not damaging the corneal endothelium (a crucial structure for maintenance of the integrity of this organ) was the argon laser, we decided to continue our investigation with the use of the one for ophthalmic practice (Novus 2000, Coherent) mounted on a slit lamp.

Pigmented guinea pigs were used according to ARVO guidelines for animal research. The animals (n = 10) were divided into two groups: one receiving a high dose of vitamin C (2 mg/100 g of weight/day) and the other one, a vitamin C-deficient diet (0.08 mg/100 g of weight/day).

The left eye of each animal (n = 10) received 15 shots directed at the central corneal epithelium at 350 mW of power, with constant exposure time

and shot size, while the right eye was left untreated (controls, n = 10). The corneal changes induced were studied at the following time-points: 1 and 18 hours and 6, 8, 15 and 21 days, by *in vivo* methods: biomicroscopy (BM, Haag Streit 900) and optical coherence tomography (OCT, Visante & Cirrus, Carl Zeiss). After these studies animals were sacrificed and corneas were removed and studied by electron microscopy (EM) at each time-point mentioned above.

Results. Biomicroscopic studies revealed the presence of leukomas that persisted in time until day 15. OCT revealed corneal thickness thinning in laser-treated eyes vs. controls only during the first week. EM evidenced structural differences in the corneal epithelium and stroma between animals fed on a vitamin C-rich diet and those fed on a deficient diet.

Conclusions. We were able to develop reproducible corneal lesions of the anterior epithelium and stroma with the use of the Argon laser. *In vivo* trials demonstrated that corneas damaged by the laser had no visible sequelae. These ultrastructural changes were different in animals receiving an ascorbic acid-deficient diet.

Fotoceratite induzida com laser argônio em cobaias deficientes em ascorbato: alterações ultraestruturais na córnea

Antecedentes. A ceratopatia climática esferoide (QPC) é uma doença degenerativa, adquirida, bilateral, assimétrica da córnea humana, caracterizada por uma progressiva perda da transparência corneana e consequente diminuição da visão com uma alta incidência no Departamento El Cuy, da província de Rio Negro, Argentina. Embora sejam desconhecidas as causas desta doença e os mecanismos moleculares envolvidos na sua progressão, condições climáticas desfavoráveis tais como a aridez, a seca ambiental e os ventos intensos que levam partículas em suspensão afetando a córnea em forma crônica têm sido propostas como fatores desencadeantes. Além disso, deficiências par-

ciais de vitamina C e uma inadequada proteção da córnea à radiação ultravioleta foram apresentadas como outros mecanismos etiopatogênicos de QPC.

Objetivo. Pesquisar os efeitos produzidos por diferentes tipos de laser (empregados frequentemente em medicina) na córnea de cobaias alimentadas com uma dieta ótima de vitamina C ou com uma dieta deficiente desse importante nutriente.

Materiais e métodos. Foram experimentados quatro tipos distintos de laser com diferentes potências (argônio, dióxido de carbono, diodo e Nd-Yag). Dado que somente o laser de argônio não causou danos no endotélio corneano (estrutura crucial para a manutenção da integridade deste órgão), decidimos continuar a pesquisa utilizando o laser de uso oftalmológico (Novus 2000, Coherent) localizado sobre uma lâmpada de fenda.

Foram utilizadas cobaias pigmentadas seguindo as normas para o cuidado de animais da ARVO. Os animais (n=10) foram divididos em dois grupos: um com doses alta de vitamina C (2 mg/100 g peso/dia) e o outro com dieta deficiente em vitamina C (0,08 mg/100 g peso/dia). O olho esquerdo de cada animal (n=10) recebeu 15 disparos focalizados sobre o epitélio corneano central com uma potência de 350 mW, com um tempo de exposição e tamanho de disparo constante; no entanto, o olho direito não foi tratado (controles, n=10). As alterações corneanas induzidas foram estudadas nos seguintes tempos depois do começo do experimento: 1 hora, 18 horas, 6 dias, 8 dias, 15 dias e 21 dias mediante métodos *in vivo*: biomicroscopia (BM, Haag Streit 900) e tomografia de coerência óptica (OCT, Visante y Cirrus, Carl Zeiss). Após realizar os estudos, os animais foram sacrificados, as córneas extraídas e estudadas mediante microscopia eletrônica (ME) a cada um dos tempos indicados.

Resultados. Nos estudos realizados mediante BM foi observada a presença de leucomas, os quais persistiram até o dia 15. Mediante OCT observou-se um estreitamento da espessura corneana nos olhos tratados com laser se comparados com

os controles somente durante a primeira semana. Mediante ME foram observadas diferenças estruturais no epitélio e no estroma corneano entre animais com dieta rica em vitamina C e aqueles com dieta deficiente.

Conclusões. Foi possível desenvolver lesões corneanas no epitélio e no estroma anterior de modo reproduzível mediante o uso de laser de argônio. Os estudos *in vivo* demonstraram que as córneas lesadas com o laser não deixaram sequelas visíveis. Essas alterações ultraestruturais foram diferentes em animais submetidos a dieta deficiente em ácido ascórbico.

Estudio de los mecanismos involucrados en el daño retinal por exposición a luz constante de baja intensidad

Benedetto MM^a, Quinteros Quintana ML^b, Guido ME^a, Contín MA^a

^a Centro de Investigaciones en Química Biológica de Córdoba (CI-QUIBIC)-CONICET, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

^b Laboratorio de Procesamiento de Señales, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Universidad Nacional de Córdoba.

Contacto: mmbenedetto@hotmail.com

La retinitis pigmentosa (RP) comprende un grupo de distrofias retinales hereditarias, caracterizadas por la degeneración progresiva de los fotorreceptores y, como consecuencia de esto, anomalías en los registros electrorretinográficos, reducción del campo visual y ceguera nocturna. Además, con el avance de la degeneración se puede producir ceguera total.

La RP es clínica, genéticamente muy heterogénea y tanto su alteración funcional como el mecanismo patológico pueden variar según cuál sea el gen afectado. En tal sentido, si la mutación se encuentra en un componente clave de la fototransducción se puede producir la activación continua

de este mecanismo, como si se estuviera en luz constante. Es decir, la luz puede imitar los efectos producidos por estas mutaciones.

Numerosos trabajos de daño retinal por luz han servido como modelos para el estudio de degeneraciones retinales que surgen a causa de insultos ambientales, envejecimiento y desórdenes genéticos.

Con el objetivo de estudiar el proceso de degeneración retinal (DR) producido por la activación constante del mecanismo de fototransducción, ratas albinas Wistar hembras de 3 meses de edad se expusieron a luz blanca fría de 200 lux de intensidad de 1 a 7 días. Los animales controles se expusieron a ciclos de luz (200 lux)/oscuridad (0 lux) de 12hs/12hs (LD) o a oscuridad constante (0 lux) (DD). Nuestros resultados muestran que la exposición de ratas albinas Wistar a luz constante ocasiona la muerte de los fotorreceptores, hecho que queda demostrado por una reducción de la capa nuclear externa con valores estadísticamente significativos a partir de los 7 días de exposición. Este fenómeno no se observa en los animales mantenidos en ciclos LD ni en aquellos mantenidos en DD. En nuestro modelo experimental la muerte de los fotorreceptores resulta más lenta que en animales expuestos a intensidades mayores a 1000 lux; lo que podría corresponder a mecanismos de muerte diferentes. Con el fin de dilucidar qué mecanismos son los responsables de la muerte de los bastones se evaluó la expresión y la actividad enzimática de caspasa 3, proteína implicada en el proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis. Los resultados revelaron que ambos parámetros estudiados no se modifican a lo largo de los días de exposición a luz, es decir, la muerte es caspasa 3-independiente.

Además de estudiar el mecanismo de muerte, se analizó la expresión de rodopsina. Los resultados mostraron que la misma no se encuentra alterada; sin embargo sí hay más proporción de rodopsina fosforilada desde tiempos cortos de estimulación. En conclusión, en nuestro modelo experimental, la exposición constante a luz blanca fría de 200 lux

de intensidad produce DR como consecuencia de la muerte de bastones.

Mechanisms involved in retinal injury induced by constant low-intensity light exposure

Retinitis pigmentosa (RP) encompasses a set of hereditary retinal dystrophies characterized by progressive photoreceptor degeneration, and, consequently, abnormalities in electroretinographic responses, visual field reduction and night blindness. In addition, with progression of degeneration, total blindness can occur.

RP is clinical, genetically very heterogeneous, and both its functional alteration and pathologic mechanism can vary according to the gene affected. In this regard, if the mutation is in a key component of phototransduction, continuous activation of this mechanism can occur, as if in the presence of constant light, i.e. light can mimic the effects produced by these mutations.

Many papers on retinal damage caused by light have been used as models for the study of retinal degenerations occurring as a consequence of environmental insults, ageing and genetic disorders.

With the purpose of studying the process of retinal degeneration (RD) produced by constant activation of the phototransduction mechanism, 3-month-old female Wistar albino rats were exposed to cold white light of 200 lux of intensity from 1 to 7 days. Control animals were exposed to light cycles (200 lux)/dark (0 lux) of 12 h/12 h (LD) or to constant dark (0 lux) (DD). Our results evidence that exposure of Wistar albino rats to constant light produces photoreceptor death, as demonstrated by a reduction in the outer nuclear layer with statistically significant values as from 7 days of exposure. This phenomenon is not observed in animals kept on LD cycles or in those on DD. In our experimental model of photoreceptor death this process is slower than in animals exposed to intensities over 1000 lux and this might be accounted for by different death me-

chanisms. With the purpose of elucidating which the mechanisms responsible for rods death are, the expression and enzymatic activity of caspase 3, a protein involved in the process of programmed cell death known as apoptosis, was evaluated. Results revealed that both parameters studied remain unchanged throughout the days of light exposure, i.e. death is non-caspase 3-dependent.

In addition to studying the mechanism of death, rhodopsin expression was analyzed. Results evidenced that it is not altered; however, there is a higher rate of phosphorylated rhodopsin as from early stimulation times. It may be concluded that in our experimental model, constant exposure to cold white light of 200 lux of intensity produces RD as a consequence of rods death.

Estudo dos mecanismos envolvidos no dano retiniano por exposição à luz constante de baixa intensidade

A retinite pigmentar (RP) compreende um grupo de distrofias retinianas hereditárias, caracterizadas pela degeneração progressiva dos fotorreceptores e, como consequência disso, anormalidades nos registros eletrorretinográficos, redução do campo visual e cegueira noturna. Além disso, com o avanço da degeneração pode se produzir cegueira total.

A RP é clínica, geneticamente muito heterogênea e, tanto sua alteração funcional quanto a mecanismo patológico podem variar segundo qual for o gene afetado. Nesse sentido, se a mutação está em um componente chave da fototransdução pode produzir a ativação continua desse mecanismo, como se estiver em situação de luz constante. Isto é, a luz pode imitar os efeitos produzidos por essas mutações.

Numerosos trabalhos de dano retiniano por luz têm servido como modelos para o estudo de degenerações retinianas que surgem por causa de

insultos ambientais, envelhecimento e distúrbios genéticos.

Com o objetivo de estudar o processo de degeneração retiniano (DR) produzido pela ativação constante do mecanismo de fototransdução, fêmeas de ratos albinos Wistar de três meses de idade foram expostas à luz branca fria de 200 lux de intensidade de 1 a 7 dias. Os animais controle foram expostos a ciclos de luz (200 lux)/escuridão (0 lux) de 12hs/12hs (LD) o a escuridão constante (0 lux) (DD). Nossos resultados mostram que a exposição de ratos albinos Wistar à luz constante produz a morte dos fotorreceptores, fato que fica demonstrado por uma redução da camada nuclear externa com valores estatisticamente significativos a partir dos sete dias de exposição. Esse fenômeno não é observado nos animais mantidos em ciclos LD nem naqueles mantidos em DD. No nosso modelo experimental a morte dos fotorreceptores resulta mais lenta que em animais expostos a intensidades maiores a 1000 lux. Isso poderia corresponder a mecanismos de morte diferentes. Com o fim de dilucidar quais são os mecanismos responsáveis da morte dos bastonetes foi avaliada a expressão e a atividade enzimática de caspase 3, proteína envolvida no processo de morte celular programada conhecido como apoptose. Os resultados revelaram que ambos os parâmetros estudados não se modificam ao longo dos dias de exposição à luz, isto é, a morte é caspase 3-independente.

Além de estudar o mecanismo de morte, foi analisada a expressão de rodopsina. Os resultados mostraram que a mesma não está alterada; porém existe maior proporção de rodopsina fosforilada a partir de tempos curtos de estimulação. Concluindo, no nosso modelo experimental, a exposição constante à luz branca fria de 200 lux de intensidade produz DR como consequência da morte de bastonetes.

Cultivos primarios de retina de pollo altamente enriquecidos en células horizontales expresan el fotopigmento melanopsina X

Morera LP, Díaz NM, Guido ME

Centro de Investigaciones en Química Biológica de Córdoba (CIQUIBIO)-CONICET, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Contacto: luis.p.morera@gmail.com

Antecedentes y objetivos. Las células ganglionares de la retina (CGR) que expresan el fotopigmento melanopsina (OPN4) son intrínsecamente fotosensibles. En la retina de pollo se describieron dos genes de OPN4, *Opn4x* y *Opn4m*. Se demostró que la expresión de *Opn4m* se limita solo a la capa de CGRs, mientras que *Opn4x* cambia a lo largo del desarrollo: al día embrionario 8 (E8) se limita a la capa en formación de CGRs y al nervio óptico, mientras que a partir del E15 aparece principalmente en células horizontales (HCs). El objetivo de este trabajo fue purificar las HCs de la retina de pollo, obtener cultivos primarios altamente enriquecidos en estas células y caracterizarlos.

Métodos. Se disgregaron retinas de embriones de pollo de E15 y se sometieron a un gradiente discontinuo de 1 al 4% de albúmina de suero bovino (BSA). Las células recolectadas de las diferentes fases se cultivaron durante 4 días y se caracterizaron por inmunoquímica y morfología celular. Las fases se examinaron con anticuerpos específicos contra *Opn4x*, marcadores de HCs (PROX-1, Islet-1, calretinina) y marcadores para otras poblaciones de células de la retina. Además la expresión de Prox-1 en la retina se determinó por citometría de flujo. Finalmente los cultivos primarios se analizaron por RT-PCR.

Resultados. Sólo la fracción del gradiente correspondiente al 2,5% de BSA contuvo el mayor porcentaje de HCs. Basados en un detallado análisis morfológico se encontró que las células de

esta fracción se asemejan a HCs tipo H1 y H3. La inmunoreactividad de *Opn4x* se observó en los cultivos de las células provenientes tanto de la fase 2,5 como de la del 3% de BSA. Es de destacar que la fase 3% contiene células que expresan el filamento neuronal de 200 kDa (NF200) y presentan procesos que se asemejan morfológicamente a los de las CGRs. El análisis por citometría de flujo demostró que un 30% de las células en el disgregado de retina total y un 80% de las células de la fase 2,5% presentan marca Prox-1 (+). El análisis por RT-PCR evidenció la presencia de transcritos correspondientes a marcadores específicos de HCs.

Conclusiones. Por medio de este método separamos selectivamente HCs y logramos cultivos altamente enriquecidos en estas células que expresan el fotopigmento OPN4x.

Subsidios. Financiado por ANPCyT-FONCyT PICT Bicentenario 2010 Nr. 647, PICT, CONICET, SeCyT-UNC, y MinCyT de Córdoba.

Highly enriched primary cultures of chicken retinal horizontal cells express the photopigment melanopsin X

Background and objectives. Retinal ganglion cells (RGCs) expressing the photopigment melanopsin (OPN4) are intrinsically photosensitive. Two OPN2 genes, *opn4x* and *Opn4m*, have been described in the chicken retina. It has been demonstrated that the expression of *Opn4m* is restricted to the RGC layer, while *Opn4x* changes throughout development: on embryonic day 8 (E8) it is limited to the RGC layer in formation and to the optic nerve, while as from E15 it appears mainly in horizontal cells (HCs).

The purpose of this paper was to purify HCs from the chicken retina, obtain highly enriched primary cultures in these cells and characterize them.

Methods. Embryonic chicken retinas at E15 were disaggregated and subjected to a discontinuous 1 to 4% bovine serum albumin (BSA) gradient. Cells from the different phases were cultured for 4

days and characterized by immunohistochemistry and cell morphology. Phases were examined with Opn4x-specific antibodies, HC markers (Prox-1, Islet-1, calretinin) and markers for other retinal cell populations. In addition, Prox-1 expression in the retina was determined by flow cytometry. Finally, primary cultures were analyzed by RT-PCR.

Results. Only the 2.5% BSA gradient phase contained the greatest percentage of HCs. Based on a detailed morphological analysis, it was found that cells from this fraction are similar to HCs type H1 and H3. Opn4x immunoreactivity was observed in cultures of cells from both the 2.5 and 3% BSA gradient phases. Strikingly, the 3% phase contains cells that express the neuronal filament 200 kDa (NF200) and present processes that morphologically resemble those of RGCs. Flow cytometric analysis revealed that 30% of cells from the whole disaggregated retina and 80% from the 2.5% BSA gradient phase cells were Prox-1(+). RT-PCR analysis evidenced the presence of transcripts corresponding to HC-specific markers.

Conclusions. By this method we have been able to selectively separate HCs and to obtain highly enriched cultures in these cells that express the OPN4x photopigment.

Culturas primárias de retina de frango altamente enriquecidas em células horizontais expressam o fotopigmento melanopsina X

Antecedentes e objetivos. As células ganglionares da retina (CGR) que expressam o fotopigmento melanopsina (OPN4) são intrinsecamente fotosensíveis. Na retina de frango foram descritos dois genes de OPN4, Opn4x e Opn4m. Foi demonstrado que a expressão de Opn4m se limita apenas à camada de CGRs, enquanto o Opn4x muda ao longo do desenvolvimento: no dia embrionário 8 (E8) se limita à camada em formação de CGRs e

ao nervo óptico, enquanto a partir do E15 aparece principalmente em células horizontais cultivos primário (HCs). O objetivo desse trabalho foi purificar as HCs da retina de frango, obter culturas primárias altamente enriquecidas nestas células e caracterizá-las.

Métodos. Foram desagregadas retinas de embriões de frango de E15 e foram submetidas a um gradiente descontínuo de 1 a 4% albumina sérica bovina (BSA). As células colhidas das diferentes fases foram cultivadas durante quatro dias e se caracterizaram por imunoquímica e morfologia celular. As fases foram examinadas com anticorpos específicos contra Opn4x, marcadores de HCs (PROX-1, Islet-1, calretinina) e marcadores para outras populações de células da retina. Além disso, a expressão de Prox-1 na retina foi determinada por citometria de fluxo. Finalmente as culturas primárias foram analisadas por RT-PCR.

Resultados. Apenas a fração do gradiente correspondente a 2,5% de BSA conteve a maior percentagem de HCs. Baseados em uma detalhada análise morfológica encontramos que as células desta fração se assemelham a HCs tipo H1 e H3. A imunoreatividade de Opn4x foi observada nas culturas das células provenientes tanto da fase 2,5 quanto da de 3% de BSA. É preciso destacar que a fase 3% contém células que expressam o filamento neuronal de 200 kDa (NF200) e apresentam processos que se assemelham morfológicamente aos das CGRs. A análise por citometria de fluxo demonstrou que 30% das células na desagregação de retina total e 80% das células da fase 2,5% apresentam marca Prox-1 (+). A análise por RT-PCR evidenciou a presença de transcritos correspondentes a marcadores específicos de HCs.

Conclusões. Mediante este método separamos seletivamente HCs e conseguimos culturas altamente enriquecidas nestas células que expressam o fotopigmento OPN4x.

Evaluación *in vivo* de diversas plataformas tecnológicas de liberación de fármacos con potencial utilización en el tratamiento del glaucoma

Tártara I^a, Battistini FD, Allemandi D, Palma S.

^aUnidad de Investigación y Desarrollo en Ciencia y Tecnología Farmacéutica (UNITEFA-CONICET). Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.
Contacto: i.tartara@gmail.com

Introducción. Uno de los objetivos principales del diseño de nuevas plataformas tecnológicas de liberación de fármacos (PTLF) en oftalmología es aumentar el tiempo de permanencia de la formulación en el sitio de aplicación, incrementando el tiempo de contacto del fármaco con la córnea u otro tejido y reduciendo su tasa de eliminación; por lo tanto, favoreciendo la absorción.

En el tratamiento convencional del glaucoma se utilizan agentes hipotensores que deben permear a través de la córnea y actuar (fenómenos de farmacocinética y farmacodinamia).

Objetivo. Evaluar *in vivo* (conejos) la eficacia de nuevas plataformas para la vehiculización de fármacos utilizados en el glaucoma.

Metodología. Puesta a punto de protocolos de estudios de irritación ocular, tiempo de permanencia de los sistemas en la superficie ocular y medición de la presión intraocular (PIO) en animales (conejos). PTLF evaluadas: films de ácido hialurónico (FAH-TM); film constituido por proteína de soja entrecruzados con genipina (SPI-TM); gel de ácido hialurónico (GAH-TM) y microemulsiones (ME-TM), todos conteniendo maleato de timolol (TM) como fármaco modelo.

Resultados. Irritación ocular: no se observa irritación en GAH-TM ni en SPI-TM. FAH-TM y ME-TM presentaron irritación leve a moderada. El tiempo de permanencia para SPI-TM fue de 72 horas y para FAH-TM, de 24 horas. En el caso de

los geles y microemulsiones se observó un tiempo de permanencia superior que la solución control, pero no superior a una hora. Para la medición de la PIO todos los sistemas obtuvieron un descenso entre el 15 y el 30% y el pico se observó entre las 2 y 4 horas de aplicación.

Conclusión. Las PTLF estudiadas demostraron ser eficaces como hipotensores, con nula a moderada irritación en la superficie ocular según la plataforma empleada. Con respecto del tiempo de permanencia, los films se mantuvieron en el sitio de aplicación por mayor tiempo que las formulaciones líquidas.

In vivo evaluation of several technological platforms for drug release with potential use in glaucoma treatment

Introduction. One of the main objectives of the design of new drug delivery technological platforms (DDTP) in ophthalmology is to increase the formulation's retention time into its application site, thus increasing time of exposure of the cornea or other tissue with the drug and reducing its elimination rate, with the consequent better absorption.

Hypotensive agents that must permeate across the cornea and exert their effect (pharmacokinetic and pharmacodynamic phenomena) are used in conventional treatment of glaucoma.

Objective. To evaluate the *in vivo* (rabbits) efficacy of new platforms for vehiculization of drugs used in glaucoma.

Methodology. Fine tuning of study protocols of ocular irritation, system's retention time on the ocular surface and intraocular pressure (IOP) measurement in animals (rabbits). DDTP evaluated: hyaluronic acid films (HAF-TM); films composed of soybean protein crosslinked with genipin (SBG-TM), hyaluronic acid gel (HAG-TM) and microemulsions (ME-TM), all containing timolol maleate (TM) as the model drug.

Results. Ocular irritation: no irritation was observed with HAG-TM and SBG-TM, while

HAF-TM and ME-TM produced mild to moderate irritation. Retention time for SBG-TM was 72 hours and for HAF-TM, 24 hours. In the case of gels and microemulsions, retention time was longer than with the control solution, but not longer than one hour. As regards IOP measurement, with all systems there was a decrease between 15 and 30%, and the peak was observed between 2 and 4 hours of application.

Conclusion. The DDTP studied demonstrated hypotensive efficacy, with null or moderate irritation of the ocular surface depending on the platform used. As regards retention time, films remained in their application site longer than liquid formulations.

Avaliação in vivo de diversas plataformas tecnológicas de liberação de fármacos com potencial utilização no tratamento do glaucoma

Introdução. Um dos objetivos principais do design de novas plataformas tecnológicas de liberação de fármacos (PTLF) em oftalmologia é aumentar o tempo de permanência da formulação no lugar de aplicação, incrementando o tempo de contato do fármaco com a córnea ou outro tecido e reduzindo sua taxa de eliminação; por conseguinte, favorecendo a absorção.

No tratamento convencional do glaucoma se utilizam agentes hipotensores que devem permear através da córnea e agir (fenômenos de farmacocinética e farmacodinâmica).

Objetivo. Avaliar *in vivo* (coelhos) a eficácia de novas plataformas para a veiculação de fármacos utilizados no glaucoma.

Metodologia. Preparação de protocolos de estudos de irritação ocular, tempo de permanência dos sistemas na superfície ocular e medição da pressão intraocular (PIO) em animais (coelhos). PTLF avaliadas: películas de ácido *hialurônico* (FAH-TM); película constituída por proteína de soja reticuladas com genipina (SPI-TM); gel de ácido *hialurônico* (GAH-TM) e *microemulsões* (ME-

TM), todos contendo maleato de timolol (TM) como fármaco modelo.

Resultados. Irritação ocular: não se observa irritação no caso do GAH-TM nem em SPI-TM. FAH-TM; e ME-TM apresentaram irritação leve a moderada. O tempo de permanência para SPI-TM foi de 72 horas e para FAH-TM, de 24 horas. No caso dos geles e *microemulsões* se observou um tempo de permanência superior que para a solução controle, mas não superior a uma hora. Para a medição da PIO todos os sistemas obtiveram um descenso de entre 15 e 30% e o topo foi observado entre as duas e quatro horas de aplicação.

Conclusão. As PTLF estudadas demonstraram ser eficazes como hipotensores, com uma irritação entre nula e moderada na superfície ocular segundo a plataforma empregada. Quanto ao tempo de permanência, as películas se mantiveram no lugar de aplicação por um tempo maior que nas formulações líquidas.

Preparación y evaluación de nanopartículas de albúmina sérica humana estabilizadas con gantrez ES425 para su potencial uso en el tratamiento de glaucoma

Boiero C, Tártara I, Allemandi D, Llabot JM

Unidad de Investigación y Desarrollo en Ciencia y Tecnología Farmacéutica (UNITEFA-CONICET). Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. *Contacto:* caroboiero@gmail.com

Introducción. La aplicación tópica sobre la superficie del ojo es una ruta común de administración de medicamentos; sin embargo, la fisiología del ojo en sí hace que sea difícil de lograr concentraciones eficaces de fármaco durante períodos de tiempo prolongados. Es por esto que el desarrollo de nuevos sistemas portadores de fármacos oftálmicos (SPFO) que puedan superar estas barreras supone un gran avance en la terapéutica oftálmica.

Los sistemas nanométricos (NPs) han surgido como vehículos adecuados para la administración oftálmica de fármacos, ya que en muchos casos se ha observado un aumento significativo de su biodisponibilidad. Son numerosas las sustancias (polímeros sintéticos o naturales) que pueden ser utilizadas como materia prima para la preparación de Nps. En este trabajo en particular se utilizó albúmina sérica humana (ASH) para la obtención de NPs para la administración tópica de maleato de timolol (TM) para el tratamiento de glaucoma y se evaluó la utilización de un nuevo agente estabilizante de las Nps.

Objetivos. 1) Obtención de sistemas nanoparticulados de ASH con timolol maleato. 2) Utilización de un nuevo estabilizante de superficie para la obtención de Nps estables.

Metodología. Las NPs se obtuvieron por el método de desolvatación (simple y escalable) y para obtener sistemas estables se estabilizaron con un agente entrecruzante de superficie. En el presente trabajo se evaluó un nuevo agente entrecruzante (gantrez ES-425) y se compararon los resultados con Nps estabilizadas con glutaraldehído, agente utilizado generalmente para la obtención de Nps de ASH. La utilización de un nuevo agente entrecruzante es muy beneficioso debido a las reconocidas propiedades irritantes del glutaraldehído. Las Nps obtenidas con ambos estabilizantes se caracterizaron en cuanto a tamaño de partícula, índice de polidispersidad (*light scattering*), potencial zeta, rendimiento del proceso de fabricación (gravimetría, HPLC y UV), eficacia de encapsulación (HPLC) y eficacia *in vivo* mediante la determinación de la disminución de presión intraocular (PIO) en conejos normotensos. A su vez se compararon con la formulación comercial (Zopirol).

Resultados y discusión. Los sistemas formulados, estabilizados con gantrez o glutaraldehído (NPs) presentan tamaño ($255,31 \pm 3,30$) e índice de polidispersidad ($0,133 \pm 0,015$) adecuados y similares. La diferencia es que las Nps estabilizadas con glutaraldehído presentan potencial zeta positivo ($12,11 \pm 3,1$), mientras que las Nps con gantrez,

un potencial zeta negativo ($-27,87 \pm 9,55$). Ambos sistemas son estables en cuanto a variación de tamaño. Se pudo observar que el rendimiento del proceso es aproximadamente de un 90% y la eficacia de encapsulación de TM de 30%, en ambos sistemas ($16,25 \pm 1,5$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ proteína). Estudios en conejos mostraron una disminución estadísticamente significativa del 25% de la PIO durante las primeras dos horas con una tendencia que se mantiene luego de 8 horas.

Conclusión. Si bien los resultados obtenidos son preliminares, indican que las NPs de HSA obtenidas entrecruzadas con gantrez son candidatos promisorios para la administración tópica de TM para el tratamiento de glaucoma.

Preparation and evaluation of human serum albumin nanoparticles stabilized with gantrez ES425 for potential use in glaucoma treatment

Introduction. Topical application on the ocular surface is a common administration route for drugs; however, the physiology of the eye *per se* makes it difficult to achieve efficacious drug concentrations over long periods. Therefore, development of new ophthalmic drug carrier systems (ODCS) able to overcome these barriers is a great advance in ophthalmic therapeutics. Nanometric systems (NPs) have emerged as adequate vehicles for ophthalmic drug administration, since in many cases, a significant increase in their bioavailability has been observed. There are many substances (synthetic or natural polymers) that may be used as raw material for NP preparation. In this study specifically, human serum albumin (HSA) was used for obtainment of NPs for topical administration of timolol maleate (TM) for the treatment of glaucoma, and the use of a new NP stabilizing agent was evaluated.

Objectives. 1) Obtainment of HSA nonoparticulated systems with timolol maleate. 2) Use of a new surface stabilizer for obtainment of stable NPs.

Methodology. NPs were obtained using a desolvation method (simple and scalable) and to achieve stable systems, they were stabilized with a surface crosslinking agent. A new surface crosslinking agent (gantrez ES-425) was evaluated in this study and results were compared with those of NPs stabilized with glutaraldehyde, an agent generally used to obtain HSA NPs. Use of a new crosslinking agent is highly beneficial because of the recognized irritating properties of glutaraldehyde.

The NPs obtained with both stabilizers were characterized in terms of particle size, polydispersity index (light scattering), zeta potential, performance of the fabrication process (gravimetry, HPLC and UV), encapsulation efficacy (HPLC) and *in vivo* efficacy by means of intraocular pressure (IOP) decrease determination in normotensive rabbits. In addition, they were compared with the formulation available in the market (Zopiro).l).

Results and discussion. Formulated systems stabilized with gantrez or glutaraldehyde (NPs) have adequate and similar size (255.31 ± 3.30) and polydispersity index (0.133 ± 0.015). The differences lie in the fact that NPs stabilized with glutaraldehyde have positive zeta potential (12.11 ± 3.1) while NPs with gantrez, have negative zeta potential (-27.87 ± 9.55). Both systems are stable in terms of size variation. The process had a performance near 90% and the encapsulation efficacy of TM was 30% in both systems (16.25 ± 1.5 µg/mg protein). Studies in rabbits evidenced a statistically significant reduction of 25% in IOP during the first two hours with a trend that is maintained after 8 hours.

Preparação e avaliação de nanopartículas de albumina sérica humana estabilizadas com gantrez ES425 para potencial uso no tratamento de glaucoma

Introdução. A aplicação tópica sobre a superfície do olho é uma via comum de administração de medicamentos; porém, a fisiologia do olho faz com que seja difícil atingir concentrações eficazes

de fármaco durante períodos de tempo prolongados. É por isso que o desenvolvimento de novos sistemas portadores de fármacos oftálmicos (SPFO) que possam superar essas barreiras supõe um grande avanço na terapêutica oftálmica.

Os sistemas nanométricos (NPs) surgiram como veículos adequados para a administração oftálmica de fármacos, já que em muitos casos observou-se um aumento significativo de sua biodisponibilidade. São numerosas as substâncias (polímeros sintéticos ou naturais) que podem ser utilizadas como matéria prima para a preparação de Nps. Neste trabalho em particular foi utilizada albumina sérica humana (ASH) para a obtenção de NPs para administração tópica de maleato de timolol (TM) para o tratamento de glaucoma e foi avaliada a utilização de um novo agente estabilizante das Nps.

Objetivos. 1) Obtenção de sistemas nanoparticulados de ASH com timolol maleato. 2) Utilização de um novo estabilizante de superfície para a obtenção de Nps estáveis.

Metodologia. As NPs foram obtidas pelo método de *desolvatação* (simples e escalável) e para obter sistemas estáveis foram estabilizados com um agente entrecruzador de superfície. No presente trabalho foi avaliado um novo agente entrecruzador (gantrez ES-425) e os resultados foram comparados com Nps estabilizadas com *glutaraldeído*, agente utilizado geralmente para a obtenção de Nps de ASH. A utilização de um novo agente entrecruzador é muito benéfico pelas reconhecidas propriedades irritantes do *gutalardeído*.

As Nps obtidas com ambos os estabilizantes foram caracterizados conforme o tamanho de partícula, índice de polidispersidade (*light scattering*), potencial zeta, rendimento do processo de fabricação (análise gravimétrica, HPLC e UV), eficácia de encapsulação (HPLC) e eficácia *in vivo* mediante a determinação da diminuição de pressão intraocular (PIO) em coelhos normotensos. Ao mesmo tempo, foram comparados com a formulação comercial (Zopiro).l).

Resultados e discussão. Os sistemas formulados, estabilizados com gantrez ou gutalardeído (NPs)

apresentam tamanho (255,31+/-3,30) e índice de polidispersidade (0,133+/-0,015) adequados e semelhantes. A diferença é que as Nps estabilizadas com gutaraldeído apresentam potencial zeta positivo (12,11+/- 3,1), enquanto as Nps com gantrez têm um potencial zeta negativo (-27,87+/-9,55). Ambos os sistemas são estáveis quanto à variação de tamanho. Foi possível observar que o rendimento do processo é aproximadamente de 90% e a eficácia de encapsulação de TM de 30%, em ambos os sistemas (16,25+/-1,5 µg/mg proteína). Estudos em coelhos mostraram uma diminuição estatisticamente significativa de 25% da PIO durante as primeiras duas horas com uma tendência que se mantém após 8 horas.

Conclusão. Embora os resultados obtidos sejam preliminares, indicam que as NPs de HSA obtidas da reticulação com gantrez são candidatos promissores para a administração tópica de TM para o tratamento de glaucoma.

Efectividad y costos del uso de anti-VEGF en el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad en la práctica clínica argentina

Real JP^a, Urrets-Zavalía JA, Luna JD, Juárez CP, Palma SD, Granero G

^aUnidad de Investigación y Desarrollo en Ciencia y Tecnología Farmacéutica (UNITEFA-CONICET). Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. *Contacto:* jpreal@fcq.unc.edu.ar

Introducción. La degeneración macular asociada con la edad (DMAE) es una de las principales causas de ceguera irreversible en el mundo, siendo las complicaciones neovasculares sus responsables en un 90%. A pesar de esto los tratamientos en base de anticuerpos monoclonales anti-VEGF han demostrado en ensayos clínicos excelentes resultados en su tratamiento, logrando que más del 90% de los pacientes conserve su visión al cabo de dos años. Sin embargo, existen factores como la accesi-

bilidad o la adherencia a las recomendaciones, que pueden condicionar la efectividad de los mismos, generando diferencias entre lo observado en los ensayos clínicos y lo obtenido en la práctica clínica.

Objetivo. Evaluar los costos y la efectividad clínica del uso de ranibizumab (RNB) y bevacizumab (BVZ) en el tratamiento de la DMAE.

Metodología. Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo, valorando la totalidad de casos (105 ojos, 83 pacientes) que, con un diagnóstico confirmado de DMAE y sin antecedentes de tratamientos previos, iniciaron tratamiento con RNB o BVZ en uno de los tres centros seleccionados, durante el período comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2012. Los cambios de AV a lo largo del tiempo y la durabilidad de los pacientes en el tratamiento fueron evaluados como variables de efectividad. Para la determinación de los costos se realizó un microcosteo (*bottom-up*) desde la perspectiva del financiador.

Resultados. Si bien al año de tratamiento los pacientes tratados con BVZ obtenían significativamente mejores resultados terapéuticos que los pacientes con RNB (-0,91 vs -8,98 letras de cambio, respectivamente), esta diferencia se pierde hacia el segundo año (-7,9 vs -9,74). La relajación o falta de adherencia a los controles poscarga que se observa en una disminución progresiva en el número de consultas promedio (de 6 en el primer semestre a 1,95 en el cuarto). Al utilizar la técnica de supervivencia de Kaplan Meir se observaron diferencias significativas en la durabilidad promedio de los pacientes de ambas cohortes (740 días para BVZ y 440 días para RNB). El costo promedio por paciente tras dos años de seguimiento fue de \$61.956 para el RNB contra \$31.321 con BVZ.

Discusión. El uso de BVZ permite conservar la AV de los pacientes por más tiempo que el RNB, consumiendo el 50% de los necesarios para utilizar este último. Sin embargo, la falta de adherencia los controles y las dosis conduce a obtener a largo plazo los mismos resultados en ambas cohortes, los cuales son superiores a no intervenir, pero por debajo de los estándares esperados.

Effectiveness and costs of anti-VEGF use in the treatment of age-related macular degeneration in clinical practice in Argentina

Introduction. Age-related macular degeneration (ARMD) is one of the leading causes of irreversible blindness worldwide, and neovascular complications are responsible for it in 90% of cases. In spite of this, therapy based on anti-VEGF monoclonal antibodies has evidenced excellent results in its treatment, with more than 90% of patients preserving their vision after two years. However, there are factors such as accessibility and compliance with recommendations that may condition their effectiveness, thus generating differences between the observations made in clinical trials and results in clinical practice.

Objective. To evaluate costs and clinical effectiveness of ranibizumab (RNB) and bevacizumab (BVZ) in the treatment of ARMD.

Methodology. We conducted a retrospective longitudinal trial evaluating all treatment-naive (105 eyes, 83 patients) cases with confirmed diagnosis of ARMD started on therapy with RNB or BVZ in one of the three selected centers between January 2009 and December 2012.

VA changes over time and treatment durability were evaluated as efficacy outcome measures. For costs evaluation, bottom-up costing from the payer's perspective was used.

Results. Though after one year of therapy patients on BVZ had derived significantly better results from treatment than those receiving RNB (-0.91 vs. -8.98 letters of change, respectively), this difference had been lost by year two (-7.9 vs. -9.74). Relaxation or failure to comply with postload visits is reflected by progressive reduction of the average number of follow-up visits (from 6 during the first semester to 1.95 over the fourth). Kaplan Meier survival analysis revealed significant differences in the average durability of patients on therapy in both cohorts (740 days for BVZ and 440 days for RNB). The average cost per patient

after two years of follow-up was \$ 61,956 (Argentine pesos) for RNB vs. \$ 31,321 with BVZ.

Discussion. With BVZ patients preserve their VA longer than with RNB, with an expenditure of 50% vs. the latter. However, lack of compliance with follow-up visits and with doses lead to the same long-term results in both cohorts, which are superior to non-intervention, but below the expected standards.

Efetividade e custos do uso de anti-VEGF no tratamento da degeneração macular relacionada com a idade na prática clínica argentina

Introdução. A degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) é uma das principais causas de cegueira irreversível no mundo, sendo as complicações neovasculares as responsáveis por 90% dos casos. Apesar disso, os tratamentos à base de anticorpos monoclonais anti-VEGF demonstraram excelentes resultados em ensaios clínicos para seu tratamento, conseguindo que mais de 90% dos pacientes conserve sua visão ao cabo de dois anos. No entanto, existem fatores como a acessibilidade ou a aderência às recomendações, que podem condicionar a efetividade dos mesmos, gerando diferenças entre o observado nos ensaios clínicos e o obtido na prática clínica.

Objetivo. Avaliar os custos e a efetividade clínica do uso de ranibizumab (RNB) e bevacizumab (BVZ) no tratamento da DMRI.

Metodologia. Foi realizado um estudo longitudinal retrospectivo, avaliando a totalidade de casos (105 olhos, 83 pacientes) que, com um diagnóstico confirmado de DMRI e sem antecedentes de tratamentos prévios, iniciaram tratamento com RNB ou BVZ em um dos três centros selecionados, durante o período compreendido entre janeiro de 2009 e dezembro de 2012.

As alterações de AV ao longo do tempo e a durabilidade dos pacientes no tratamento foram avaliadas como variáveis de efetividade. Para a determinação dos custos foi realizada uma estimativa

de baixo para cima (*bottom-up*) da perspectiva do financiador.

Resultados. Embora após um ano de tratamento os pacientes tratados com BVZ obtinham significativamente melhores resultados terapêuticos do que os pacientes com RNB (-0,91 vs -8,98 letras de câmbio, respectivamente), essa diferença é perdida para o segundo ano (-7,9 vs -9,74). O relaxamento ou falta de aderência aos controles *pós-carga* observada em uma diminuição progressiva na média de consultas (de seis no primeiro semestre para 1,95 no quarto). Ao utilizar a técnica de sobrevivência de Kaplan Meir foram observadas diferenças significativas na durabilidade média dos pacientes de ambas as coortes (740 dias para BVZ e 440 dias para RNB). O custo médio por paciente depois de dois anos de acompanhamento foi de \$ 61.956 (pesos argentinos) para o RNB vs \$ 31.321 (pesos argentinos) com BVZ.

Discussão. O uso de BVZ permite conservar a AV dos pacientes por mais tempo do que o RNB, consumindo 50% do necessário para utilizar este último. Contudo, a falta de aderência aos controles e as doses levam a obter, no longo prazo, os mesmos resultados em ambas as coortes, superiores à não intervenção, mas, abaixo dos padrões esperados.

Evaluación computacional del aumento de temperatura en tejidos adyacentes a implante ocular alimentado inalámbricamente

Schaumburg F^a, Guarnieri FA^{a,b}

^a Laboratorio de BioMEMS, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos (UNER), Oro Verde, Entre Ríos.

^b Centro de Investigación de Métodos Computacionales (CI-MEC-CONICET), Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Contacto: schaumburg.f@gmail.com

Introducción. En el marco del tratamiento del glaucoma se propone un implante activo alimen-

tado de forma inalámbrica a través de un acople de radiofrecuencia (RF). Este acople se produce entre una antena interna al implante y otra incluida en un dispositivo externo, llamado escáner de RF. La transferencia de energía de forma inalámbrica implica la exposición del paciente a un campo electromagnético (CEM) que puede producir efectos térmicos (aumento de temperatura ΔT) y no térmicos (ejemplo: estímulos indeseados al sistema nervioso). A la frecuencia de trabajo del implante (13.56 MHz), el estudio de la interacción entre el CEM y los tejidos debe realizarse en términos del índice absorción específico (SAR) y ΔT . Concretamente, se debe cumplir: SAR < 2 W/kg y ΔT < 1°C. En la práctica resulta dificultoso, sino imposible, cuantificar *in vivo* el SAR. Las mediciones experimentales requieren de instrumental específico que sólo aporta información sobre fantomas. Además, es posible cuantificar ΔT *in vivo* con relativa facilidad en la superficie del sujeto implantado, aunque no en el interior. Por otro lado, la simulación computacional brinda información de las dos cantidades físicas nombradas, con mayor grado de detalle, en toda la geometría estudiada y sin necesidad de instrumental de laboratorio específico. Como desventaja, para aportar confiabilidad, los resultados deben ser validados por algún método. Resulta entonces conveniente modelar computacionalmente el problema y validar los resultados experimentalmente en términos de ΔT .

Objetivos. Evaluar ΔT y SAR que se producirán en los tejidos cercanos al implante, mediante modelado computacional. Contrastar esos valores con la literatura para determinar si el implante resultará seguro. Simular escenarios intermedios que puedan ser reproducidos experimentalmente. Obtener resultados experimentales reproduciendo los escenarios intermedios. Validar todo el conjunto de simulaciones a partir de los resultados experimentales.

Metodología. Simulación computacional: 1) se modelaron las antenas del implante y del escáner de RF aisladas, 2) el aumento de temperatura en una cuba de agua y, 3) el aumento de temperatu-

ra en tejidos. Para esto se utilizó el método de los elementos finitos en una geometría de revolución para una formulación armónica cuasi-estática de las ecuaciones de Maxwell, acopladas con la *bio-heat equation*. Mediciones experimentales: se realizó la medición de las antenas aisladas, realizando un barrido en frecuencia y registrando el pico de resonancia. A partir de ello, se calculó la inductancia de las antenas.

Resultados. Las mediciones experimentales arrojaron valores de 530 [nH] y 9 [μH] para la antena del implante y del escáner respectivamente, mientras que la simulación 1) dio valores de 842 [nH] y 8.4 [μH]. La simulación 2) predijo un aumento de 0.2°C en la cuba de agua, mientras que la simulación 3) predijo SAR_{max} = 14 mW/kg, y un ΔT_{max} = 443x10⁻⁶°C en la parte más externa del humor vítreo.

Discusión. Se simuló el paciente implantado y expuesto a un CEM y también escenarios intermedios, factibles de ser validados experimentalmente. La antena del escáner modelada coincide con las mediciones experimentales, con un error del 7%. Para la antena del implante el error fue mayor debido a simplificaciones realizadas durante el modelado. Aún así, el valor es mayor al real, lo que impacta en mayores corrientes y mayor ΔT en las simulaciones que en la realidad, lo que aporta un factor de seguridad. El pequeño ΔT obtenido en 2) y 3) hace que esas experiencias no sean factibles de replicar de forma experimental debido a limitaciones en la resolución de los equipos de medición. Los máximos valores obtenidos de SAR y ΔT en 3) se encuentran alejados de los valores máximos permitidos por la literatura. La validación experimental parcial que se obtuvo a partir de la medición de antenas da un primer respaldo a los resultados obtenidos en las simulaciones 2) y 3). En el futuro se proyecta adquirir una fuente de excitación de mayor potencia para lograr un ΔT medible y poder concluir la validación experimental.

Computational evaluation of temperature rise in tissues adjacent to a wireless ocular implant

Introduction. Within the framework of glaucoma therapy, an active implant powered wirelessly via radiofrequency (RF) coupling is proposed. This coupling is made between an inner antenna within the implant and another one included in an external device known as RF scanner. Wireless power transfer entails patient exposure to an electromagnetic field (EMF) that may produce thermal (temperature rise ΔT) and non-thermal effects (e.g. undesired nervous system stimulation). At the operating frequency of the implant (13.56 MHz), evaluation of the interaction between the EMF and tissues must be performed in terms of specific absorption rate (SAR) and ΔT. Specifically, the following requirements must be met: SAR < 2 W/kg and ΔT < 1°C. In real practice it is difficult, if not impossible, to quantitate the SAR *in vivo*. Experimental measurements require specific tools that provide information only on phantoms. In addition, the ΔT can be quantitated *in vivo* relatively easily on the surface of the implanted subject, but not inside. On the other hand, computational simulation offers more detailed information on both above mentioned physical quantities throughout the whole geometry studied and with no need for specific laboratory tools. The disadvantage is that to provide reliable data results must be validated by some method. Therefore, computational modeling of the problem and experimental validation of results in terms of ΔT is convenient.

Objectives. To evaluate the ΔT and SAR that will occur in tissues close to the implant by means of computational modeling; compare these values with those reported in the literature in order to determine if the implant will be safe; simulate intermediate scenarios that can be reproduced expe-

perimentally; obtain experimental results by reproducing intermediate scenarios; validate the whole set of simulations on the basis of experimental results.

Methodology. Computational simulation: 1) modeling of the implant and RF scanner antennas was made separately, 2) temperature rise in a bucket of water, and 3) temperature rise in tissues. For this purpose, the method of finite elements was used in a revolution geometry for quasi-static harmonic formulation of Maxwell's equations, coupled with the bioheat equation. Experimental measurements: antennas were measured separately by means of frequency scanning with recording of the resonance peak. Based on this, inductance of antennas was calculated.

Results. The experimental measurements yielded values of 530 [nH] and 9 [μ H] for the implant and scanner antennas, respectively, while simulation 1) yielded values of 842 [nH] and 8.4 [μ H]. Simulation 2) predicted a rise of 0.2°C in the bucket, while simulation 3) predicted a SAR-max = 14 mW/kg, and a $\Delta T_{max} = 443 \times 10^{-6}$ °C in the outermost part of the vitreous humor.

Discussion. The experience simulated an implanted patient exposed to an EMF as well as intermediate scenarios, feasible of experimental validation. The modeled scanner antenna is consistent with experimental measurements, with an error of 7%. For the implant antenna the error was greater due to simplifications performed during modeling. In spite of this, the value is higher than the actual one, which results in greater currents and greater ΔT in simulations than in real life, and thereby providing a safety factor. The small ΔT obtained in 2) and 3) makes these experiences not reproducible experimentally due to limitations in the resolution of measurement devices. The maximum values obtained for SAR and ΔT in 3) are far from the maximum values allowed by the literature. The partial experimental validations obtained from measurements of the antennas provide a first support to the results obtained in simulations 2) and 3). Our project for the future is to acquire

a higher power excitation source to achieve a measurable ΔT and be able to finish the experimental validation.

Avaliação computacional do aumento de temperatura em tecidos adjacentes a implante ocular alimentado sem fio

Introdução. No marco do tratamento do glaucoma é proposto um implante ativo alimentado sem fio através de um acoplamento de radiofrequência (RF). Esse acoplamento é produzido entre uma antena interna do implante e outra incluída em um dispositivo externo, chamado scanner de RF. A transferência de energia sem fio implica a exposição do paciente a um campo eletromagnético (CEM) que pode produzir efeitos térmicos (aumento da temperatura ΔT) e não térmicos (exemplo: estímulos indesejados no sistema nervoso). À frequência de trabalho do implante (13.56 MHz), o estudo da interação entre o CEM e os tecidos deve ser realizada em termos do índice de absorção específico (SAR) e ΔT . Concretamente, é preciso cumprir: SAR < 2 W/kg e ΔT < 1°C. Na prática resulta difícil, senão impossível, quantificar o SAR *in vivo*. As medições experimentais exigem instrumental específico que apenas contribui com informação sobre manequins. Além disso, é possível quantificar ΔT *in vivo* com relativa facilidade na superfície do sujeito implantado, ainda que não no interior. Por outro lado, a simulação computacional fornece informação das duas quantidades físicas antes mencionadas, com maior grau de detalhe, em toda a geometria estudada e sem necessidade de instrumental de laboratório específico. Como desvantagem, para somar confiabilidade, os resultados devem ser validados por algum método. Resulta então conveniente modelar o problema computacionalmente e validar os resultados experimentalmente em termos de ΔT .

Objetivos. Avaliar ΔT e SAR que serão produzidos nos tecidos próximos ao implante, mediante modelado computacional. Contrastar esses valores com a literatura para determinar se o implan-

te resultará seguro. Simular cenários intermédios que possam ser reproduzidos experimentalmente. Obter resultados experimentais reproduzindo os cenários intermédios. Validar todo o conjunto de simulações a partir dos resultados experimentais.

Metodologia. Simulação computacional: 1) foram modeladas as antenas do implante e do scanner de RF isoladamente, 2) o aumento da temperatura em uma cuba de água e, 3) o aumento da temperatura em tecidos. Para isso foi utilizado o método dos elementos finitos em uma geometria de revolução para uma formulação harmônica quase estática das equações de Maxwell, acopladas com a *bioheat equation*. Medições experimentais: foi realizada a medição das antenas isoladamente, realizando um varrido de frequência e registrando pico de ressonância. A partir disso, foi calculada a indutância das antenas.

Resultados. As medições experimentais produziram valores de 530 [nH] e 9 [μH] para a antena do implante e do scanner respectivamente; enquanto a simulação 1) deu valores de 842 [μH] e 8.4 [μH]. A simulação 2) previu um aumento de 0.2°C na cuba de água, enquanto a simulação 3) previu SAR_{max} = 14 mW/kg, e um ΔT_{max} = 443x10⁻⁶°C na parte mais externa do humor vítreo.

Discussão. Simularam-se a situação do paciente implantado e exposto a um CEM e também cenários intermédios, factíveis de serem validados experimentalmente. A antena do scanner modelada coincide com as medições experimentais, com um erro de 7%. Para a antena do implante o erro foi maior devido a simplificações realizadas durante a modelagem. Mesmo assim, o valor é maior do que o valor real, o que impacta em maiores correntes e maior ΔT nas simulações que na realidade, e isso contribui como um fator de segurança. O pequeno ΔT obtido em 2) e 3) faz com que essas experiências não sejam factíveis de replicar de forma experimental devido às limitações na resolução dos equipamentos de medição. Os máximos valores obtidos de SAR e ΔT em 3) estão longe

dos valores máximos permitidos pela literatura. A validação experimental parcial obtida a partir da medição de antenas dá um primeiro respaldo aos resultados obtidos nas simulações 2) e 3). No futuro se projeta adquirir uma fonte de excitação de maior potência para obter um ΔT mensurável e poder concluir a validação experimental.

Los polímeros tipo elastina y su aplicación en la liberación de fármacos

Fernández-Colino A^{a*}, Quinteros D^{bδ}, Bermúdez J^{cψ}, Arias FJ^{a*}, Allemandi DA^b, De Palma S^{bδ}, Rodríguez-Cabello JC^{a*}.

^a GIR Bioforge, Universidad de Valladolid, CIBER-BBN, Valladolid, España.

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

^c Instituto de Investigaciones para la Industria Química (INI-QUI-CONICET), Universidad Nacional de Salta (UNSa), Salta, Argentina.

Contacto: afernandez@bioforge.uva.es

Introducción. Los materiales biológicos gozan de unas propiedades extraordinarias que son fruto de miles de años de evolución durante los cuales la selección natural ha permitido que sólo los mejores diseños perduren. De ahí que resulte muy interesante crear materiales artificiales que mimeticen a los naturales. Además, el propósito de la ciencia de materiales no es tan sólo copiar los diseños naturales, sino mejorarlos, creando compuestos bio-inspirados con propiedades más avanzadas que no están presentes en la naturaleza. Un ejemplo muy significativo de esta relación entre material biológico y material bio-inspirado lo constituyen la elastina y los polímeros tipo elastina, respectivamente.

Objetivos. El diseño y la obtención de polímeros tipo elastina de carácter recombinante, denominados como *elastin like recombinamers* (ELR) o recombinámeros tipo elastina, diseñados específicamente

camente para su aplicación en el área de la biomedicina y concretamente en la liberación controlada de fármacos oftalmológicos.

Metodología. Para la construcción de los ELR se emplearon las técnicas estándar de biología molecular, que nos permiten obtener productos proteicos con un control absoluto de la secuencia aminoácida. La purificación de dichos materiales se realizó mediante ciclos de transición inversa con la temperatura. Los productos finales se caracterizaron por calorimetría diferencial de barrido, análisis de aminoácidos, maldi-tof y RMN. La capacidad de termo-gelificación fue testada por reología y la liberación *in vitro* se realizó en celdas de Franz utilizando el fármaco acetazolamida.

Resultados y discusión. La similitud a nivel de secuencia entre la elastina y los ELR producidos se tradujo en una similitud en otra serie de propiedades, como las mecánicas, la biocompatibilidad, la naturaleza termosensible y el comportamiento autoensamblable. Estas dos últimas características capacitan al polímero para su organización en hidrogeles físicos, con potenciales aplicaciones en biología y medicina. Entre tales aplicaciones se encuentran la liberación controlada de fármacos. Concretamente, se han realizado estudios *in vitro* de la liberación controlada del fármaco acetazolamida, observándose una liberación sostenida.

Conclusiones. La capacidad de los ELR desarrollados en auto-ensamblaje en respuesta a los cambios ambientales como el pH, la temperatura o el contenido de sal se los hace muy atractivos para la construcción de nano-dispositivos para su utilización en la liberación controlada de fármacos así como en otras aplicaciones nano-biotecnológicas avanzadas.

Elastin-like polymers and their application in drug release

Introduction. Biologic materials have extraordinary properties as a result of thousands of years of evolution over which natural selection has enabled only those having the best designs to persist. The-

refore, creation of artificial materials mimicking natural ones is very interesting. In addition, the purpose of the science of materials does not only lie in reproducing natural designs but rather in improving them, thus creating bioinspired compounds with more advanced properties not present in nature. A highly significant example of this relationship between biologic material and bioinspired material is elastin and elastin-like polymers, respectively.

Objectives. Design and obtainment of elastin-like polymers of recombinant character, known as elastin-like recombinants (ELR) or elastin-like recombinamers, for their specific application in the area of biomedicine and particularly in controlled release of ophthalmic drugs.

Methodology. For the construction of ELR, standard techniques of molecular biology allowing for creation of protein products with absolute control of the aminoacid sequence, were used. Purification of these materials was performed by means of inverse (temperature) transition cycling. The end products were characterized by differential scanning calorimetry, aminoacid analysis, maldi-tof and MRI. Thermal gelation ability was tested by rheology and *in vitro* release was performed in Franz diffusion cells using acetazolamide.

Results and discussion. The similarity between elastin and ELR at the sequence level translated into a similarity in another series of properties, such as mechanic properties, biocompatibility, thermosensitive nature and self-assembling behavior. This two latter features provide the polymer with the ability to organize itself into physical hydrogels with potential applications in biology and medicine. Among these applications we can find controlled drug release. *In vitro* studies on controlled drug release have been conducted specifically with acetazolamide, with sustained release observed.

Conclusions. The ability of the ELR developed in self-assembly in response to environmental changes such as pH, temperature or salt content, makes them very attractive for the creation of na-

nodevices to be used in controlled drug release as well as for other advanced nano-biotechnological applications.

Os polímeros tipo elastina e sua aplicação na liberação de fármacos

Introdução. Os materiais biológicos possuem propriedades extraordinárias que são fruto de milhares de anos de evolução durante os quais a seleção natural tem permitido que apenas os melhores desenhos perdurassem. Daí que seja muito interessante criar materiais artificiais que mimetizem os naturais. Além disso, o propósito da ciência de materiais não é tão só copiar os desenhos naturais, mas melhorá-los, criando compostos bioinspirados com propriedades mais avançadas, que não estão presentes na natureza. Um exemplo muito significativo desta relação entre material biológico e material bioinspirado é a elastina e os polímeros tipo elastina, respectivamente.

Objetivos. O desenho e a obtenção de polímeros tipo elastina de caráter recombinante, denominados como *elastin like recombinamers* (ELR) ou recombinantes de *tipo elastina*, desenhados especificamente para sua aplicação na área da biomedicina e concretamente na liberação controlada de fármacos oftalmológicos.

Metodologia. Para a construção dos ELR foram empregadas as técnicas padrão de biologia molecular, que permitem obter produtos proteicos com um controle absoluto da sequência aminoácida. A purificação desses materiais foi realizada mediante ciclos de transição inversa com a temperatura. Os produtos finais se caracterizaram por calorimetria diferencial de varrimento, análise de aminoácidos, maldi-tof e RMN. A capacidade de termogelificação foi testada por reologia e a liberação *in vitro* foi realizada em células de Franz utilizando o fármaco acetazolamida.

Resultados e discussão. A semelhança no nível de sequência entre a elastina e os ELR produzidos foi refletida em uma semelhança em outra série de propriedades, como as mecânicas, a biocompati-

bilidade, a natureza termo sensível e o comportamento autoensamblável. Estas duas últimas características capacitam o polímero para sua organização em hidrogéis físicos, com potenciais aplicações em biologia e medicina. Entre tais aplicações está a liberação controlada de fármacos. Concretamente, realizaram-se estudos *in vitro* da liberação controlada do fármaco acetazolamida e se observou uma liberação sustentada.

Conclusões. A capacidade dos ELR desenvolvidos em autoensamblagem em resposta as mudanças ambientais como o pH, a temperatura ou o conteúdo de sal, faz com que sejam muito atraentes para a construção de nano-dispositivos para utilização na liberação controlada de fármacos, assim como em outras aplicações nano-biotecnológicas avançadas.

El factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1) regula la actividad de MMP-2 en células gliales de Müller vía PI3K/Akt

Lorenc V, Sánchez MC.

Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI-CONICET), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Contacto: vlorenc@fcq.unc.edu.ar

Introducción. Retinopatías como la diabética proliferativa (RDP) y la del prematuro (ROP) son el resultado de una neovascularización patológica. Uno de los factores involucrados es el IGF-1. Resultados previos demuestran que células MIO-M1 expresan el receptor de este factor (IGF-1R) y que bajo estímulo con IGF-1 son capaces de migrar a través de un mecanismo que involucra la actividad de la metaloproteínasa MMP-2.

Materiales y métodos. En este trabajo investigamos los mecanismos moleculares que regulan estos eventos de migración y su relación con MMP-2. Para ello, las células se estimularon con IGF-1 10 nM por 4, 6 y 8 horas previa incubación con inhi-

bidores farmacológicos de las vías de señalamiento MAPK-ERK1/2 o PI3K/Akt o con un anticuerpo que bloquea la unión ligando-receptor (α IR3) y tanto los sobrenadantes como los lisados celulares fueron analizados por ensayos de zimografía y Western *blot*, respectivamente. Además, la migración celular fue evaluada a las 24 horas.

Resultados. Los resultados indican que la inhibición de la vía PI3K/Akt con LY294002 restableció la actividad de MMP-2 en los sobrenadantes celulares. También la preincubación con α IR3 fue capaz de inhibir no sólo la activación de las vías de señalamiento sino la migración celular.

Conclusión. Estos resultados indican que el sistema IGF-1/IGF-1R tiene la capacidad de regular la migración celular y la activación de MMP-2 via PI3K/Akt.

Insulin like growth factor 1 (IGF-1) regulates MMP-2 activity in Müller glial cells via PI3K/Akt

Introduction. Retinopathies, such as proliferative diabetic retinopathy (PDR) and retinopathy of prematurity (ROP) occur as a result of pathologic neovascularization. One of the factors involved is IGF-1. Previous results demonstrate that MIO-M1 cells express the receptor of this factor (IGF-1R) and that under stimulation with IGF-1 they are capable of migrating through a mechanism involving matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) activity.

Materials and methods. In this paper we have investigated the molecular mechanisms regulating these migration events and their relationship with MMP-2. For such purpose, cells were stimulated with IGF-1 10 nM for 4, 6 and 8 hours after incubation with MAPK-ERK1/2 or PI3K/Akt signaling pathway inhibitors or with an antibody blocking ligand-receptor binding (α IR3), and both supernatants and cell lysates were analyzed by zymographic assays and Western blot, respectively. In addition, cell migration was evaluated after 24 hours.

Results. Results indicate that PI3K/Akt pathway inhibition with LY294002 restored MMP-2 activity on cell supernatants. In addition, preincubation with α IR3 could inhibit not only activation of signaling pathways but also cell migration.

Conclusion. These results indicate that the IGF-1/IGF-1R system has the ability of regulating cell migration and MMP-2 activation via PI3K/Akt.

O fator de crescimento insulínico tipo I (IGF-1) regula a atividade de MMP-2 em células gliais de Müller via PI3K/Akt

Introdução. Retinopatias como a diabética proliferativa (RDP) e da prematuridade (ROP) são o resultado de uma neovascularização patológica. Um dos fatores envolvidos é o IGF-1. Resultados prévios demonstram que células MIO-M1 expressam o receptor desse fator (IGF-1R) e que sob o estímulo com IGF-1 são capazes de migrar através de um mecanismo que envolve a atividade da metaloproteinase MMP-2.

Materiais e métodos. No presente trabalho pesquisamos os mecanismos moleculares que regulam esses eventos de migração e sua relação com MMP-2. Para isso, as células foram estimuladas com IGF-1 10 nM por 4, 6 e 8 horas prévia incubação com inibidores farmacológicos das vias de sinalização MAPK-ERK1/2 ou PI3K/Akt ou com um anticorpo que bloqueia a ligação ligando-receptor (α IR3) e tanto os sobrenadantes como os lisados celulares foram analisados por ensaios de zimografia e Western *blot*, respectivamente. Além disso, a migração celular foi avaliada após 24 horas.

Resultados. Os resultados indicam que a inibição da via PI3K/Akt com LY294002 reestabeleceu a atividade de MMP-2 nos sobrenadantes celulares. Também a pré-incubação com α IR3 foi capaz de inibir não apenas a ativação das vias de sinalização, mas também a migração celular.

Conclusão. Estes resultados indicam que o sistema IGF-1/IGF-1R tem a capacidade de regular a migração celular e a ativação de MMP-2 via PI3K/Akt.

Reversión de fotoisomerización de todo-trans-retinal en cultivos primarios de células ganglionares de la retina de pollo

Díaz N^a, Morera L^a, Tempesti T^b, Baumgartner MT^b, Guido M^a

^a Centro de Investigaciones en Química Biológica de Córdoba (CI-QUIBIC)-CONICET, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

^b Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (IN-FIQC)-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Contacto: ndiaz@fcq.unc.edu.ar

En estudios anteriores hemos demostrado la presencia de células ganglionares intrínsecamente fotosensibles (ipRGCs) que expresan el fotopigmento melanopsina (OPN4) en retina de pollo. Además, hemos encontrado que la retina interna de pollo tiene la capacidad de síntesis de 11 - cis retinal de una manera dependiente de la luz. En el presente estudio se determinó la capacidad de los cultivos primarios de células ganglionares de la retina (RGC) a partir de todo-trans retinal del medio y para isomerizarlos por medio de luz. Los cultivos de RGC se obtuvieron por *immunopanning* de retina embrionaria de pollo de 8 días con un anticuerpo OPN4X para aumentar la cantidad de ipRGCs. Después de esto, las células se irradiaron con luz blanca o se mantuvieron en la oscuridad. Los retinoides se extrajeron y se analizaron por HPLC. Los cultivos primarios obtenidos expresan diferentes marcadores neuronales con una morfología típica RGC mostrar procesos largos después de 4 días. Otros tipos de células de la retina no se detectaron de manera significativa en los cultivos. Las células se alimentaron con todo-trans retinal 3 horas y se expone a un pulso de luz de 1 h, se encontraron niveles detectables de 11 -cis retinal

en los cultivos por HPLC. Como habíamos informado anteriormente en la retina interna pollo, los cultivos de RGC exhiben la capacidad de isomerización 11 - cis retinal a partir de todo-trans retinal bajo la estimulación de luz. Esto sugiere fuertemente la presencia de una actividad fotoisomerasa en estas células.

Reversal photoisomerization of all-trans retinal in primary cultures of chicken retinal ganglion cells

In previous studies we have demonstrated the presence of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs) that express the photopigment melanopsin (OPN4) in chicken retinas. In addition, we have found that the inner retina of chicken has the ability of synthesizing 11-cis retinal in a light-dependent fashion. This study determined the ability of primary cultures of retinal ganglion cells (RGCs) to take up all-trans retinal from the medium and to isomerize it by means of light. RGC cultures were obtained by immunopanning of the retinas of embryo chickens of 8 days with an OPN4X antibody to increase the number of ipRGCs. After this, cells were irradiated with white light or maintained in the dark. Retinoids were extracted and analyzed with HPLC. The primary cultures obtained express different neuronal markers with the typical morphology of RGCs and exhibit long processes after 4 days. Other types of retinal cells failed to be detected significantly in cultures. After cells were fed all-trans retinal for 3 hours and exposed to a 1h-light pulse, detectable levels of 11-cis retinal were found in cultures by HPLC. As previously reported, in the inner chicken retina, RGC cultures exhibit the ability to isomerize 11-cis retinal from all-trans retinal under light stimulation. This strongly suggests the presence of photoisomerase activity in these cells.

Reversão de fotoisomerização de todo-trans retinal em culturas primárias de células ganglionares da retina de frango

Em estudos anteriores temos demonstrado a presença de células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis (ipRGCs) que expressam o fotopigmento melanopsina (OPN4) em retina de frango. Além disso, temos encontrado que a retina interna de frango tem a capacidade de síntese de 11 -cis retinal de uma forma dependente da luz. No presente estudo se determinou a capacidade das culturas primárias de células ganglionares da retina (RGC) a partir de todo-trans retinal do meio, para isomerizá-las mediante a luz. As culturas de RGC foram obtidas por *immunopanning* de retina embrionária de frango de oito dias com um anticorpo OPN4X para aumentar

a quantidade de ipRGCs. Depois disso, as células foram irradiadas com luz branca ou mantidas na escuridão. Os retinoides foram extraídos e analisados por HPLC. As culturas primárias obtidas expressam diferentes marcadores neuronais com uma morfologia típica RG para mostrar processos longos após quatro dias. Outros tipos de células da retina não foram detectados de maneira significativa nas culturas. As células foram alimentadas com todo-trans retinal durante três horas e expostas a um pulso de luz de 1 h, foram encontrados níveis detectáveis de 11 -cis retinal nas culturas por HPLC. Como informado antes, na retina interna do frango, as culturas de RGC exibem a capacidade de isomerização 11 -cis retinal a partir de todo-trans retinal sob a estimulação de luz. Isso sugere a presença de uma atividade *photoisomerase* nessas células.

BRAVO-AIVO Joint Meeting

Ocular translational research: from the lab to the patient

Brazilian Association for Research in Vision and Ophthalmology (BRAVO)

Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología (AIVO)

Río de Janeiro, August 10th, 2013

Meeting coordinators: Mauricio Maia, Juan Eduardo Gallo.

I Session

Moderators: Dora Fix Ventura, Ruth Estela Rosenstein.

Round table AB2

Common research projects between Argentina and Brazil: funding, Ministry of Science, Research National Agency, International institutions, International networking.

Minisymposium

Melanopsin and optic neuropathies

- Analysis of the pupillary light response in patients with Leber's hereditary optic neuropathy / by Dora Fix Ventura
- Effect of glaucoma on the non-image forming visual system: experimental and clinical study / by Ruth Estela Rosenstein
- Non-visual photoperception in an avian model of blindness / by Mario Guido (María Contin)
- Pupilometry as a tool for the study of the afferent visual system / by Ana Laura de Araujo Moura

II Session

Moderators: Sally S. Atherton, Solange Rios Salomao

Keynote lecture

ARVO International activities: the experience with international affiliate chapters / by Sally S. Atherton (ARVO Executive Director)

Minisymposium

Advances in vitreoretinal diseases

- Muller glial cells in retinal degeneration and regenerations / by Dânia Emi Hamasaki.
- Glucocorticoids and photoreceptor survival / by Angela Suburo.
- Chromophores to facilitate vitreoretinal surgery / by Mauricio Maia.
- Photoreceptor cell death in low light retinal exposure / by Maria Ana Contin.
- Leber's hereditary optic neuropathy: a model for translational research in ophthalmology / by Solange Rios Salomao.

- Therapeutic targets in a rat model of type 2 diabetes with proliferative diabetic retinopathy / by Jorge E. Mancini.
- Regulating survival and development in the retina: is the clue in simple sphingolipids? / by Nora Rotstein

III Session

Moderators: Adriana Berezovsky, Julio A. Urrets-Zavalía

Minisymposium

Miscellaneous topics: basic research in ophthalmology and visual sciences

- Color discrimination and reaction time for different pseudoisochromatic stimulus / by Givago da Silva Souza.
- Effects of air pollution on the ocular surface: studies in vitro, in vivo and in humans / by Alejandro Berra.
- Pro-inflammatory cytokines and gelatinases in climatic droplet keratopathy / by Horacio Serra.
- Visual maturation in children with cerebral visual impairment / by Adriana Berezovsky.
- Impact of changing oxygenation policies on

retinopathy of prematurity in a neonatal unit in Argentina / Julio A. Urrets-Zavalía.

Session IV

Moderators: Jose Alvaro Pereira Gomes, Luis Politi

Minisymposium

New approaches for ocular stem cells therapy and cellular degeneration/regeneration in eye diseases


- New techniques in corneal stem cells transplantation / by Jose Alvaro Pereira Gomes.
- Management of angiogenesis after corneal stem cells graft / by Juan Eduardo Gallo.
- New approaches for stem cells derived retinal pigment epithelium transplantation / by Rodrigo Antonio Brant Fernandes.
- Subretinal implantation of retinal pigment epithelial cells derived from human embryonic stem cells in athymic nude rats / by Bruno Diniz.
- New concepts about the role of Muller cells in retinal regeneration / by Luis Politi.
- Mechanisms of healing process of the cornea in refractive surgery / by Mauro Silveira de Queiroz Campos.

PRÓTESIS OCULARES



Visite nuestra web con
su smartphone

El arte y la técnica de
la American Society of Ocularists
en la Argentina

 **Lic. Germán Acerbi**
Miembro diplomado de la American Society of Ocularists

Nuestra recomendación es la visita
periódica al médico oftalmólogo

 **Foucault**
Laboratorio Optico Acerbi

AYACUCHO 228 | (C1025AAF)
CIUDAD DE BUENOS AIRES
TELÉFONOS: 4950-0000
4953-2220 | 4953-4810
www.foucaultacerbi.com.ar





CAO | Consejo Argentino
de Oftalmología

Tte. Gral. Juan D. Perón 1479, PB
C1037ACA Buenos Aires, Argentina
Teléfono 54 (11) 4374-5400 líneas rotativas

OFTALMOLOGÍA Clínica y Experimental

www.ofthalmologos.org.ar/publicaciones/OCE/