

Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología • Volumen 2 • Número 3 • ISSN 1851-2658 • Diciembre 2008

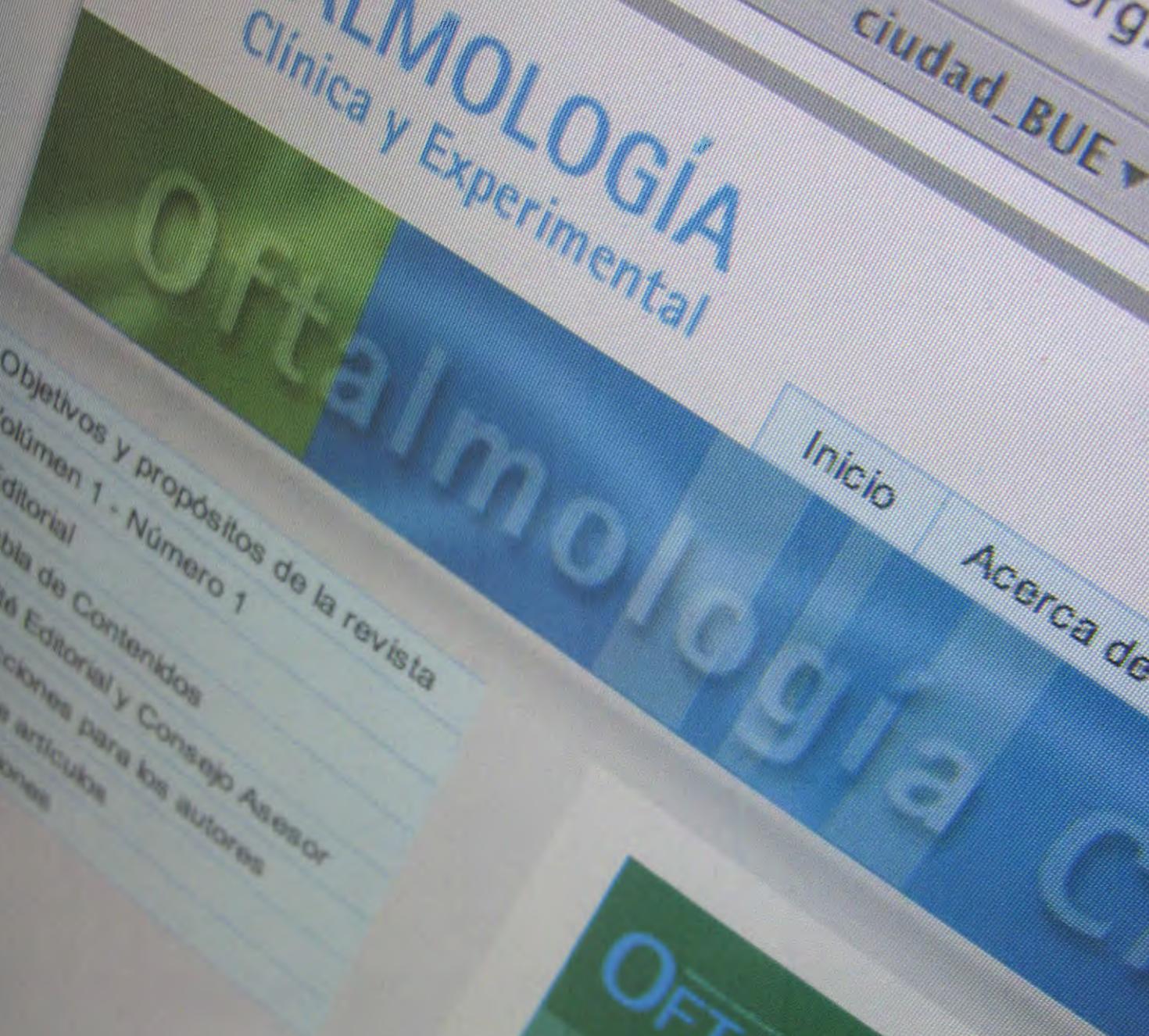
OFTALMOLOGÍA

Clínica y Experimental

03

OFTALMOLOGÍA

Clínica y Experimental



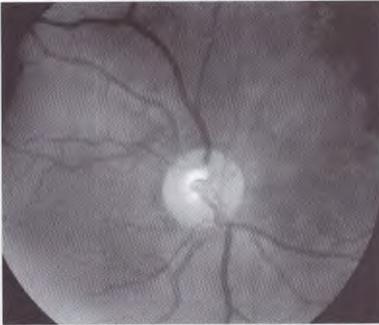
Inicio Acerca de

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

Ahora en la web

www.oftalmologos.org.ar/oftalclin/index.html

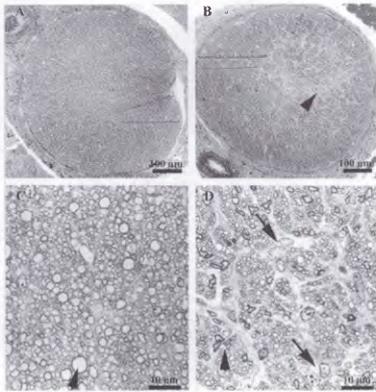
A simple vista...



Glaucoma de baja presión

El 15% a 25% de los pacientes con glaucoma de ángulo abierto puede tener un glaucoma de baja presión. El 50% de los pacientes que se presentan con glaucoma puede tener presión intraocular normal menor de 21 mmHg en una consulta y aproximadamente 30% en dos oportunidades (Baltimore Eye Survey). En este tipo particular de glaucoma, el diagnóstico y su eventual tratamiento depende del reconocimiento de factores de riesgo y la identificación de signos oftalmológicos precoces. Las doctoras Mousalli, Montañez y Tapia realizan una revisión de los factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento y describen tres casos basados en un normograma desarrollado por ellas mismas.

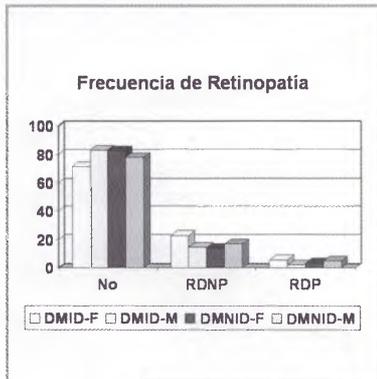
página 100



Modelo experimental de glaucoma

El glaucoma es una de las causas más frecuentes de ceguera en la población mundial; sin embargo, los mecanismos íntimos de la fisiopatología del daño neuronal no están clarificados. Debido a esto, es imperioso el desarrollo de modelos experimentales que remedien a la enfermedad humana. En general las experiencias pueden explicar algunos aspectos pero no la complejidad de factores que actúan en el glaucoma. La Dra. Ruth Rosenstein, junto con un excelente grupo de colaboradores, ha desarrollado un modelo experimental sustentable en rata que ha permitido y permitirá discernir algunos procesos bioquímicos que podrían ser útiles para encontrar terapias dirigidas a la protección neuronal.

página 123



Epidemiología de la retinopatía diabética

La morbilidad de la diabetes y sus complicaciones ha aumentado en los países desarrollados a expensas de la diabetes mellitus tipo 2 (no insulino dependiente) y lo mismo ocurre en países en vías de desarrollo con un consecuente incremento en los gastos de salud pública. En dichos países han sido sumamente útiles las campañas de prevención y detección precoz de pacientes diabéticos. Para establecer políticas de salud adecuadas es importante la recolección de datos epidemiológicos precisos sobre la prevalencia de los distintos tipos de diabetes y sus complicaciones como es la retinopatía diabética y los resultados de la acción preventiva. Los doctores Medina y Casado presentan un estudio sobre el comportamiento de la retinopatía diabética en el Municipio de Nueva Paz, provincia de La Habana en Cuba.

página 94



Vitrectomía 25G en retinopatía diabética

A poco menos de 10 años de su introducción en el armamentario del cirujano vitreorretinal, la vitrectomía 25G con sus mejoras técnicas ha establecido su ductilidad y seguridad en la cirugía de retina y vítreo. En una encuesta reciente, el 70% de los cirujanos vitreoretinales que respondió utiliza este procedimiento ocasionalmente y 25% en más del 75% de sus cirugías. El uso de procedimientos combinados con nuevas terapéuticas es aún más promisorio. El Dr. Berretta y colaboradores comunican su experiencia en pacientes con retinopatía diabética.

página 91

OFTALMOLOGÍA

Clínica y Experimental

Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología

La publicación *Oftalmología Clínica y Experimental* tiene una frecuencia trimestral (cuatro números por año). El objetivo es brindar acceso a material científico en español y en inglés. Contiene trabajos originales de investigación clínico-quirúrgica y básica, comunicaciones breves, informe de casos y series, revisiones sistemáticas, apuntes en medicina basada en la evidencia, bioestadística y prevención de la ceguera, comentarios de resúmenes destacados para la práctica oftalmológica presentados en congresos y reuniones de la especialidad y referencias a publicaciones de otras revistas. Se estimula el envío de correspondencia para 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 identificadps a través de los buscadores usuales de la web abierta y bases de datos regionales.

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

Comité editorial

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

Consejo asesor

Carlos Argento
(Buenos Aires)
Myriam Berman
(Tucumán)
Alberto Ciancia
(Buenos Aires)

Roque Maffrand
(Córdoba)
Enrique S. Malbran
(Buenos Aires)
Arturo Maldonado Bas
(Córdoba)

Susana Puente
(Buenos Aires)
Carlos Remonda
(Córdoba)
Roberto Sampaolesi
(Buenos Aires)

Revisores editoriales

Jorge Martins
Raúl Escandar
Josefina Cadet

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

Eduardo Mayorga
Argañaraz
(Buenos Aires)
Ivonne Mistelli
(Mendoza)
Hugo Dionisio Nano
(San Miguel, provincia de Buenos Aires)
Alberto Naveyra
(La Plata)
Javier Odoriz Polo
(Mendoza)

Daniel Scorsetti
(Buenos Aires)
Horacio Soriano
(Buenos Aires)
Alfredo Stone
(Mendoza)
Alejo Vercesi
(Rosario)
Jaime Yankelevich
(Buenos Aires)

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 Piso 2, Of. 4 (C1038AAO) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina - (54-11) 4374-5400 líneas rotativas



Consejo Argentino de Oftalmología • Comité ejecutivo 2008-2009

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

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

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

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

03

Sumario

Publicación científica
del Consejo Argentino
de Oftalmología

A simple vista... I
Sumario III

TRABAJOS ORIGINALES

Vitrectomía 25 Gauge en retinopatía diabética. Experiencia inicial. 91
LUCIANO BERRETTA, CAROLINA SARAVIA FIGUEROA,
MARTÍN DARONI, MARÍA INÉS MENÉNDEZ PADRÓN.
Initial experience with suturless 25G vitrectomy in diabetic retinopathy.

Comportamiento de la retinopatía diabética en el 94
Municipio de Nueva Paz, La Habana, Cuba (2007)
JUAN CARLOS MEDINA PERDOMO, IDALIA TRIANA CASADO
Diabetic Retinopathy in the municipio Nueva Paz, Havana, Cuba (2007)

REVISIÓN

Glaucoma de baja presión: 100
comunicación de tres casos y revisión de la literatura.
MARÍA ANGÉLICA MOUSSALLI, NHORA MONTANEZ VALENCIA Y CAROLINA TAPIA.
Low tension glaucoma: a report of three cases and review of the literature.

COMUNICACIONES BREVES

Tratamiento combinado de bevacizumab intravítreo 110
y fotocoagulación periférica en el tratamiento de la
enfermedad de Eales: un año de seguimiento
MARIANA A. ISEQUILLA, CLAUDIO P. JUÁREZ, ANA L.
GRAMAJO, OSVALDO H. CUELLO, JOSÉ D. LUNA
*Combination of intravitreal bevacizumab and peripheral photocoagulation
in the treatment of Eales disease: one year follow up.*

Coriorretinopatía esclopetaria: 113
comunicación de un caso y revisión de la literatura
María Angélica Mondino, Fernando Remis, Mauricio Magurno
Chorioretinitis sclopetaria: a case report and review of the literature

CONGRESOS, CONFERENCIAS Y SIMPOSIOS

V Congreso de la Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología 116

Estudio del efecto terapéutico de la melatonina en un modelo 123
de glaucoma experimental en ratas: conferencia de la
Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología 2008
MARÍA CECILIA MORENO, RUTH E. ROSENSTEIN
Experimental model of glaucoma in rats

FOTOGRAFÍA CIENTÍFICA

Pérdida súbita de visión debido a macroaneurisma arterial retinal adquirido 131

Instrucciones para los autores IV

Volumen 2
Número 3
Diciembre 2008

Vitrectomía 25 Gauge en retinopatía diabética: experiencia inicial

LUCIANO BERRETTA, CAROLINA SARAVIA FIGUEROA, MARTÍN DARONI, MARÍA INÉS MENÉNDEZ PADRÓN

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar la experiencia inicial, resultados y complicaciones de una serie de pacientes con retinopatía diabética operados con vitrectomía 25-gauge (25G).

MÉTODOS: Revisión retrospectiva de los resultados quirúrgicos de 16 pacientes diabéticos con un seguimiento mínimo de 8 semanas (rango entre 8 y 32 semanas), de los cuales 10 presentaban hemorragia vítrea, 4 desprendimiento de retina traccional y 2 pacientes, edema macular diabético. Todos los pacientes fueron tratados con vitrectomía 25G y panfotocoagulación con endoláser, se usó gas perfluoropropano (C3F8) diluido al 15% en el 70% de los casos y en el 30% restante aire filtrado como taponador al finalizar la cirugía. Se estudió agudeza visual postoperatoria, presión ocular, resultado postoperatorio y complicaciones quirúrgicas.

RESULTADOS: No hubo complicaciones intraoperatorias, ni problemas relacionados con las incisiones. Todos los pacientes finalizaron el postoperatorio con retina aplicada y cavidad vítrea transparente. Diez (62%) pacientes presentaron una mejoría en su agudeza visual preoperatorio, 4 (25%) pacientes permanecieron igual y 2 pacientes empeoraron su visión. Como complicaciones postoperatorias, en 3 pacientes se encontró hipertensión ocular de los cuales 2 mejoraron con gotas hipotensoras y uno necesitó válvula de Ahmed; el 25% de los pacientes desarrollo catarata y un paciente presentó resangrado vítreo a los 2 meses de la cirugía.

CONCLUSIONES: La vitrectomía 25G parece ser una herramienta útil, segura y eficaz para tratar pacientes con retinopatía diabética. Deberían realizarse estudios a largo plazo para confirmar los resultados obtenidos.

PALABRAS CLAVE: vitrectomía 25G, retinopatía diabética, cirugía.

Initial experience with suturless 25G vitrectomy in diabetic retinopathy.

ABSTRACT

PURPOSE: To analyze the initial experience, results and complications of a group of patients with diabetic retinopathy after 25G vitrectomy.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective analysis of the surgical results of 16 diabetic patients with a minimal follow-up of 8 weeks (range 8 to 32 weeks). Ten patients had vitreous hemorrhage, 4 patients had tractional retinal detachment and, 2 patients had diabetic macular edema. All patients underwent 25G vitrectomy and endolaser panphotocoagulation. In 70% of patients, gas C3F8 (15% dilution) was used at the end of the surgery and air in the remaining 30%.

MAIN OUTCOME MEASURES: postoperative visual acuity (VA), intraocular pressure, postoperative results and surgical complications.

RESULTS: No postoperative complications were detected, and no incision problems were noted. All patients had an attached retina at the end of the postoperative period and the vitreous cavity was clear. Ten (62%) patients improved their visual acuity, 4 patients had the same visual acuity and in only two patients was reduced. The postoperative complications were related to ocular hypertension in 3 patients. Two of them improved with drops but in one patient an Ahmed implant was required. Twenty-five percent of the patients developed cataract and 1 patient developed a new hemorrhage 2 months after the procedure.

CONCLUSIONS: 25G vitrectomy appears to be a useful, safe and efficient procedure to treat patients with diabetic retinopathy. Further studies with longer follow-ups are necessary to support these results.

KEYWORDS: 25G vitrectomy, diabetic retinopathy, surgery.

Recibido:
13 nov. 2008
Aceptado 30 nov. 2008
Autor responsable:
Dr. Luciano Berretta.
Centro de Ojos Quilmes,
Alvear 764 Quilmes
(prov. de Buenos Aires)
Tel. 42549388
E-mail:
lucianoberretta@gmail.com

Los autores manifiestan no tener ningún interés comercial específico en el producto.

Objetivos

Tradicionalmente, la vitrectomía moderna se realizó con instrumentos 20 gauge, los cuales requieren tres incisiones esclerales en la pars plana abriendo conjuntiva para acceder a la cavidad vítrea. Estas esclerotomías son cerradas con suturas al finalizar la cirugía.

La vitrectomía 25 gauge es una novedosa técnica quirúrgica mínimamente invasiva desarro-

llada por de Juan y colaboradores,^{1,2} en la cual la cirugía se realiza colocando 3 cánulas de 0,5 mm de diámetro a través de la conjuntiva y la esclera en la pars plana para acceder a la cavidad vítrea. Al finalizar el procedimiento, dichas cánulas son extraídas y debido a que las pequeñas incisiones son autosellantes no requieren suturas. Esto permite una recuperación más rápida y una menor incomodidad postoperatoria.

El objetivo de este trabajo es presentar una serie de pacientes con retinopatía diabética con indicación quirúrgica operados con esta nueva técnica, sus resultados postoperatorios y sus complicaciones.

Material y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de una serie de 16 casos consecutivos de retinopatía diabética con indicación quirúrgica con un seguimiento mínimo de 8 semanas (rango entre 8 y 32 semanas). Los pacientes presentaban hemorragia vítrea (10), desprendimiento de retina traccional (4) y edema macular (2). Se estudió la agudeza visual preoperatoria y postoperatoria con cartilla de Snellen, tonometría por aplanación, complicaciones intraoperatorias y postoperatorias y resultados del segmento anterior y posterior.

La edad de los pacientes osciló entre 54 y 71 años. La agudeza visual preoperatoria fue menor a 20/100 en todos los pacientes y dos de ellos tenían glaucoma diagnosticado en el preoperatorio. El 25% de los pacientes tenían rubeosis iridis antes de la cirugía. El diagnóstico se realizó con oftalmoscopia binocular indirecta, biomicroscopia del fondo de ojos y ecografía ocular.

Los procedimientos se hicieron en forma ambulatoria con sedación y anestesia paravertebral, usando iodopovidona al 5% en fondo de saco conjuntival previa al inicio de la cirugía. Se realizó vitrectomía por microincisión 25G con desplazamiento conjuntival, esclerotomías en bisel, extracción de hialoides posterior, segmentación, delaminación y panfotocoagulación con endoláser. Se usó gas perfluoropropano diluido al 15% en el 70% de los pacientes y aire filtrado al finalizar la cirugía en los casos restantes. Se indicó atropina, antibióticos y antiinflamatorios tópicos durante los 30 días del postoperatorio.

Resultados

Al finalizar el seguimiento inicial, todos los pacientes de la serie presentaron la retina aplicada y cavidad vítrea transparente. No hubo complicaciones intraoperatorias, ningún caso necesitó sutura en el sitio de las esclerotomías y no hubo que convertir a incisiones 20 gauge para realizar maniobras intraoculares.

El 62% (10) de los pacientes mejoró su visión respecto del preoperatorio, el 25% (4) de ellos permaneció sin cambios visuales y solamente dos pacientes empeoraron su agudeza visual inicial.

Las complicaciones postoperatorias encontradas fueron: 3 pacientes presentaron hipertensión ocular, de los cuales dos mejoraron con medicación hipotensora y un paciente necesitó colocación de válvula de Ahmed, debido a glaucoma neovascular. Un 25% de los pacientes desarrolló catarata, los cuales fueron operados con facoemulsificación e implante de lente intraocular sin complicaciones. En un

paciente recidivó la hemorragia vítrea a los 2 meses de la cirugía.

Discusión

La vitrectomía microincisional 25 gauge ha demostrado ser eficaz para tratar múltiples enfermedades vitreoretiniales, entre ellas la retinopatía diabética²⁻⁵, y desde su introducción esta técnica ha ganado popularidad y ha generado controversia entre los cirujanos vitreoretiniales.

Con la aparición de la segunda generación de instrumentos 25G y las mejoras en la fuente de iluminación y equipos de vitrectomía se han superado las desventajas iniciales. Nosotros consideramos que potencialmente podemos realizar todas las maniobras intraoculares que realizamos con la vitrectomía estándar, pero con un mayor control intraoperatorio e instrumental más delicado.

Nuestro trabajo describe los resultados y complicaciones de una serie de pacientes diabéticos con indicación quirúrgica, demostrando ser útil y eficaz, ya que más del 85% de los pacientes de la serie lograron una agudeza visual igual o mejor que la inicial y se consiguió estabilizar la enfermedad.

Aunque existe la posibilidad del ingreso de gérmenes por las incisiones sin sutura y evidencia que avala el aumento de las endoftalmitis postoperatoria⁶, consideramos que la buena construcción de las incisiones es fundamental para evitar esta complicación. El desplazamiento de la conjuntiva permite que la entrada conjuntival no coincida con la entrada escleral y las esclerotomías en bisel nos proporcionan un túnel escleral que al finalizar la cirugía es autosellante como lo es la córnea en la cirugía de catarata. En nuestra serie no hubo endoftalmitis postoperatorias.

Entre las complicaciones, la hipertensión ocular encontrada en 3 pacientes contradice la hipotonía encontrada por algunos autores³, pero confirma los hallazgos de otras publicaciones⁷. Es razonable presumir que la hipertensión fue posiblemente ocasionada por la presencia de gas intravítreo en pacientes predispuestos por el glaucoma y la rubeosis iridis. En aquellos casos donde se usó aire al fin de la cirugía no apareció esta complicación. Los pacientes que necesitaron cirugía de catarata (25%), mejoraron aun más su visión luego de la misma.

Concluimos que esta técnica sería útil, eficaz y segura para tratar pacientes con retinopatía diabética; se lograron buenos resultados, pero estos deben corroborarse en estudios a mayor escala y con mayor seguimiento para así poder confirmarlos.

Referencias

1. Fujii GY, de Juan E Jr, Humayun MS, Pieramici DJ, Chang TS, Ng E, Barnes A, Wu SL, Somerville DN. A new 25 gauge instrument system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery. *Ophthalmology* 2002; 109: 1807-13.

2. Fujii GY, de Juan E Jr, Humayun MS, Pieramici DJ, Chang TS, Ng E, Barnes A, Kent D. Initial experience using the transconjunctival sutureless vitrectomy system for vitreoretinal surgery. *Ophthalmology* 2002; 109: 1814-20.
3. Lakhanpal RR, Humayun MS, de Juan E Jr, Lim JI, Chong LP, Chang TS, Javaheri M, Fujii GY, Barnes AC, Alexandrou TJ. Outcomes of 140 consecutive cases of 25-Gauge transconjunctival surgery for posterior segment disease. *Ophthalmology* 2005; 112: 817-24.
4. Berretta L, Iacono LL, Valvecchia FM, Zanutigh V. Vitrectomía 25G en glaucoma maligno. *Oftalmol Clin Exp* 2007; 1: 32-3.
5. Sgattoni EL. Vitrectomía transconjuntival sin sutura por 25 gauge: experiencia de 5 años. *Oftalmol Clin Exp* 2007; 1: 4-7.
6. Kunimoto DY, Kaiser RS. Incidence of Endophthalmitis after 20- and 25-Gauge vitrectomy. *Ophthalmology* 2007; 114: 2133-7.
7. Naito T. Transconjuntival sutureless 25 gauge vitrectomy with newly designed microcannulas. *J Med Invest* 2008; 55: 51-53.

Comportamiento de la retinopatía diabética en el Municipio de Nueva Paz, La Habana, Cuba (2007)

JUAN CARLOS MEDINA PERDOMO, IDALIA TRIANA CASADO

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de retinopatía diabética (RD) en el Policlínico Eduardo Díaz Ortega en el Municipio de Nueva Paz en la provincia La Habana en el año 2007.

Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal en el área de salud correspondiente al Policlínico Docente "Eduardo Díaz Ortega" del Municipio de Nueva Paz en el año 2007. Se estudiaron 359 pacientes diabéticos. A todos ellos se les determinó tipo de DM y estado de la RD (ETDRS). Se utilizó un cuestionario de recolección de datos y se analizaron las frecuencias y relaciones entre variables.

Resultados: Hubo un mayor número de pacientes con DM tipo 2 en edades comprendidas entre 65 años y más, de sexo femenino y raza negra. Existió un mayor predominio de pacientes con RD no proliferativa y en DM tipo 2 en ≥ 60 años, con leve predominio femenino. Se determinó que la prevalencia de RD en la población estudiada fue de 19,8 %, correspondiéndole el 15,5% a la RDNP y un 4,3% a la RDP. Se observó mayor asociación de hipertensión arterial en pacientes con RD. Los operados de catarata mostraron mayor asociación. La duración clínica de la diabetes mellitus (>10 años) aumentó la prevalencia de RD.

Conclusiones: Los resultados indican realizar estudios oftalmológicos cuidadosos en toda persona con DM2 desde el mismo momento de su diagnóstico clínico. La identificación temprana de la RD, y en particular la presencia de maculopatía, control de factores de riesgo y tratamiento es fundamental para prevenir o retrasar la pérdida de visión.

Palabras clave: diabetes mellitus, retinopatía, epidemiología

Diabetic Retinopathy in the municipio Nueva Paz, Havana, Cuba (2007)

ABSTRACT

PURPOSE: To analyze the prevalence of diabetic retinopathy in the Polyclinic "Eduardo Díaz Ortega" at the Municipio Nueva Paz, La Habana, Cuba, in the year 2007.

METHODS: Descriptive and transversal epidemiological study of 359 diabetic patients. All patients underwent complete ophthalmological examination. A dedicated questionnaire was used for recollection of data and the frequencies analyzed with a statistical program.

RESULTS: DR type 2 was the most frequent in patients aged ≥ 65 years, females and African-americans. The prevalence of diabetic retinopathy (DR) was 19.8% (15.5% non proliferative, and 4.3% proliferative). High blood pressure was the most frequent associated systemic disease. Duration of diabetes and history of cataract surgery were associated with diabetic retinopathy.

CONCLUSIONS: The results of this study emphasized the requirement to perform ocular examinations in any patient with DM type 2 from the time of diagnosis. Early diagnosis of DR, reduction of risk factors and appropriate therapy are essential to prevent or delay the loss of vision.

KEYWORDS: diabetes mellitus, proliferative retinopathy, epidemiology.

La Organización de las Naciones Unidas considera a la diabetes mellitus como pandémica, una verdadera preocupación para la salud pública mundial, por las complicaciones devastadoras que provoca, entre las que se destacan las alteraciones oculares. Según el Atlas de la Federación Internacional de Diabetes, la prevalencia de retinopatía en las personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se encuentra entre el 10.8% y el 60% en estudios de base clínica y entre 14.5%

y 79% en investigaciones poblacionales. En la diabetes tipo 2 (DM2) es de 10.6% a 65.4% y de 10.1 a 55%, respectivamente¹. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la DM es el tercer problema de salud pública más importante en el mundo². Presenta un elevado índice de morbimortalidad pues en el 2000 habían 165 millones de diabéticos en el mundo; se calcula que en el 2010 habrán 239 millones y para el 2025 serán unos 300 millones. La retinopatía diabética (RD) es una de las

Recibido:
12 noviembre de 2008
Aceptado:
30 noviembre de 2008
Correspondencia: Dr. Juan
Carlos Medina Perdomo,
Profesor asistente de
Oftalmología,
Hospital Clínico Quirúrgico
Docente. Dr. Salvador Allende
Ciudad de la Habana, Cuba
juanc.medina@informed.sld.cu

mayores complicaciones de la diabetes junto con la nefropatía y la neuropatía^{3,4}.

En Estados Unidos la RD es la primera causa de ceguera en adultos entre los 20 y los 74 años. Aproximadamente un 80% de la ceguera de las personas de este grupo están relacionadas con la RD y al menos 50.000 norteamericanos están ciegos debido a esta condición⁵.

En los países occidentales en vías de desarrollo, al menos 12% de los casos de ceguera se deben a ella. En Chile existen entre 400.000 a 500.000 pacientes diabéticos. Si a esta población extrapolamos los porcentajes conocidos en Estados Unidos, nos encontramos con que en Chile existen 125.000 pacientes con RD y 2.500 pacientes con RD avanzada^{5,6}. En Cuba se han realizado varios estudios que demuestran la prevalencia de esta enfermedad en un gran porcentaje de los pacientes diabéticos⁷⁻¹⁰.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de RD en el Policlínico Eduardo Díaz Ortega en el Municipio de Nueva paz en la provincia La Habana en el año 2007. En particular, establecer las características poblacionales edad, sexo y raza, la frecuencia del tipo de diabetes, identificar factores de riesgo de la RD en la población diabética, y evolución.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el área de salud correspondiente al Policlínico Docente "Eduardo Díaz Ortega" del Municipio de Nueva Paz en el año 2007 con el objetivo de estudiar las características de la RD en la población diabética.

El universo de estudio estuvo constituido por 410 pacientes adultos con el diagnóstico de DM que acudieron a la consulta en el Servicio de Oftalmología del Policlínico de Guanajay durante el período comprendido entre enero y diciembre de 2007. Se realizó un muestreo aleatorio sistemático y se estudiaron 359 pacientes diabéticos. La unidad muestral se seleccionó de los registros de dispensarización de las áreas de salud y del registro de consumidores de medicamentos. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado que expresaba claramente que la información aportada se utilizaría únicamente con fines investigativos, teniendo la posibilidad de retirarse del mismo en el momento que lo consideren necesario, sin que esto repercuta en su futura atención como paciente.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 15 años de edad con diagnóstico de DM que aceptaran participar en la investigación. Fueron excluidos: pacientes diabéticos menores de 15 años de edad, pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica, pacientes con afecciones oftalmológicas o sistémicas no diabéticas que impidieran su examen oftalmológico y enfermos con enfermedad en estadio terminal. A todos los pacientes se le realizó examen of-

talmológico completo y el tipo de DM y estadio de la RD se establecieron siguiendo los lineamientos del ETDRS. Los pacientes debieron responder a una encuesta a través de un cuestionario como método de recolección del dato primario elaborado por uno de los autores (MRDP) que se le aplicó a cada paciente durante el pesquijaje donde se reflejaron los datos de interés como: edad, sexo, raza, tipo de diabetes, tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de algunas enfermedades oculares y sistémicas asociadas, así como los resultados del examen oftalmológico del paciente, con la finalidad de realizar el diagnóstico de RD y poder clasificar estadio de la misma. Este modelo se aplicó en la consulta de Oftalmología del Policlínico.

El procesamiento de los datos comenzó con una descripción de los pacientes pesquijados con respecto de las variables de interés, se obtuvieron frecuencias absolutas y porcentajes para variables cualitativas y medias y desviaciones estándar para las cuantitativas.

Para el estudio de las variables cualitativas se introdujeron distribuciones de frecuencias y la prueba Chi cuadrado para determinar la significación estadística de la posible asociación.

Adicionalmente se aplicó el test de regresión logística con variable dependiente (retinopatía diabética) y donde las variables independientes son las patologías asociadas consideradas en este estudio. En todos los casos se consideró significación estadística si $p < 0.05$. Se empleó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 11.5.

Resultados

La muestra de nuestro estudio quedó distribuida según se observa en el gráfico 1 y la tabla 1, siendo más frecuentes los pacientes con DM tipo 2 (DM2), con 283 pacientes (79%), versus los pacientes con DM tipo 1 (21%). Dentro del grupo DM2, el sexo femenino mostró mayor predominio con 190 pacientes (84,5%).

El grupo de edades de 60 años y más fue el más representado tanto en pacientes con color de la piel blanca y no blanca. Para el total de pacientes la media para la edad fue

Gráfico 1.
Distribución de la unidad muestral según sexo.

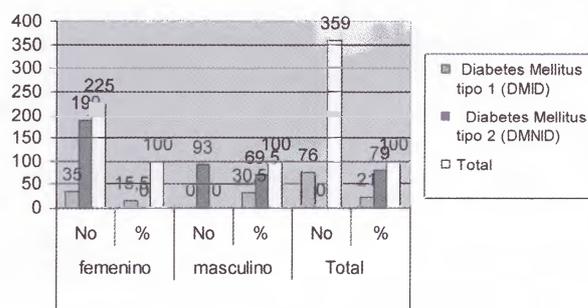


Tabla 1.
Pacientes con diabetes mellitus por edad y color de la piel.

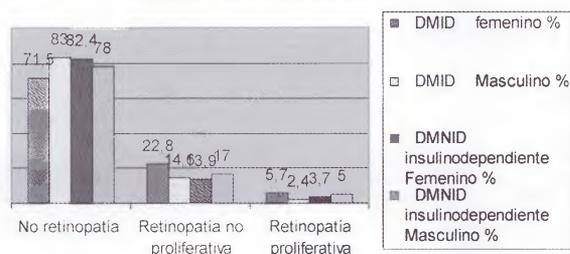
Edad	DM tipo 1		DM tipo 2		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
	Piel blanca**					
15 a 24	1	3,7	-	0	1	0,7
25 a 34	3	11,1	3	2,9	6	4,6
35 a 44	5	18,5	13	12,3	18	13,6
45 a 54	2	7,4	28	26,6	30	22,7
55 a 64	3	11,1	30	28,6	33	25,0
65 y más	13	48,2	31	29,6	44	33,4
Total blancos	27	100	105	100	132	100
Blancos x tipo de diabetes	20,5%		79,5%		100%	
	Piel No blanca***					
15 a 24	3	6,1	2	1,2	5	2,2
25 a 34	4	8,1	4	2,2	8	3,5
35 a 44	7	14,2	18	10,1	25	11,2
45 a 54	11	22,5	36	20,2	47	20,7
55 a 64	13	26,5	41	23,1	54	23,7
65 y más	11	22,6	77	43,2	88	38,7
Total no blancos	49	100	178	100	227	100
No blancos x tipo de diabetes	21,5%		78,5%		100%	
Total	76		283		359	

Para el total de pacientes la media para la edad fue 65,1±2,3 años, 65,4±2,2 años en la raza blanca y 63,5±2,6 en la raza negra (** p= 0,2; ***p= 0,6)

Tabla 2.
Portadores de retinopatía diabética según tipo de diabetes.

Tipo de retinopatía	Tipo de Diabetes Mellitus								Total	
	DMTipo 1				DMTipo 2					
	Femenino		Masculino		Femenino		Masculino		Nº	%
Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%			
Sin retinopatía	25	71,5	34	83,0	155	82,4	74	78,0	288	80,2
Retinopatía no proliferativa	8	22,8	6	14,6	26	13,9	16	17,0	56	15,5
Retinopatía proliferativa	2	5,7	1	2,4	7	3,7	5	5,0	15	4,3
Total	35	100	41	100	188	100	95	100	359	100

Gráfico 2. Portadores de Retinopatía Diabética según Tipo de DM y Sexo



de 65,1 años. El color de la piel no blanca predominó tanto en DM1 y DM2.

La presencia de retinopatía diabética según tipo y sexo en DM1 y DM2 se observa en la tabla 2. Al 80,2% de los pacientes no se le detectó retinopatía. La retinopatía

no proliferativa fue observada en 56 pacientes (15,5%) sin distinción de sexo, pero con mayor representatividad en el grupo de pacientes con DM2. La prevalencia de retinopatía diabética proliferativa fue de 4,3%.

En la tabla 3 figura el comportamiento de la RD según edad y sexo existiendo mayor cantidad de pacientes con RD en el grupo de edades de 60 años y más para un 29,5 %, con discreto aumento en el sexo femenino con 12 pacientes.

La tabla 4 muestra la presencia de algunas enfermedades sistémicas y oculares en 71 de los pacientes con RD de nuestro estudio. Los hipertensos tuvieron mayor grado de asociación 27 pacientes (38%), 14% tenían cardiopatía isquémica y 12,6% para los que padecían hiperlipidemias.

Con relación a algunas enfermedades oculares asociadas a pacientes con RD de nuestro estudio, los operados

Tabla 3.
Distribución de la retinopatía diabética según edad y sexo.

Edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		N°	%
	N°	%	N°	%		
15-24	2	4,5	1	3,7	3	4,2
25-34	4	9,2	1	3,7	5	7,2
35-44	7	15,9	4	14,8	11	15,5
45-54	9	20,5	5	18,5	14	19,7
55-64	10	22,7	7	25,9	17	23,9
65 y más	12	27,2	9	33,4	21	29,5
Total	44	100	27	100	71	100

Tabla 4.
Distribución de la retinopatía diabética según enfermedades sistémicas y oculares asociadas.

Enfermedades sistémicas	Pacientes con retinopatía diabética	
	N°	%
Hipertensión arterial	27	38,0
Dislipidemias	9	12,6
Cardiopatía isquémica	10	14,0
Enfermedades oculares	N°	%
Glaucoma	7	9,8
Miopía	4	5,6
Catarata	2	3,0
Operado de Catarata	12	17,0
Total	71	100

Tabla 5.
Distribución de la retinopatía diabética según tiempo de evolución de la diabetes mellitus (DM).

Tiempo de evolución de la DM (en años)	Sin retinopatía diabética		Retinopatía diabética no proliferativa		Retinopatía diabética proliferativa		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
0-4	95	32,9	-	0	-	0	95	26,4
5-9	107	37,2	8	14,3	1	6,7	116	32,4
10-14	58	20,2	13	23,2	3	20,0	74	20,6
15 y más	28	9,7	35	62,5	11	73,3	74	20,6
Total	288	100	56	100	15	100	359	100

Tabla 6.
Prevalencia de retinopatía en pacientes diabéticos en el nivel primario de salud 2004-2007.

Año	Retinopatía diabética	
	N°	%
2004	92	25,6
2005	78	21,7
2006	87	24,2
2007	71	19,7

de catarata mostraron mayor grado de afectación con 12 pacientes lo que representa el 17% del total de pacientes con RD, le sigue en orden de asociación los pacientes con glaucoma 9,8% y miopía 5,6%.

El tiempo de evolución de la DM según tipo de retinopatía se puede observar en la tabla 5. La duración clínica de la diabetes mellitus a partir de los 10 años aumentó la prevalencia de RDNP y RDP en estos pacientes. Dentro de los 56 pacientes con RD no proliferativa, 35 (62,5%) se encontraban en el grupo de 15 años y más, así como en igual medida 11 pacientes de los 15 con RD proliferativa se encontraban en el grupo de 15 años y más (73,3%).

En la tabla 6 se comparan los resultados de estudios realizados durante 4 años en un total de 359 pacientes diabéticos con una prevalencia media de retinopatía de 22,8%, siendo en el año 2007 de 19,8%.

Discusión

La diabetes mellitus constituye una enfermedad invalidante, capaz de afectar a quienes la padecen por sus complicaciones visuales, causando hasta la ceguera, lo cual implica daños psicológicos, económicos y sociales¹¹.

La mayoría de los estudios revisados coinciden que es un hecho que la DM2 constituye aproximadamente el 90% de la totalidad de las personas con DM. Por otra parte, los diabéticos tipo 2 pueden llevar muchos años de grados y severidad variables de intolerancia a la glucosa antes de que se realice el diagnóstico clínico, por lo que los picos de hiperglucemia posprandial crónica y sus consecuencias metabólicas serían causantes del daño microangiopático

retinal¹²⁻¹³. Muchos autores en sus estudios reportan como más frecuente la DM en mujeres que en hombres¹⁴. En el presente trabajo el mayor porcentaje estuvo ubicado en las mujeres lo que puede estar en relación con el tamaño de la muestra. Según investigaciones de series de casos se ha encontrado también un predominio del color no blanco de la piel en los pacientes diabéticos¹⁵.

La retinopatía diabética se encuentra entre las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus que pueden pre-

sentar un curso evolutivo con escasos o ningún síntoma y ponerse de manifiesto si no existe un control oftalmológico previo, con algún evento que comprometa la visión. Esta complicación puede afectar tanto a personas con diabetes tipo 1 como diabetes tipo 2 (DM 2) y en la medida en que avance la duración de la enfermedad, mayor será el riesgo de desarrollar RD, aunque cada vez resulta más frecuente encontrar subgrupos de pacientes en los que al diagnóstico de la diabetes se incluye también una RD¹⁶.

Estudios recientes han demostrado que en las personas con DM2 de diagnóstico reciente puede observarse la presencia de complicaciones microangiopáticas como la retinopatía (RD)¹⁷⁻¹⁸. Muchas de estas personas también pueden presentar en el momento del diagnóstico clínico de la DM2, hipertensión arterial y dislipidemias, entre otros trastornos. El importante estudio epidemiológico de la retinopatía diabética de Wisconsin (WESDR) demostró claramente la relación entre control glicémico y la incidencia de complicaciones por la diabetes¹⁹.

Con respecto de la frecuencia del estadio de la RD, resultados similares al nuestro fueron encontrados por otros autores: Cardona, en un estudio en Santiago de Cuba con 500 pacientes diabéticos de más de 10 años de evolución, encontró la prevalencia de retinopatía diabética de 38,3 x 1.000, correspondiendo a la no proliferativa una tasa de 34,2% y a la proliferativa 4,6%²⁰. Sigler efectuó un pesquaje a 697 pacientes diabéticos del municipio Morón en relación con la retinopatía diabética y correspondió el 9 % al tipo II y el 7% al tipo I²¹.

Respecto de la edad y el sexo, pensamos que en nuestro estudio existe un sesgo debido al predominio de este sexo femenino en nuestra población diabética estudiada y no precisamente a una asociación causal con la enfermedad. Los datos se corresponden con los informes revisados por Bonafonte, en los que aboga un mayor predominio de pacientes con RD en grupos de 45 a 60 años²²⁻²³. Al analizar la frecuencia de retinopatía diabética según el sexo encontramos que nuestros resultados se corresponden con otros reportes (Benson, 2001 y Kansky, 2004)²⁴⁻²⁵.

Existen determinadas enfermedades sistémicas asociadas que condicionan la progresión de la RD, así como que la aparición de enfermedades oculares en pacientes diabéticos disminuye la prevalencia de RD en ellos²⁶⁻²⁷.

Los resultados de asociaciones sistémicas coinciden con los de otros autores al plantear que las cifras de presión arterial eran mayores en los pacientes con RD, lo que confirma que la hipertensión arterial (HTA) constituye un factor de riesgo en la progresión de la RD, opinión que es compartida por otros autores²⁸⁻²⁹. Por esto es importante el control estricto de la hipertensión arterial en las personas con DM si tenemos en consideración que un alto porcentaje de personas con DM sobre todo del tipo 2 son hipertensos.

Se ha sugerido una relación entre HTA y el desarrollo de RD en los pacientes con DM. En los pacientes DMID se desconoce en realidad, si una tensión arterial elevada es importante en la etiología y progresión de una RD y, por otra parte, está el hecho de que la RD a menudo aparece en pacientes DMID que son normotensos³⁰. También se plantea la relación entre HTA y la gran frecuencia de RD severa en pacientes de edad avanzada con DMNID, por lo que algunos autores consideran desfavorable la influencia de la tensión arterial elevada sobre la retinopatía diabética³¹.

Según Valdez Crespo y Gonzáles, más de la mitad de nuestros diabéticos padecen de HTA³²⁻³³ y ésta ha sido reconocida como el marcador de riesgo cardiovascular más importante, pues existen evidencias de que la elevación de la presión incrementa la posibilidad de enfermedad isquémica del corazón, apoplejía, aterosclerosis y mortalidad total³⁴, estos argumentos nos acercan al pronóstico de esta letal asociación.

La frecuencia de antecedentes de cirugía de catarata y RD, en alguna medida apoya los estudios realizados por otros autores de que la cirugía de catarata puede acelerar la progresión de la retinopatía diabética por lo que estos pacientes deben ser debidamente valorados antes de la cirugía. Sin embargo el glaucoma predominó en los pacientes con RD, lo que estos resultados no apoyan la fundamentación de que esta entidad y otras enfermedades oculares actúan como protectores retrasando la prevalencia de RD.

Un factor esencial en la frecuencia de la RD es la antigüedad de la DM³⁵. Esteban, en un estudio en la zona norte de Granada, España, donde se incluyeron 469 pacientes diabéticos de más de 10 años de evolución de la enfermedad, encontró la retinopatía en el 73,3% de ellos, que llegó al 92% cuando el curso de la diabetes superó los 20 años³⁶. Navarro y Amaro (tesis de grado en endocrinología, 1976) en un estudio de 60 pacientes diabéticos de más de 20 años de evolución encontró la retinopatía en el 71,7% de los casos.

Cardona, en un estudio en Santiago de Cuba con 500 pacientes diabéticos de más de 10 años de evolución encontró la prevalencia de retinopatía diabética de 38,3 x 1.000, correspondiendo a la no proliferativa una tasa de 34,2% y a la proliferativa 4,6%³⁷. Los estudios anteriormente citados coinciden con nuestra investigación

La aparente disminución en la frecuencia RD con respecto de estudios realizados en años precedentes puede ser debido al trabajo que viene desplegando el municipio en la búsqueda temprana de alteraciones oftalmoscópicas retinales en todo paciente con el diagnóstico inicial de una DM, no obstante no debemos olvidar que la RD puede estar presente en el momento del diagnóstico clínico de la DM 2, incluso la de tipo proliferativa.

Los resultados del presente estudio, como otros, obli-

gan a realizar estudios oftalmológicos cuidadosos en toda persona con DM2 desde el mismo momento de su diagnóstico clínico. La identificación temprana de la RD, y en particular la presencia de maculopatía diabética, obliga a controlar intensivamente los factores de riesgo y aplicar medidas terapéuticas específicas dirigidas a evitar la progresión de esta complicación y por lo tanto prevenir la pérdida de la visión en estas personas, lo que repercutirá en una mejor calidad de vida.

Referencias

- Federación Internacional de Diabetes. *Atlas*. 3rd ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2006, p. 111-152.
- Otero Morales J, Álvarez Aldana D, Navarro Despaigne DA, Rodríguez Bebert Y. La diabetes en Colombia. *Diabetes al día*. Bogotá: Asociación Colombiana de Diabetes; 2004; 1: 4-22.
- Aldana D. Mortalidad por diabetes mellitus en Cuba: algunos aspectos de la vigilancia epidemiológica, 1992-1998. *Rev Cubana Endocrinol* 1998; 9: 181-3.
- Kansky JJ. Retina. En: *Oftalmología clínica*. 5ª. ed. Madrid: Elsevier, 2004, p. 196-275.
- Jadue L. *Guía clínica: retinopatía diabética*. Santiago de Chile: Ministerio de Salud, 2006.
- Nwoson SN. Prevalence of retinal disease at the guiness eye Hospital Onitsha, Nigeria. *Ophthalmic Epidemiol* 2000; 15: 41-48.
- Cardona D, Duconger R, Soto G. Prevalencia de retinopatía diabética en el distrito 4 del Municipio de Santiago de Cuba: año 2000. *Rev Cubana Endocrinol* 2004; 12: 26-32.
- Rosales C, et al. Estudio de prevalencia de retinopatía diabética en ciudad de La Habana. Instituto Nacional de Endocrinología. XI Jornada Provincial de Oftalmología Ciudad de la Habana, 2004; 12: 32-49.
- Funatsu H, Yamashita H. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmol Physiol Opt*. 2003; 23: 495-501.
- Wilkinson-Break JL, Kelly DJ, Gilbert RE. The interaction between the Renin-Angiotensin System and vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of retina neovascularization in diabetes. *Journal of Vascular Research* 2001; 38: 527-36.
- Rosales Quiñones C, Vidal Casals S, López Cardet R, Monteagudo Morujón C. Procedimientos generales para el diagnóstico y tratamiento de la retinopatía diabética. *Rev Cub Oftalmol* 1994; 4: 39-46.
- World Health Organization (WHO). Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. *Technical report. Series 727*. Geneva, 2005; 27: 12-39.
- Boero R, Prodi E, Borsa S, Berti V, et al. Inadequate treatment and control of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. *G Ital Nefrol* 2004; 19: 413-18.
- Ibarra Costilla E; Cantú Martínez PC. Años de vida productiva perdidos por complicaciones crónicas de diabetes mellitus en población económicamente activa. *Rev. Salud Pública y Nutrición*. Cuba. 2003; 4: 2-13.
- Gass JDM. *Stereoscopic atlas of macular disease: a fundoscopic and angiographic presentation*. 4th ed. St. Louis: C.V. Mosby, 2001, p. 19-24.
- Fong DS, Aliello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 226-92.
- Licea ME, Fernández H, Bustillo M. Frecuencia de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Av Diabetol*. 2001; 17: 95-103.
- Licea ME, Perich PA, Cabrera-Rode E, Figueredo E. Excreción urinaria de albúmina en grupo de personas con diabetes mellitus tipo 2. *Av Diabetol* 2001; 17: 203-13.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988; 260: 2864-71.
- Cardona D, Duconger R, Soto G. Prevalencia de retinopatía diabética en el distrito 4 del municipio de Santiago de Cuba. Año 2000. *Rev Cubana Endocrinol* 2001; 12: 26-41.
- Sigler A, Jiménez J, Gómez R, et al. Análisis de algunas variables clínicas en relación con la retinopatía diabética. *Rev Cubana Oftalmol* 2006; 9: 122-7.
- Bonafonte S, García C. *Retinopatía diabética*. St. Louis: C. V. Mosby, 2000, p. 9-16.
- Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004; 109: 1220-31.
- Benson WE, Tasman W, Duane D. *Duane's Ophthalmology: diabetic retinopathy*. CD-ROM ed, 2001.
- Kansky JJ. *Oftalmología: retinopatía diabética*. Madrid: Elsevier, 2004, p. 112-120.
- Licea ME, Fernández H, Cabrera E, Maciques E. Frecuencia y características clínicas de la retinopatía diabética en un grupo de personas con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente. *Rev Cubana Endocrinol* 2003; 14: 8-18.
- Wender-Ozegowska E. Effect of pregnancy on diabetic vascular complications. *Ginekol Pol* 2004; 75: 342-51.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type I diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105: 1801-15.
- Licea ME, Lemañe M, Rosales C, Haugh M. Relación de la presión arterial y la retinopatía. *Rev Cubana Med* 2003; 27: 48-54.
- Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. Is hypertension a major independent risk factor for retinopathy in type I diabetes? *Diabetic Med* 2004; 8: 334-7.
- Chase HP, Garg SK, Jackson WE, Thomas MA, Harris S, Marshall G, et al. Blood pressure and retinopathy in type I diabetes. *Ophthalmology* 1990; 97: 155-9.
- Crespo Valdés N, Rosales González E, González Fernández R, Crespo Mojena N. Caracterización de la diabetes mellitus. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2005; 19: 4-17. Disponible en internet: http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol19_4_03/mgi04403.htm [consulta: nov. 2008].
- González Fernández SR, Crespo Valdés N, Crespo Mojena N. Características clínicas de la diabetes mellitus en un área de salud. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2005; 16: 144-9.
- Mac Mahom S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2000; 342: 50-1.
- Rojas-Hidalgo E. *Diabetes mellitus: manifestaciones clínicas*. Madrid: Jarpyo, 2004, p. 122-39.
- Esteban M, Rodríguez F, Jiménez J, Bueno A. Prevalencia de retinopatía en diabéticos de más de 10 años de evolución en la zona norte de Granada. *Arch Soc Esp de Oftalmol* 2004; 3: 1-7.
- Cardona D, Duconger R, Soto G. Prevalencia de retinopatía diabética en el distrito 4 del municipio de Santiago de Cuba. Año 2000. *Rev Cubana Endocrinol* 2001; 12: 36-38.

Glaucoma de baja presión: comunicación de tres casos y revisión de la literatura

MARÍA ANGÉLICA MOUSSALLI, NHORA MONTAÑEZ VALENCIA Y CAROLINA TAPIA

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar las pautas para realizar un diagnóstico precoz y eficaz tratamiento a través de la presentación de tres casos clínicos típicos de pacientes con glaucoma de baja presión seleccionados dentro de nuestra casuística.

MÉTODOS: Se realizó una historia clínica completa, estudios oftalmológicos, clínicos, neurooftalmológicos, seguimiento prospectivos de los pacientes, revisión bibliográfica y diseño de un normograma para esta patología.

RESULTADOS: Los pacientes fueron tratados con medicación hipotensora ocular, lográndose mantener una presión meta menor al 30% sin progresión en el campo visual y nervio óptico.

CONCLUSIONES: La dificultad diagnóstica del glaucoma de baja presión o también llamado sin elevación de la presión intraocular se presenta en saber definir el límite de presión, detectar cambios en el nervio óptico y en el campo visual característicos del mismo. La migraña, vasculitis y colagenopatías son hallazgos frecuentes dentro del contexto clínico. La elección del tratamiento médico y/o quirúrgico debe llegar a una presión meta adecuada y tolerada por el paciente.

PALABRAS CLAVE: glaucoma, glaucoma de baja presión, tensión normal, glaucoma primario de ángulo abierto, flujo sanguíneo ocular, tratamiento, presión meta, presión intraocular, hallazgos sistémicos.

Low tension glaucoma: a report of three cases and review of the literature.

ABSTRACT

PURPOSE: To analyze the guides for an early diagnosis and effective management of patients with low tension glaucoma, and to present three typical clinical cases of this disease.

METHODS: A complete clinical history including, ophthalmologic, clinical and neuroophthalmologic studies and prospective follow up of the patients were performed. Review of the literature and design of a normogram for the management of the patients.

RESULTS: Patients were treated with ocular hypotensors drugs, obtaining a target ocular pressure under 30%, without progression of visual field and optic nerve damage.

CONCLUSIONS: The difficulty in the detection of low tension glaucoma is to define the ocular pressure limit, and to detect optic nerve and visual field characteristic changes. Migraine, vasculitis and collagenopathies are frequent findings. The selected medical or surgical treatment must lead to an appropriate target ocular pressure.

KEY WORDS: glaucoma, low tension, normal tension, open angle glaucoma, ocular blood flow, therapy, target pressure, intraocular pressure, systemic risk factors.

Concepto y definición

El glaucoma de baja presión (GBP) es una entidad que se presta muchas veces a una duda diagnóstica, lo cual dificulta brindarle al paciente una correcta definición de su patología, pronóstico y adecuado tratamiento. La dificultad se presenta en saber definir el límite de presión, detectar cambios en el nervio óptico y en el campo visual.

Esta entidad, que se denomina también glaucoma de tensión normal¹⁻² y recientemente la Academia Americana de Oftalmología lo nombró glaucoma sin elevación de la presión intraocular³, fue descrita por Von Graefe en el año 1857, quien la definió como una excavación de la cabeza del nervio óptico sin una ele-

vación palpable de la presión intraocular. Luego de la introducción del tonómetro de Schiötz en 1905, se los llamó pseudoglaucomas⁴.

Clínica

Es una neuropatía óptica progresiva con significativa excavación del disco óptico y pérdidas en el campo visual, en presencia de un ángulo abierto completamente normal y con valores de presión intraocular (PIO) durante el día que no superan los 21 mmHg en por lo menos 10 mediciones, con un promedio de 20 mmHg o menos⁵. Algunos autores sugieren un promedio de PIO para esta entidad de 15,9 mmHg con ningún valor individual superior a 24 mmHg, no asociada a alteraciones oculares y/o sistémi-

Recibido: 10 sep. 2008
Aceptado: 28 nov. 2008
Correspondencia
Dra. María Angélica Moussalli
Servicio de Oftalmología,
Sección Glaucoma
Hospital Italiano
de Buenos Aires
maria.moussalli@
hospitalitaliano.org.ar

cas^{4, 6-7}. Las presiones oculares son asimétricas y muchas veces progresivo a pesar de reducciones de la PIO a valores menores al 30%.

Epidemiología

El GBP puede ser unilateral o bilateral y tiene una prevalencia del 0,2% en el grupo de edad de 43 a 45 años y de 1,6% en mayores de 75 años. Es más frecuente entre los 60 y 70 años en el sexo femenino y en los japoneses, con un patrón hereditario en el 20% de los casos^{1, 4-5, 7}.

Patogenia

El 70% de los pacientes con GBP tienen factores vasculares sistémicos de riesgo, cardiovasculares y/o cerebrovasculares, hallándose mayor incidencia de infarto de miocardio o isquemia cerebral⁸. En estudios inmunológicos de pacientes afectados se han encontrado anticuerpos causantes de la apoptosis, inmunoglobulinas específicas que obstruyen el flujo trabecular y autoanticuerpos anti-rodopsina y anti-glutathion transferasa². La deficiencia del transporte de glutamato produce una degeneración de las células ganglionares retinales y del nervio óptico⁸.

Los mecanismos de obstrucción del flujo acuoso son causados por una exageración del envejecimiento celular trabecular con incremento en la distribución y espesor de las fibras de colágeno, creando un aumento de la matriz extracelular².

A nivel del lecho vascular oftálmico se halló la liberación constante de óxido nítrico, que mantiene una vasodilatación constante en un desequilibrio con la endotelina 1 (ET-1) causante de la vasoconstricción y origen del vasoespasmo en esta patología⁹. Los niveles elevados de ET-1 en estos pacientes podrían ser un indicador de progresión de la enfermedad. La alteración endotelial crónica aumenta los niveles del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y del factor de Von Willebrand, ambos relacionados con el daño tisular en este tipo de glaucoma⁹.

Hallazgos sistémicos asociados

Dentro de los antecedentes de enfermedades sistémicas es frecuente hallar cefaleas, migrañas, isquemia de miocardio, fibrilación auricular, índices mayores en la tasa de agregación plaquetaria, hipercoagulabilidad sanguínea, crisis hemodinámicas y apnea del sueño^{1, 6, 10}.

Se describe en algunos casos una respuesta positiva, hipertensiva ocular asociada a los corticoides².

En el GBP intervienen factores vasculares, vasoespásticos (como la migraña, fenómeno de Raynaud, enfermedades vasculares sistémicas autoinmunes y coagulopatías) y factores vasculares de autorregulación. El hallazgo en algunos pacientes de niveles altos de proteína C reactiva se asocian posiblemente con procesos vasculares inflamatorios en

la etiología del glaucoma¹². Las vasculitis y colagenopatías son hallazgos también frecuentes.

La prevalencia de cefaleas, migraña y cefalea tensional no varía significativamente entre pacientes normales, hipertensos oculares y glaucomatosos. Sin embargo, la migraña es de mayor incidencia en el GBP y es un factor de riesgo independiente, relacionado con un deterioro más rápido originado en una desregulación vascular¹³.

La presurometría arterial (monitoreo ambulatorio de la presión arterial durante 24 horas) detecta muchas veces disminución de la presión arterial nocturna. A este hallazgo se los denomina pacientes "dippers". Este hecho reduce la presión de perfusión en la cabeza del nervio óptico, hallazgo frecuente en el GBP¹⁻¹⁰. El electrocardiograma puede mostrar una onda T- y/o depresión ST-T^{2, 11}.

Para identificar otros factores que contribuyan a la neuropatía óptica se requieren de otros estudios, como la prueba frío-calor (termografía/capilaroscopia), medición de la viscosidad sanguínea, niveles séricos de ET-1 y la tasa de agregación plaquetaria¹¹. El aumento de la agregación plaquetaria compromete el flujo sanguíneo en las ramas pequeñas de las arterias ciliares cortas que nutren al disco óptico¹¹⁻¹⁵.

La polisomnografía y el interrogatorio para detectar trastornos del sueño son importantes en los casos que uno sospecha apnea del sueño. La prevalencia de GBP es mayor en los pacientes con el síndrome de apnea del sueño obstructiva y no siempre se asocia con la hipotensión arterial nocturna¹⁵. Son útiles el estudio doppler color de vasos orbitarios, el ecodoppler de vasos de cuello y la oftalmodinamometría diastólica. Estos permiten evaluar la circulación carotídea, las crisis hemodinámicas, la medición del pulso ocular y el flujo de la arteria oftálmica. Mediante la retinofluoresceinografía se puede observar la circulación retinal y coroidea que en los GBP suelen ser lentas, visualizándose estrecheces arteriolares focales alrededor del disco óptico.

En los jóvenes se debe realizar interconsulta con neurooftalmología y eventual pedido de resonancia nuclear magnética (RMN) y tomografía computada (TC) de cerebro y órbita.

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico diferencial con tumores de hipófisis, calcificación de la porción intracraneal del nervio óptico y la calcificación carotídea es imprescindible². Se tienen que diferenciar otras patologías neurooftalmológicas como las anomalías congénitas del nervio óptico (pit de papila, coloboma y megalopapila) y neuropatía óptica anterior isquémica⁸. También se deben descartar otros desórdenes retinales (desprendimiento de retina, oclusiones vasculares) y el drusen de papila.

La anamnesis debe realizarse cuidadosamente y dejar

constancia de historia de asma, cálculos renales, arritmia cardíaca, crisis o cambios cardiovasculares (hipotensión, shock, transfusión sanguínea y cirugía mayor), enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, angina de Prinzmetal, hipertensión), diabetes mellitus, enfermedades vasculares periféricas, enfermedades oncológicas, migraña, fenómeno de Raynaud y anemia⁵⁻¹⁴. Se debe preguntar también si tienen síntomas de taquicardia, bradicardia, arritmia cardíaca, hipotensión, vómitos, diarrea, fatiga, debilidad muscular, temblor muscular, cefaleas, depresión, ansiedad o desorientación y si hay antecedentes familiares cercanos de glaucoma, diabetes o accidente cerebrovascular (ACV). Es importante tener los registros de tensión arterial y pulso cardíaco en la historia clínica. Sin embargo, el riesgo más importante en esta entidad sigue siendo la PIO elevada¹⁰⁻¹².

Exámenes oftalmológicos

Dentro del examen oftalmológico más allá de la refracción que se debe dejar asentada en la historia clínica hay que estudiar detalladamente el disco óptico examinando la relación copa/disco (C/D) horizontal y vertical⁵. El disco óptico puede presentar una gran excavación, hemorragias en astilla, anillo neuroretinal más fino inferior o ífero temporal con la lámina cribosa más delgada en hora tres y nueve, poros más grandes y haces más finos que ha sido denominada "papila en reloj de arena"².

Subtipos

Los hallazgos en el disco óptico permiten distinguir tres tipos de presentación clínica. El tipo focal isquémico con defectos localizados profundos o muescas (*notch*), asociados a fenómenos vasoespásticos. El tipo esclerótico senil con marcada atrofia peripapilar beta y alfa, y palidez difusa con estrechamiento arteriolar difuso relacionados con cardiopatías isquémicas. El tercero es el tipo miópico en pacientes miopes, con desviación del disco óptico y con un compromiso más localizado dado el menor flujo vascular en el polo posterior⁸.

Estudios complementarios

Es útil realizar una fotografía estereoscópica para un mejor análisis y seguimiento de los pacientes con glaucoma de baja presión. El estudio de capa de fibras ayuda a definir el diagnóstico si es que el disco óptico no muestra un patrón característico o defectos en los campos visuales no definidos. Se pueden encontrar defectos localizados en la capa de fibras nerviosas de la retina cercanos al centro de la mácula¹⁶.

La medición del espesor corneal central (ECC), mediante paquimetría es prioritario dado que si es menor cambia o confirma el diagnóstico. El hallazgo de un menor espesor

se asocia con un aumento del relación copa-disco horizontal y vertical en el disco óptico, siendo éste un factor predictivo en la extensión de los defectos localizados en la capa de fibras. Sin embargo, el LoGTS (*Low Tension Glaucoma Treatment Study*) no asocia el GBP con córneas finas⁷⁻¹⁷.

Hay que realizar periódicamente el campo visual computarizado blanco-blanco, descartando el primer campo por el efecto de aprendizaje. La estrategia umbral es la elegida, testeando 30° y se consideran cambios significativos al menos en 10 dB relativos de los valores basales. Suele haber un patrón de defecto escotomatoso, con escotomas más profundos y localizados que generalmente aparecen en el sector inferior. La progresión al inicio es lenta y los escotomas hallados son paracentrales de densa profundidad que sobrepasan el área de fijación o escotomas cercanos al área de fijación que indican progresión. El campo visual azul-amarillo (SWAP) confirma el diagnóstico ante una perimetría blanco en blanco normal en un paciente joven o adulto joven. La perimetría de doble frecuencia o FDT es también útil en la detección de cambios funcionales tempranos¹⁸.

Tratamiento

El tratamiento debe ser enfocado a lograr el descenso adecuado de la PIO, tratar los factores sistémicos asociados, mejorar la perfusión sanguínea del disco óptico y estrategias relacionadas directamente con las células ganglionares de la retina con fines neuroprotectores⁷.

La intensidad y la elección del tratamiento se basa en dos formas evolutivas existentes. Las formas no progresivas, relacionada con *shocks* vasculares transitorios y las progresivas asociadas a una insuficiencia vascular crónica de la cabeza del nervio óptico.

La elección del tratamiento médico y/o quirúrgico debe llegar a una presión meta adecuada y tolerada por el paciente. Si se desciende la PIO base en un 30% se reduce la progresión del campo visual entre un 12 y 35%⁶.

No es conveniente esperar a iniciar el tratamiento cuando se observa evidencia de progresión. La progresión se anuncia con escotomas que aparecen el campo visual cercanos al área de fijación, cambios en el disco óptico apreciados en la fotografía estereoscópica y el hallazgo de hemorragias en el disco.

La observación fue una de las elecciones del tratamiento en el grupo de estudio colaborativo CGNTS (*Collaborative Normal Tension Glaucoma Study*) examinando a los pacientes cada tres meses durante el primer año con campos visuales de 30° con estrategia umbral completa⁵.

El tratamiento tóxico hipotensor se recomienda comenzar en un ojo a la vez, revisando periódicamente la PIO meta. Los análogos de las prostaglandinas reducen efectivamente la PIO y es útil combinarlos con betabloqueantes a

finde de lograr un descenso significativo y una curva diaria plana sin fluctuaciones en la PIO. Otra combinación útil que logra bajar la PIO diurna y nocturna es la combinación de latanoprost más brinzolamida¹⁹⁻²⁰.

La trabeculoplastia láser y la cirugía filtrante con anti-metabolitos son alternativas válidas a fines de ser más agresivos en el descenso tensional². La facoviscocanalostomía es útil en pacientes con edad avanzada en los que coexiste catarata y glaucoma, disminuyendo la PIO y manteniendo las funciones visuales²¹. Con un tratamiento adecuado, el 65% de los pacientes no progresa y un 12% a pesar de todo, sí lo hace.

La medicación oral neuroprotectora como los bloqueantes de los canales de calcio tienen inconvenientes sistémicos como la hipotensión arterial, lo que termina siendo una paradoja. Los bloqueantes de los canales de calcio reducen la resistencia vascular con el consecuente incremento del flujo sanguíneo del disco óptico, postulándose útiles para evitar la progresión del daño, estos actúan relajando el músculo liso originando una vasodilatación^{8, 11, 22}. Dentro de ellos las alternativas son la nimodipina 30mg/día, la nifedipina 10 a 15mg/día, el verapamilo 0,25%, la nivadipina que se usa en Japón y el magnesio que en realidad es un bloqueante de calcio fisiológico. Otros agentes neuroprotectores útiles son la memantina y la eritropoietina^{2,10}. La memantina es la droga que tiene una investigación más extensa. La eritropoietina (EPO) es una citoquina hematopoyética que mostró tener propiedades para proteger a los tejidos en las neurodegeneraciones. Se estudió su utilización en injurias

de la médula espinal, esclerosis múltiple, isquemia cerebral, neuropatía diabética, injuria renal isquémica e isquemia de miocardio¹⁰. Se investiga su aplicación para proteger a las células ganglionares de la retina, ya sea en administración subcutánea, endovenosa e intravítrea¹⁰.

El ginkgo biloba tiene un efecto positivo en la perfusión ocular y mejoró el daño del campo visual en algunos pacientes con GBP. Éste disminuye la viscosidad sanguínea, es antioxidante e inhibe el factor de activación plaquetaria, la apoptosis y la excitotoxicidad¹¹.

Hasta el momento de esta publicación la FDA no aprobó ningún agente neuroprotector para el tratamiento del glaucoma¹⁰.

Normograma

Se realizó un normograma para el estudio del GBP. La comprensión desde la definición, la patofisiología, el enmascaramiento con otras patologías, la evaluación y la elección de un adecuado tratamiento fueron las prioridades que se utilizaron para realizar el mismo.

Se presentan tres casos clínicos a modo de ejemplo de esta patología y aplicación de este normograma⁶. En éste se detallan los siguientes parámetros que se observan en la tabla 1.

Casos clínicos

Se presentan tres casos de pacientes que consultaron en la sección Glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires. A ellos se les realizó

Tabla 1.
Normograma utilizado para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con glaucoma de baja presión.

Anamnesis	Examen físico: edad/sexo	Examen oftalmológico	Diagnóstico diferencial	Tratamiento
SOC	Pulso temperatura	Miopía	Neuropatía óptica	Observar: PIO, CVC y DO cada 3 m
Esteroides	Neurológico Clínica orientada	Gonioscopia	Atrofia óptica	Análogos de las prostaglandinas
Migraña	HG, ESD, glucemia, factor VIII	PIO: 10 medidas CDP / PIO en reposo	CVC: defecto actitudinal/heminaopsia	Adición de betabloqueantes
Angina de Prinzmetal	Respuesta capilar	ECC	Test de visión de colores	Adición de dorzolamida
Ceguera familiar	Tensión arterial-presurometría	RG, FE	Neuroimagen	Adición de brimonidina
Alteraciones del sueño	Polisomnografía	Consulta especialista	Neurólogo	Láser
Intolerancia al frío	Electrocardiograma		Neurooftalmólogo	Cirugía
Posturas-instrumentos de viento	Ecodoppler carotideo			Neuroprotectores

HG: hemoglobina. ESD: eritrosedimentación. CDP: curva diaria de presión ocular. RG: retinografía color.

una historia clínica completa, estudios oftalmológicos, clínicos, neurooftalmológicos, seguimiento y se aplicó el normograma.

Caso 1

Mujer de 63 años, japonesa, que consultó en el año 2006 para un control oftalmológico refiriendo sensación de ojo seco y cefaleas esporádicas. En sus antecedentes generales presentaba tiroiditis de Hashimoto, osteopatías, síndrome de Sjogren, enfermedad de Von Willenbrand y *helicobacter pilori* positivo. En sus antecedentes familiares tenía su padre con glaucoma.

En el examen oftalmológico inicial la agudeza visual (AV) era 20/20 en ambos ojos con corrección esférica -0,75 D. A la biomicroscopía ambas cámaras eran amplias y pupilas reactivas. El ángulo estaba abierto sin particularidades (fig. 1). La PIO medida con tonómetro aplanático de Goldmann (TAG) era de 14mmHg en ambos ojos. La paquimetría ultrasónica central era de 523 µm, OD, y 514 µm, OI. El disco óptico en el ojo derecho presentaba una relación copa/disco (C/D) de 0,7 x 0,4 con una muesca inferior y en ojo izquierdo de 0,8 x 0,5, con una alteración del epitelio pigmentario macular en ambos ojos (fig. 2).

La curva diaria de presión (CDP) fue para el ojo derecho y el ojo izquierdo 17/19, 14/12 y 16/16 y 10/11 mmHg respectivamente. El CVC blanco en blanco, Humphrey 24,2 mostró escotomas relativos en ambos hemisferios superiores y aumento de la mancha ciega, con valores para

el ojo derecho e izquierdo respectivamente y en decibeles (dB): DM -5,72 /-8,17 y DSM 8,33/8,69 (fig. 3). La angiografía fluoresceínica de retina mostró una alteración del epitelio pigmentario perifoveal sin filtración en tiempos tardíos en ambos ojos. Se decidió medicar con brimonidina cada 12 horas.

Los estudios de control a los 6 meses fueron: PIO en reposo 12/12 mmHg con medicación y un CVC que evidenció franca mejoría en ambos ojos, en el derecho arrojó los siguientes valores en dB.: OD, DM -4,22/DSM 5,63 y OI, -5,31/DSM 5,86 (fig. 4).

La presurometría, TC de encéfalo y el ecodoppler de vasos del cuello fueron normales.

Al año se realizó una CDP con medicación que mostró los siguientes valores respectivamente para ojo derecho y para ojo izquierdo: 10/11, 12/10 y 10/13,10/10 mmHg. Los resultados del CVC mejoraron con respecto del último realizado. Actualmente está en tratamiento con corticoides (40mg/día) por presentar una nefritis tubulointerstitial asociada al síndrome de Sjögren y además recibe ácido fólico. Se le realizó un ECA (enzima convertidora de angiotensina) que resultó positiva.

Caso 2

Mujer de 52 años, caucásica, que consultó en el año 2000 por cefaleas intensas y molestias inespecíficas oculares crónicas. Como antecedentes generales presentaba hipotensión arterial, tabaquismo y depresión medicada

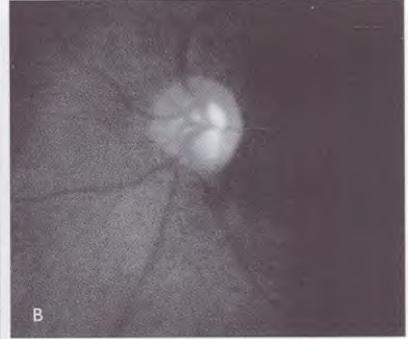


Fig. 1. Caso 1. Gonioscopia, ángulo de aspecto normal.

Fig. 2. Caso 1. A Disco Optico OD: 0,7 x 0,4 con muesca inferior. B. OI: 0,8 x 0,5.

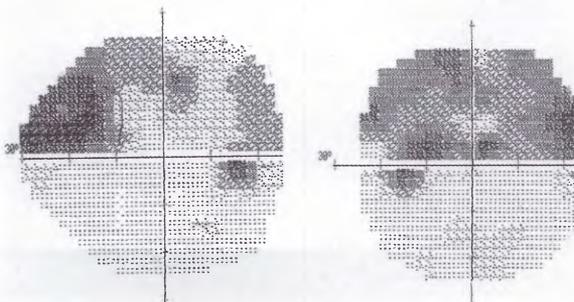


Fig. 3. Caso 1. CVC muestra escotomas relativos hemicampo superior y aumento mancha ciega en AO.

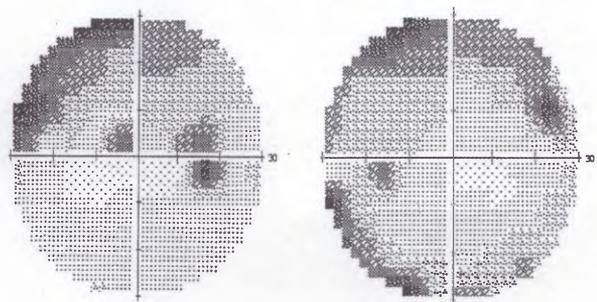


Fig. 4. Caso 1. 6 meses después con mejoría del CVC en ambos ojos.

con escitalopram 20 mg y zolpidem 10 mg al día. No presentaba antecedentes oftalmológicos familiares. La AV corregida era 20/20 en ambos con -0,50 D. A la biomicroscopía las cámaras eran amplias y las pupilas, reactivas. La PIO (TAG) era 17 mmHg, OD y 16 mmHg, OI. La paquimetría central era de 554/560 μm (OD/OI). En la gonioscopia el ángulo era abierto en los 360°. Los discos ópticos mostraban una relación C/D de 0,5 y una leve asimetría interocular. La curva diaria de presión ocular fue de 20/19,18/18 mmHg, OD y 17/17,17/16 mmHg OI. La RMN y la TC de encéfalo eran normales.

El CVC blanco en blanco Humphrey Field Analyzer II 745, 24,2 mostraba en el ojo derecho un escotoma relativo temporal superior y en ojo izquierdo un aumento de mancha ciega. Los valores fueron para cada ojo y en dB: DM: -2,26/-2,64 y DSM: 2,72/1,87 (fig. 5). Se indicó tratamiento con maleato de timolol 0,25% dos veces al día.

Hasta el año 2002 estuvo estable a excepción de las cefaleas y manifestó una disminución de su agudeza visual, que había descendido a 20/40 en cada ojo. Se solicitó una interconsulta con el servicio de cardiología y le realizaron un ecodoppler de los vasos del cuello, ECG (ambos normales) y una presurometría la cual evidenció una hipotensión arterial diurna. La CDP con medicación registró valores de : 11/12, 15/14 mmHg, OD y 12/12 y 12/12 mmHg, OI. El CVC evidenció mayores defectos en ambos ojos apareciendo en el ojo derecho nuevos escotomas relativos en el área nasal y Bjerrum superior, y en el izquierdo, escotomas absolutos en la periferia de los cuatro cuadrantes

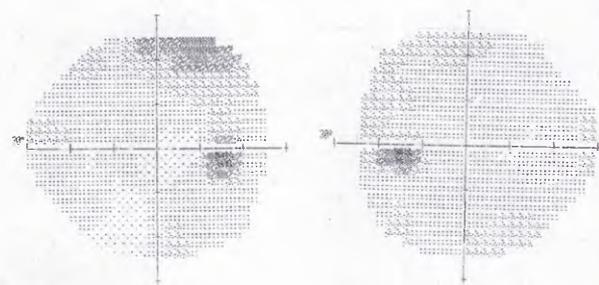


Fig. 5. Caso 2. CVC OD, escotoma relativo temporal superior; OI, aumento de mancha ciega.

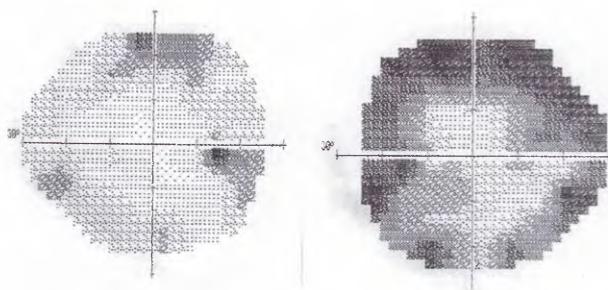


Fig. 6. Caso 2. CVC con progresión del daño en ambos ojos 2 años después de la consulta inicial.

(fig. 6). El disco óptico evidenciaba un mayor relación C/D de 0,6 en ambos ojos. Se adicionó mediación tópica de travoprost una vez al día.

La agudeza visual mejoró espontáneamente a 20/30 en ambos ojos con su previa corrección. Dado la persistencia de la hipotensión arterial se decidió suspender el timolol y travoprost en acuerdo con el servicio de cardiología. Se le indicó brimonidina tópica dos veces al día. A los dos meses se intensificaron las cefaleas, se pidieron potenciales evocados auditivos y electroretinograma, los cuales fueron normales. Se decidió suspender la brimonidina y se volvió a indicar travoprost. La CDP con medicación de travoprost arrojó los siguientes valores 16/15, 17/16; 17/16,17/17 mmHg, para cada ojo:

Al año se apreció en el disco óptico una mayor relación C/D de 0.7 (fig. 7), por lo que se solicitó una tomografía

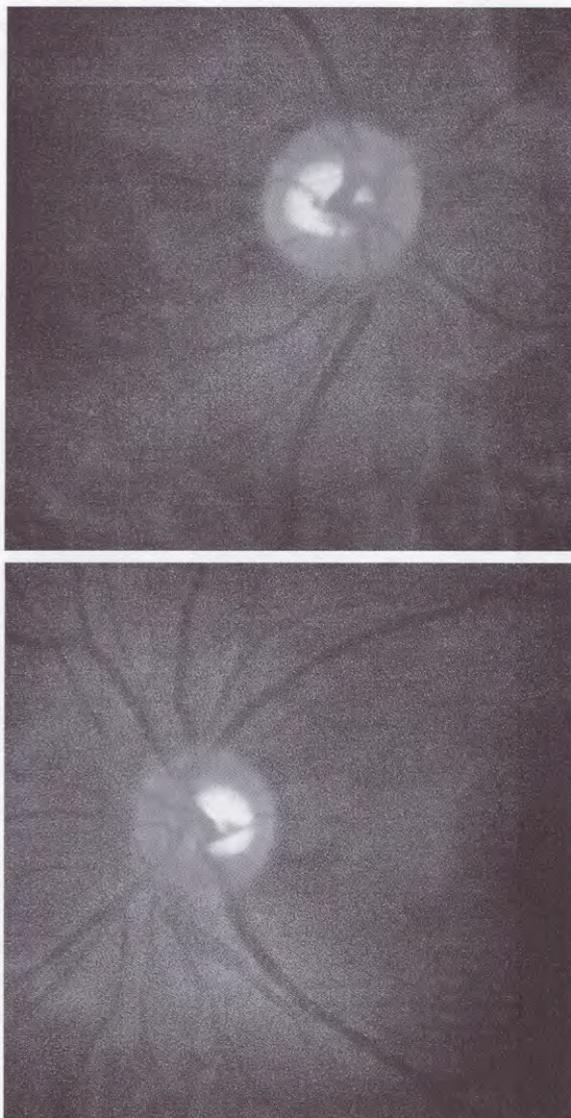


Fig. 7. Caso 2. Discos ópticos con mayor relación C/D = 0,7.

confocal del nervio óptico (HRT) que no aportó datos de importancia. Un año después, la PIO en reposo con medicación era de 21 mmHg, OD y 17 mmHg, OI. Se adicionó brimonidina en combinación fija con timolol y se fijó la PIO meta en 10 mmHg. No se evidenció progresión hasta la fecha y las cefaleas fueron menos intensas y esporádicas.

Caso 3

Varón de 63 años, caucásico, que consultó porque hacía un año le habían dicho que la PIO era de 20 mmHg en AO. Traía un CVC Octopus 1-2-3, G1x normal en ambos ojos. No presentaba antecedentes oftalmológicos ni familiares relevantes. Padecía de hipertensión arterial controlada con dieta hiposódica. La AV con corrección esférica +2 D era 20/20 en ambos ojos. En la biomicroscopía las cámaras anteriores amplias y pupilas reactivas. La PIO era de 20/15 mmHg (OD/OI). El DO presentaba visualización de la lámina cribosa en ambos ojos y una relación C/D en el ojo derecho de 0,6 con una muesca inferior y el izquierdo, 0,6 (fig. 8). La paquimetría central era 558 y 566 µm (OD y OI). Los resultados de la CDP fueron 19/13; 22/15, OD

y 12/11; 19/18 OI y la PIO en reposo fue de 20 mmHg en ambos ojos. Se realizó una tomografía de nervio óptico (HRT) que evidenció un aumento en la excavación (fig. 9). La perimetría blanco en blanco Humphrey 745, 24-2 evidenció en el ojo derecho un escalón nasal y normalidad del izquierdo (fig. 10). Se realizó un campo visual computado azul-amarillo (SWAP), SITA Humphrey 745. En el ojo derecho se observó un aumento de mancha ciega con un escalón nasal y en el ojo izquierdo, aumento de mancha ciega, defectos en periferia nasal entre 20 y 30 grados y un pequeño escotoma en la periferia temporal superior (fig. 11). La presuimetría mostró una descenso nocturno de la presión arterial mayor al 28% catalogándolo en el servicio

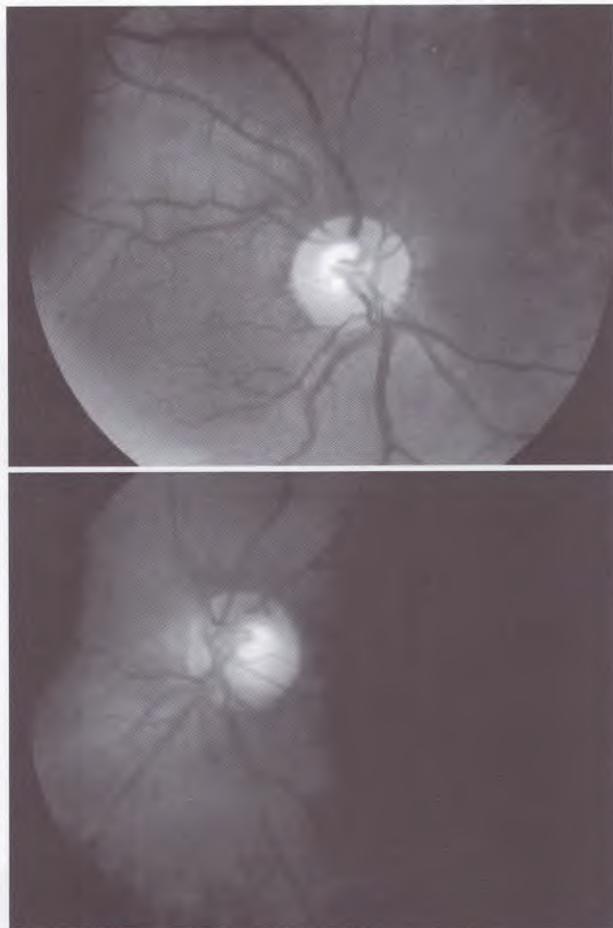


Fig. 8. Caso 3. OD, C/D 0,6 con muesca inferior en ojo derecho.

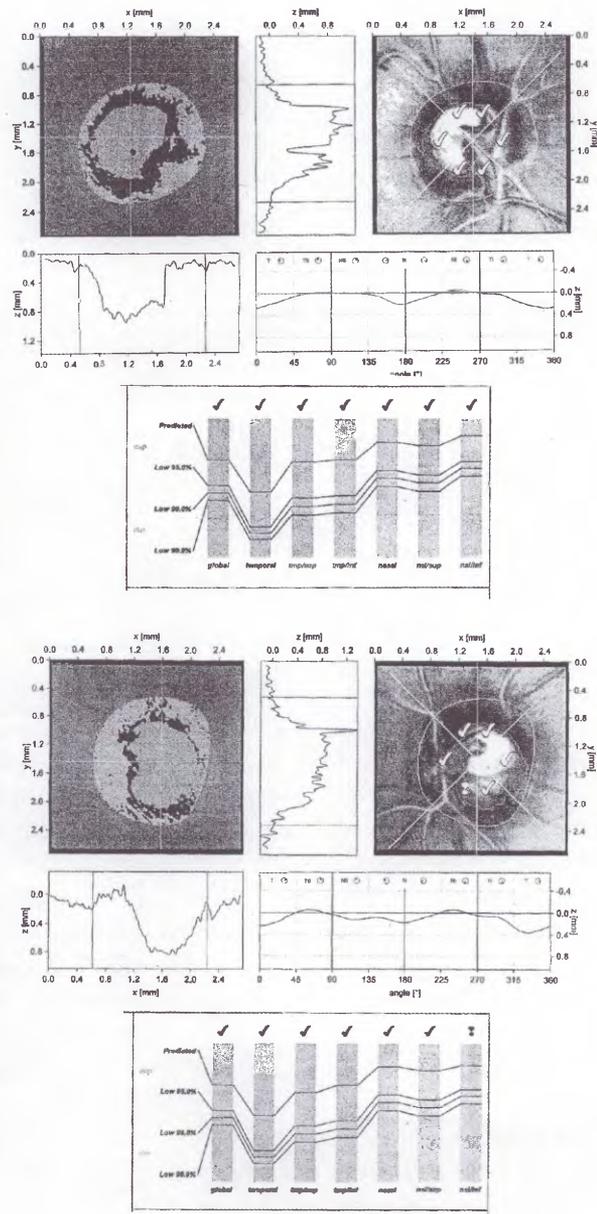


Fig. 9. Caso 3. HRT, aumento de excavación de la papila en ambos ojos.

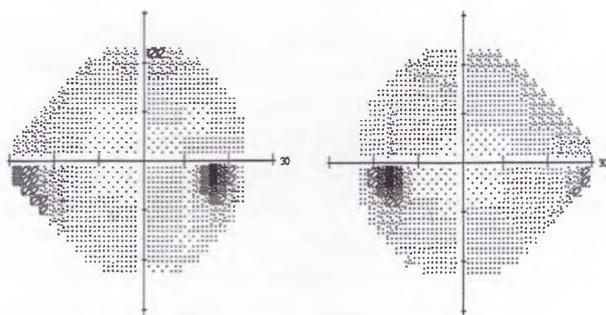


Fig. 10. Caso 3. CVC, escalon nasal OD, y normalidad OI. aumento mancha ciega y escalon nasal OD, aumento de la mancha ciega, defector en periferia nasal y pequeño escotomas temporal.

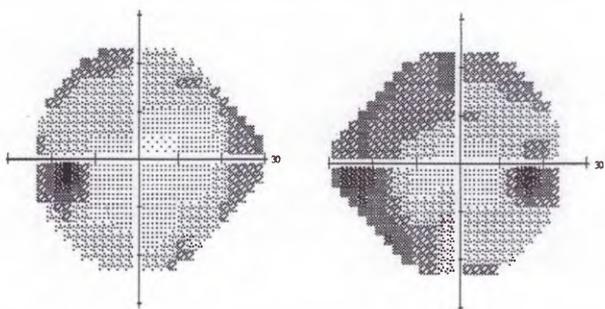


Fig. 11. Caso 3. CVC aumento mancha ciega y escalon nasal OD; aumento de la mancha ciega, defector en periferia nasal y escotomas temporales, OI.

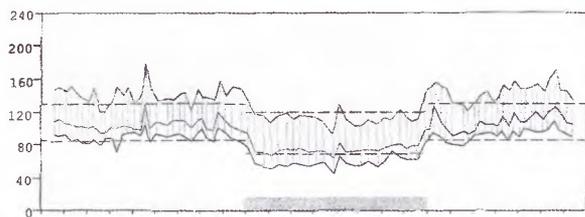


Fig. 12. Caso 3. Presurometria: patrón nocturno bajo (28%) y diurno normal.

de cardiología como un patrón "hipedipper" y un patrón diurno normal (fig. 11). Se indicó una resonancia nuclear magnética de encéfalo que fue normal. Se decidió iniciar tratamiento hipotensor ocular tópico con brimonidina una vez al día y la PIO descendió a 10 mmHg (AO).

A los 4 meses de iniciado tratamiento con brimonidina comenzó con alergia ocular y se suspendió la medicación. A los trece días de la suspensión la PIO era de 22/18 mmHg para cada ojo y se le indicó travoprost una vez al día constatándose una PIO a los 15 días de 8 mmHg en ambos ojos.

Comentarios

La PIO meta baja en los tres casos, entre el 30% y 48% de acuerdo con cada caso se logró con medicación hipotensora ocular, sin requerirse cirugía en ningún caso. En el primero se obtuvo un beneficio adicional al disminuir

la cefalea. En todos los pacientes se disminuyó la fluctuación de la curva diaria de presión. Los análogos de la prostaglandinas no se utilizaron en el caso 1 debido a la maculopatía asociada. Los fenómenos asoespásticos fueron tratados por clínica médica. En todos los casos se supervisó el cumplimiento del tratamiento hasta lograr constatar el éxito del mismo en sucesivas consultas. Como tratamiento sistémico neuroprotector se indicó ginkgo biloba 40mg/día en el caso 1 y magnesio en el caso 2. El análisis de la progresión del daño se midió a través del campo visual en decibelios con el DM y DSM y las fotografías estereoscópicas. Se observó progresión en el caso 2.

En el primer caso podría haber una relación entre la patología renal, Raynaud y glaucoma. Hay estudios que en los cuales el gen de la miocilina muta y se expresa en los podocitos del riñón induciendo mesangioproliferación²³.

Conclusiones

La patogénesis del glaucoma de baja presión es compleja, intervienen mecanismos de daño trabecular, factores de flujo sanguíneo y estrés oxidativo. Se describe dentro de la patogenia del glaucoma y en especial en el GBP una desregulación vascular primaria en la cual los pacientes responden en forma alterada al frío, alteraciones mecánicas o situaciones emocionales de estrés (vasoespásticos), esto también ocasiona mayor constricción de los vasos coroideos.

Es necesario investigar más las bases genéticas y los factores asociados a procesos neurodegenerativos. El gen OPA1 IVS8 +32 t/c (gen ligado a la atrofia óptica) se asocia con el GBP y se usa como marcador. Si bien es un factor de riesgo para glaucoma de alta y de baja presión, tiene un gran polimorfismo que cambia los fenotipos de presentación². Por otro lado el gen de la optineurina con secuencias variadas contribuye al desarrollo del GBP, la herencia del mismo y el desarrollo de las formas más severas²⁶⁻²⁷. Se intentó asociar al GBP con la enfermedad de Alzheimer y se halló al *Helicobacter pilori* como posible factor de riesgo²⁸. La anamnesis también sirve para detectar trastornos cardiocirculatorios, cambios posturales, por ejemplo posiciones invertidas o dormir con la cabeza plana se asoció con progresión en el campo visual²⁹. Es poco frecuente que los GBP sean unioculares y se asocian con una tensión arterial diastólica menor a 80 mmHg⁸. Dentro de los estudios de disco óptico, la fotografía estereoscópica es de suma importancia. Es importante analizar en detalle el disco óptico. Los defectos localizados y/o hemorragias son más frecuentes en mujeres que padecen migraña y extremidades frías. Los discos escleróticos aparecen en edades mayores y los pacientes suelen padecer hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares⁵. El HRT en nuestro caso no nos agregó cambios en la decisión diagnóstica.

En la terapéutica, la monoterapia generalmente es insuficiente debiéndose chequear permanentemente, pudiendo requerir eventualmente la aplicación de terapias más agresivas y combinaciones fijas³⁰. Hasta el momento no hay evidencia suficiente de la acción de la medicación hipotensora ocular y su influencia en la presión de perfusión ocular y presión sanguínea. Pareciera que el latanoprost tiene mayor acción sobre la presión de perfusión ocular y el betaxolol disminuye la resistencia vascular³¹⁻³⁶. La dorzolamida también está en estudio y mediante angiofluoresceinografías se apreció su valor como aceleradora del paso arteriovenoso retinal.

La brovincamina tiene un efecto beneficioso como bloqueador de los canales de calcio en la pérdida del campo visual de los pacientes con GBP, pero los efectos adversos como alteraciones estomacales y erupciones cutáneas requieren de un ajuste de dosis a estudiar⁶.

Se cuestiona acerca de si los tratamientos médicos o quirúrgicos son efectivos para conservar el campo visual, sin embargo la disminución de la PIO y la mejoría de la circulación cerebral pueden ayudar a detener la progresión del daño. No existen evidencias acerca de que el incremento del flujo sanguíneo del polo posterior del ojo mejore el resultado clínico en los pacientes con GBP⁶. La tasa de progresión es variable, en algunos casos es rápida y en otros muy lenta (años) y en la mitad de los pacientes no tratados luego de 5 a 7 años de seguimiento, el campo visual no progresa⁵. Es importante controlar permanentemente el cumplimiento del tratamiento ya que manteniendo una PIO baja se evita la progresión. El no cumplimiento es causa de hasta un 26,8% de progresión por el insuficiente descenso de la PIO³⁰.

El latanoprost se postula como la droga más segura. La brimonidina reportó muchos casos de fatiga. El LoGTS comparó el tratamiento con brimonidina 0,2% y el maleato de timolol, 0,5%; hasta el momento no hay resultados definitivos^{7, 32}.

Si bien diferentes factores contribuyen a la neuropatía óptica glaucomatosa en los diferentes casos de GBP, la PIO interactúa con ellos de diversas maneras. La disminución significativa de la misma al 30% de la basal es lo que más contribuye a disminuir la progresión.

El estudio CNTG prioriza un tratamiento agresivo intentando lograr bajar con la medicación la PIO un 38% y con la cirugía un 46%, disminuyendo la progresión en ambos grupos⁵. El tratamiento benefició a pacientes de sexo femenino que presentaban antecedentes familiares de glaucoma, sin hemorragias del disco óptico, sin historia personal de enfermedades cardiovasculares y con una discreta excavación del disco óptico. La disminución de la PIO no eliminó la migraña⁵. La eliminación de la fluctuación diurna de la PIO contribuye en la mejoría del daño visual³³.

Método de búsqueda bibliográfica

Se realizó la búsqueda bibliográfica a través de Pubmed-Medline encontrándose 100 artículos, de los cuales elegimos treinta; los términos Mesh utilizados fueron las palabras clave arriba mencionadas. Los criterios incluían revisión de artículos comprendidos entre los años 1970 al 2008 y se revisaron dos libros de oftalmología y un sitio web de revisión Cochrane.

Referencias

1. American Academy of Ophthalmology. Open angle glaucoma without elevated IOP (normal tension glaucoma). *Glaucoma* 2006-2007; 4: 92-7.
2. Shields B, Allingham RR, Karim D, Freedman S, Moroi S, Shafranov G. Chronic open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. En: Allingham RR, Damji KF, Freedman S, Moroi SE, Shafranov G, Shields MB (eds.). *Shields's Textbook of glaucoma*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 197-207.
3. Choi J, Hyun-Soo Cho JJ, Kook MS. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 831-5.
4. Anderson DR, Drance SM, et al. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 820-1.
5. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M on behalf of the collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 820-9.
6. Sycha T, Vass C, Findl O, Bauer P, Groke, et al. Intervenciones para el glaucoma de tensión normal: revisión Cochrane traducida. 2007 nro. 4. Oxford Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> [consulta: dic. 2008].
7. Krupin T. Special considerations in low-tension glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2007; 42: 414-7.
8. Drance SM. Some factors in the production of low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1972; 56: 229-42.
9. Mona P. Glaucoma primario de ángulo abierto. *Surv. Ophthalmol* 2006; 51: 179-212.
10. Tsai JC, Song JB, Wu L, Forbes M. Erythropoietin: a candidate neuroprotective agent in the treatment of glaucoma. *J Glaucoma* 2007; 16: 567-71.
11. Flammer J. GPAA con presión intraocular normal. En su: *Glaucoma*. Barcelona: MRA Ediciones, 2004, p. 50-2.
12. Leibovitch I, Kurtz S, Kesler A, et al. C-reactive protein levels in normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 2005; 14: 384-6.
13. Cursiefen C. Migraine and tension headache in high pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2000; 129: 102-4.
14. Goldwich A, Baulman DC, Ohmann A, Flugel-Koch C, et al. Myocilin is expressed in the glomerulus of the kidney and induced in mesangioproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2005; 67: 140-51.
15. Sergi M, Salerno DE, Rizzi M, et al. Prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Glaucoma*. 2007; 16: 42-6.
16. Kim DM, Seo JH, Kim SH, Hwang SS. Comparison of localized retinal nerve fiber layer defects between a low-teen intraocular pressure group and high-teen intraocular pressure group in normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma* 2007; 16: 293-6.
17. Choi HJ, Kim DM, Hwang SS. Relationship between central corneal thickness and localized retinal nerve fiber layer defect in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 2006; 15: 120-3.
18. Murata H, Tomidokoro A, Matsuo H, Tomita G. Frequency doubling technology perimetry in open-angle glaucoma eyes with hemifield visual field damage: comparison of high tension and normal-tension groups. *J Glaucoma* 2007; 16: 9-13.
19. Ikeda Y, Mori K, Ishibashi T, Naruse S, Nakajima N, Kinoshita S. Effects of switching from topical beta blockers to latanoprost on intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma. *J Ocular Pharmacol Ther* 2008; 24: 230-4.

20. Nakamoto K, Yasuda N. Effect of concomitant use of latanoprost and brinzolamide on 24-hour variation of IOP in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 2007; 16: 352-7.
21. Shoji T, Tanito M, Takahashi H, et al. Phacoviscocanalostomy versus cataract surgery only in patients with coexisting normal-tension glaucoma: midterm outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1139-40.
22. Tomita G, Niwa Y, Shinohara H, Hayashi N, Yamamoto T, Kitazawa Y. Changes in optic nerve head blood flow and retrobulbar hemodynamics following calcium-channel blocker treatment of normal-tension glaucoma. *Int Ophthalmology* 1999; 23: 3-10.
23. Goldwich A, Baulman DC, Ohlmann A, Flügel-Koch C, et al. Myocilin is expressed in the glomerulus of the kidney and induced in mesangioproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2005; 67: 140-51.
24. Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma. *Molecular Vision* 2008; 14: 224-33.
25. Mabuchi F, Tang S, Kashiwagi K, et al. The OPA1 gene polymorphism is associated with normal tension and high tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 125-30.
26. Buono LM, Foroozan R, Sergott R, et al. Is normal tension glaucoma actually an unrecognized hereditary optic neuropathy? New evidence from genetic analysis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 362-70.
27. Hauser MA, Sena Figueroa D, Flor J, et al. Distribution of optineurin sequence variations in an ethnically diverse population of low-tension glaucoma patients from United States. *J Glaucoma* 2006; 15: 358-63.
28. Kontouras J, Zavos C, Gavalas E, Boziki M, et al. Normal-tension glaucoma and Alzheimer's disease: Helicobacter pylori as a possible common underlying risk factor. *Med Hypotheses* 2007; 68: 228-9.
29. Kiuchi T, Motoyama Y, Oshika T. Relationship of progression of visual field damage to postural changes in intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 2006; 113: 2150-5.
30. Vorwerk C, Thelen U, Buchholz P, Kimmich F. Treatment of Glaucoma patients with insufficient intraocular pressure control. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 1295-301.
31. Ishibashi S, Hirose N, Tawara A, Kubota T. Effect of latanoprost and the diurnal variations in the intraocular and ocular perfusion pressure in normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 2006; 15: 354-7.
32. Fung AT, Reid SE, Jones MP, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing latanoprost with brimonidina in the treatment of open-angle glaucoma, ocular hypertension or normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91: 62-8.
33. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology* 2007; 114: 205-9.

Tratamiento combinado de bevacizumab intravítreo y fotocoagulación periférica en el tratamiento de la enfermedad de Eales: un año de seguimiento

MARIANA A. ISEQUILLA, CLAUDIO P. JUÁREZ, ANA L. GRAMAJO, OSVALDO H. CUELLO, JOSÉ D. LUNA

RESUMEN

OBJETIVO: Comunicar la eficacia de la terapia combinada de bevacizumab y fotocoagulación láser en un caso de enfermedad de Eales refractario a tratamiento con fotocoagulación láser como terapia única.

CASO CLÍNICO: Una paciente de 56 años con enfermedad de Eales se presentó con compromiso de segmento anterior (ojo derecho) y posterior (ambos ojos). Se inyectó bevacizumab (Avastin, 1.25mg/0.05 ml) intravítreo para el tratamiento de la neovascularización retinal y del iris y la fotocoagulación láser fue usada para control de la recurrencia de la hemorragia vítrea. Luego de un año de seguimiento se logró estabilización de la enfermedad y mejoría en la agudeza visual sin signos de recaída.

CONCLUSIONES: Este caso sugiere que bevacizumab intravítreo, en combinación con fotocoagulación láser de las áreas retinales isquémicas, puede ser una buena opción de tratamiento en pacientes con hemorragia vítrea recurrente debido a enfermedad de Eales.

PALABRAS CLAVES: bevacizumab, enfermedad de Eales, inyección intravítrea, neovascularización retinal, fotocoagulación retinal.

Combination of intravitreal bevacizumab and peripheral photocoagulation in the treatment of Eales disease: one year follow up.

ABSTRACT

PURPOSE: To report the efficacy of combination therapy (bevacizumab and photocoagulation) in a case of Eales disease refractory to laser treatment as a single treatment modality.

CASE REPORT: Slitlamp and fundus examination of a 56-year-old woman with history of Eales disease revealed anterior and posterior segment compromise (right eye and both eyes respectively). Bevacizumab (Avastin, 1.25 mg/0.05 ml) was injected intravitreally for the treatment of iris and retinal neovascularization, with a photocoagulation treatment being performed to control the recurrence of vitreous hemorrhage. After one year follows up, stabilization of the disease and improvement in visual acuity was achieved, without signs of recurrence being noted.

CONCLUSIONS: The results in the case herein presented suggests that combined therapy with intravitreal bevacizumab and photocoagulation of ischemic retinal areas, may be a good option in patients with recurrent vitreous hemorrhage due to Eales disease.

KEYWORDS: bevacizumab, Eales disease, intravitreal injection, retinal neovascularization, retinal photocoagulation.

La enfermedad de Eales (EE) es una enfermedad retinal vasoproliferativa caracterizada por el cierre progresivo de los capilares retinales periféricos, resultando en no-perfusión retinal, isquemia y neovascularización¹. La patogénesis de la EE es todavía desconocida. No obstante, es sabido que produce isquemia retinal extensa, resultando en la liberación de factores angiogénicos tales como el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF).

Bevacizumab (Avastin), un anticuerpo mo-

noclonal humanizado que se une a todas las isoformas de VEGF-A, es actualmente uno de los tratamientos más efectivos para las enfermedades neovasculares como la degeneración macular relacionada a la edad y la retinopatía diabética proliferativa.

El propósito de esta presentación es comunicar la estabilización y mejoría de un paciente con rubeosis iridis y neovascularización retinal debido a enfermedad de Eales, el cual fue tratado con una combinación de fotocoagulación retinal y bevacizumab (Avastin) intraocular.

Recibido:
13 nov. 2008
Aceptado:
25 nov 2008
Correspondencia:
Dr. José D. Luna
Departamento de
Oftalmología
Centro Privado de Ojos
Romagosa-Fundación VER,
Córdoba, Argentina
fundacionver@gmail.com.ar

Los autores no tienen
conflictos de intereses o
compromisos comerciales
asociados con este trabajo.

Caso clínico

Una mujer de 56 años, hispana, consultó a nuestro departamento de retina en agosto de 2006 por visión borrosa en su ojo derecho (OD). Entre sus antecedentes oculares previos, refirió haber tenido una hemorragia vítrea que mejoró espontáneamente en ambos ojos unos tres años atrás. La paciente se encontraba además bajo tratamiento con betabloqueantes y análogos de prostaglandina tópicos por glaucoma crónico de ángulo abierto bilateral, enfermedad diagnosticada 8 años antes.

Su agudeza visual mejor corregida (BCVA) era de 20/60 en OD y 20/30 en ojo izquierdo (OI). La biomicroscopía reveló la presencia de delgados neovasos capilares dilatados en el margen pupilar (rubeosis iridis) en su OD. La presión intraocular (PIO) se encontraba dentro de los límites normales en ambos ojos (16 mmHg). El examen del fondo de ojos en máxima midriasis mostró envainamiento vascular periférico en la zona vascular temporal en ambos ojos (AO). Se evidenciaron además finas líneas blancas sólidas

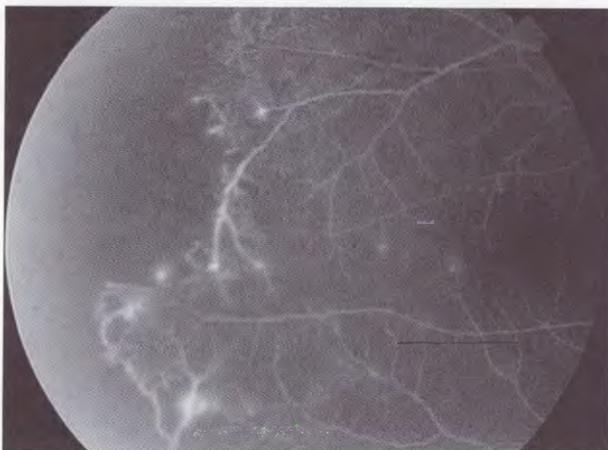


Figura 1. La retinofluoresceinografía del ojo derecho reveló periflebitis activa, áreas periféricas de no-perfusión retinal y puntos anormales de pérdida de contraste.



Figura 2. Angiograma con fluoresceína de un área del fondo de ojos de ojo izquierdo mostrando tinción de los vasos sanguíneos y áreas estables de neovascularización.

que representaban grandes vasos obliterados, como también hemorragia vítrea en su ojo derecho (figs. 1 y 2). En áreas de retina avascular a nivel temporal, en ambos ojos, se observó neovascularización retinal y cicatrices retinales de tratamiento previo con fotocoagulación láser.

Se realizaron estudios de laboratorio que incluyeron: tests de rutina (hemograma completo, eritrosedimentación, glucemia, electroforesis de proteínas, proteína C reactiva, orina completa); laboratorio específico para enfermedades infecciosas (VDRL, FTA-ABS, PPD y anticuerpos contra Brucella) y pruebas relacionadas a desórdenes autoinmunes sistémicos (anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA de doble cadena, ANCA y C4 y C3). Se solicitó además radiografía de tórax. Los resultados de todos los estudios estuvieron dentro de los parámetros normales. A la paciente se le diagnosticó enfermedad de Eales, ya que no se encontró una causa definida de su enfermedad vascular retinal.

Debido a que la paciente prefirió no realizarse un nuevo tratamiento con láser en su OD, se le sugirió aplicación intraocular de bevacizumab (1,25mg/0,05 ml). Este tratamiento fue llevado a cabo y a la semana siguiente se evidenció mejoría en la neovascularización retinal y del iris. Conjuntamente su visión mejoró a 20/25. Sin embargo, en marzo de 2007 se presentó con hemorragia vítrea en su ojo contralateral. La visión había disminuido a 20/70, por lo que se le realizó bevacizumab intravítreo en su OI. Inicialmente se detectó una mejoría subsecuente en su agudeza visual, pero dos meses después se constató recurrencia de su hemovítreo en dicho ojo por lo que recibió una segunda aplicación de bevacizumab. Esta vez, siete días después de la aplicación de bevacizumab, se le realizó fotocoagulación láser en las áreas isquémicas de su OI.

Luego de un año de seguimiento, su BCVA fue de 20/30, OD y 20/70, OI con regresión de la rubeosis iridis. Las lecturas de su PIO fueron 18 y 17 mmHg (OD y OI respectivamente). Se evidenció esclerosis nuclear moderada en AO. El fondo de ojos con dilatación pupilar no reveló neovascularización retinal ni hemorragia vítrea.

Discusión

La patogénesis de la EE involucra una extensa isquemia retinal que resulta en la liberación de factores angiogénicos tales como, IL-6, IL-8, MCP-1 y VEGF, los cuales fueron previamente informados en el vítreo de pacientes con EE por Murugeswari y colaboradores².

La neovascularización del disco (NVD) o retinal (NVE) se observa en más del 80% de los pacientes con EE, siendo la neovascularización de la retina la fuente de las hemorragias vítreas de dichos ojos. También puede desarrollarse rubeosis iridis, lo que podría conducir a un glaucoma neovascular.

Las opciones de tratamiento actuales para la EE incluyen esteroides intraoculares³, fotocoagulación retinal en áreas de retina no profundidas y la vitrectomía temprana para los casos de hemorragia vítrea recurrente⁴⁻⁵. No obstante, dos artículos recientes han sugerido bevacizumab intraocular como una nueva forma de tratamiento en la EE neovascular⁶⁻⁷.

En nuestro paciente, la terapia anti-VEGF intravítrea no fue suficiente por sí misma para controlar a la enfermedad. Sólo la terapia combinada de tratamiento con láser y bevacizumab intravítrea fue efectiva en mejorar y estabilizar su visión.

Conclusión

En conclusión, nuestro caso clínico sugiere que ambas modalidades, la terapia con láser y la terapia anti-VEGF intraocular, pueden ser necesarias para el control de la neovascularización, llevando a una mejoría de la agudeza visual en pacientes con EE complicada. Un seguimiento de cerca de estos pacientes para la detección temprana de

la neovascularización recurrente con el subsecuente tratamiento precoz, puede mejorar los resultados visuales en estos casos.

Referencias

1. Das T, Biswas J, Kumar A, et al. Eales' disease. *Indian J Ophthalmol* 1994; 42: 3-18.
2. Murugeswari P, Shukla D, Rajendran A, Kim R, Namperumalsamy P, Muthukkaruppan V. Proinflammatory cytokines and angiogenic and anti-angiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and Eales' disease. *Retina* 2008; 28: 817-24.
3. Ishaq M, Feroze AH, Shahid M, et al. Intravitreal steroids may facilitate treatment of Eales' disease (idiopathic retinal vasculitis): an interventional case series. *Eye* 2007; 21: 1403-5.
4. El-Asrar AM, Al-Kharashi SA. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of retinal vasculitis associated with tuberculo-protein hypersensitivity (Eales' disease). *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1248-51.
5. Dehghan MH, Ahmadieh H, Soheilian M, Azarmina M, Mashayekhi A, Naghibozakerin J. Therapeutic effects of laser photocoagulation and/or vitrectomy in Eales' disease. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 379-83.
6. Kumar A, Sinha S. Rapid regression of disc and retinal neovascularization in a case of Eales disease after intravitreal bevacizumab. *Can J Ophthalmol* 2007; 42: 335-6.
7. Küçükerdönmez C, Akova YA, Yilmaz G. Intravitreal injection of bevacizumab in Eales disease. *Ocular Immunol Inflamm* 2008; 16: 63-5.

Coriorretinopatía esclopetaria: comunicación de un caso y revisión de la literatura

MARÍA ANGÉLICA MONDINO, FERNANDO REMIS, MAURICIO MAGURNO

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar un caso de coriorretinopatía esclopetaria unilateral y revisión bibliográfica de la conducta terapéutica.

CASO CLÍNICO: Varón de 10 años que consultó por disminución súbita de agudeza visual y dolor en ojo derecho de 4 horas de evolución y antecedente de disparo de arma de aire comprimido en la cara. Se detectó cuerpo extraño metálico en órbita derecha en la radiografía, confirmándose la localización en el cono muscular de la órbita con tomografía axial computada. El examen de fondo de ojo derecho mostró ruptura coriorretinal con las características de retinopatía esclopetaria. Se indicaron corticoides orales. Fue evaluado por un equipo multidisciplinario que sugirió observación. Luego de 40 días de evolución la agudeza visual era de 0,8.

CONCLUSIONES: El diagnóstico y tratamiento de la coriorretinomatía esclopetaria debe ser multidisciplinario a fin de adoptar la mejor decisión terapéutica. El seguimiento, la conducta expectante y la administración de corticoides orales permite arribar a buenos resultados visuales.

PALABRAS CLAVE: coriorretinopatía esclopetaria, ruptura coriorretinal, trauma, balín.

Chorioretinitis sclopetaria: a case report and review of the literature

ABSTRACT

PURPOSE: To report a case of traumatic chorioretinal rupture (chorioretinitis sclopetaria) and review the management of this disease.

CASE REPORT: A 10-year-old boy consulted because sudden loss of vision and pain in his right eye after been shooting in his face with an air-gun. X-ray and CT-scan showed a metallic pellet in the right orbit that was located within the muscle cone. Fundus examination of the right eye revealed the features of traumatic chorioretinal rupture. The patient underwent therapy with oral corticosteroids. Observation was indicated, and examination 40 days after the event visual acuity was 0.8.

CONCLUSIONS: Traumatic chorioretinal rupture (chorioretinitis sclopetaria) is rare. A team of specialists should establish the best management in each case. Oral corticosteroids and observation resulted in good vision in the case herein presented.

KEY WORDS: traumatic chorioretinal rupture, retinitis sclopetaria, trauma, BB-pellet, management

Las lesiones por proyectiles de aire comprimido y armas de fuego pueden comprometer cualquier estructura del aparato visual como por ejemplo el nervio óptico, las diferentes capas del ojo, con o sin perforación, los músculos extraoculares o los huesos de la órbita¹. Pueden desencadenar uveítis, infecciones y deformidades cosméticas¹.

La coriorretinopatía esclopetaria fue descrita inicialmente por Goldhiez en Alemania en 1901, quien utilizó la palabra "sclo" que significa rasgar. También es denominada como ruptura coriorretinal traumática. Se produce por una ruptura simultánea y completa de la capa coroidea, membrana de Bruch y retina, dejando visible la esclera íntegra (no perforada). La lesión se origina por un mecanismo no

penetrante del globo ocular mediante disrupción y retracción tisular generado por la onda expansiva del proyectil al ingresar en la órbita. El objetivo de este trabajo es presentar un caso de un niño con coriorretinopatía esclopetaria y evaluar las posibles conductas terapéuticas.

Caso clínico

Paciente masculino de 10 años de edad que consultó por disminución brusca de la visión y dolor en ojo derecho. Refirió que horas antes le habían disparado a la cara con un rifle de aire comprimido. Al examen presentaba una agudeza visual de cuenta dedos y edema bupalpebral en ojo derecho con lesión en piel de párpado inferior en su tercio externo y movimientos oculares conservados. La pupila era no-reactiva y defecto pupilar aferente relativo. La cámara

Recibido:
3 noviembre de 2008
Aceptado:
18 noviembre de 2008
María Angélica Mondino
Instituto de Ojos
Santa Lucía
Paraná,
Entre Ríos.
angemondino@yahoo.com.ar

anterior estaba formada con tyndall ++ sin signos de perforación ocular. El ojo izquierdo era normal.

Con oftalmoscopia binocular indirecta se observó hemorragia vítrea prerretinal en sector inferior y signos de retinopatía escleropetaria adyacentes (fig. 1).

Se realizó urgente radiografía de órbita frente y perfil donde se observó cuerpo extraño radiopaco compatible con proyectil metálico (figs. 2 y 3). Se realizó TAC localizadora que fue informada como cuerpo extraño metálico

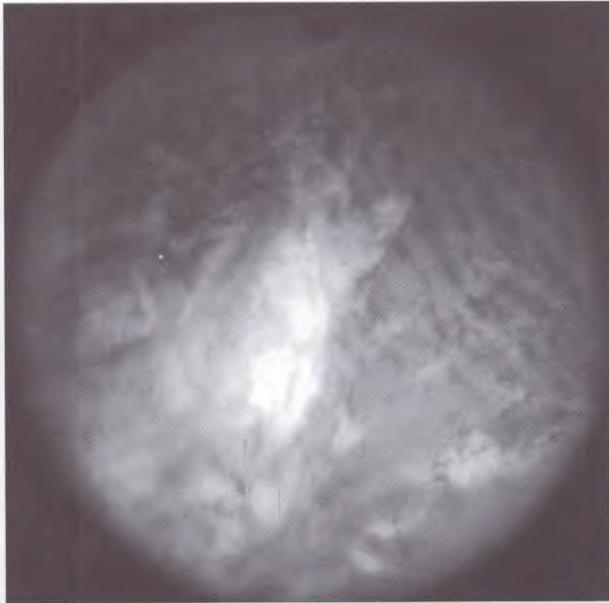


Fig. 1

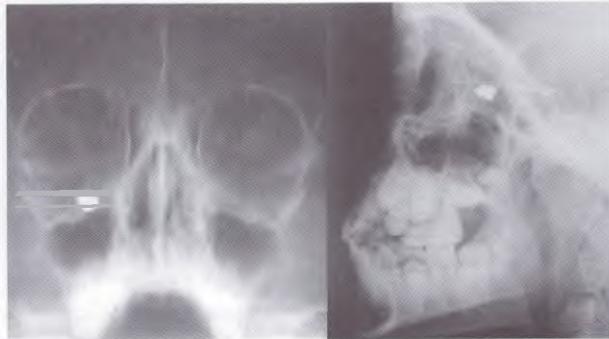


Fig. 2

Fig. 3



Fig. 4

alojado en órbita, sector posterior en contacto con cono muscular y próximo a nervio óptico (fig. 3). Inicialmente se indicó ibuprofeno, dexametasona intramuscular, prednisolona acetato tópico cada 3 horas, antibiótico oral y ciclopléxico.

La interconsulta de urgencia con especialistas en retina, neurooftalmología y oftalmopediatría dio como resultado un pronóstico reservado sugiriendo tener una conducta expectante.

Se comenzó con corticoides vía oral a dosis antiinflamatorias y se controló evolución con asiduidad. Cuarenta días después de la consulta inicial, la agudeza había mejorado a 0,8 sin corrección.

Discusión

Las lesiones producidas por el impacto del proyectil de un arma de aire comprimido pueden variar entre leves y muy graves que requieran la enucleación del ojo^{1,2}. Tal como en este caso, la mayor frecuencia de este tipo de trauma ocurre en varones. En un estudio de 105 pacientes, 95 (90%) eran hombres y el 74% de ellos, menores de 18 años³.

Los hallazgos oculares más frecuentes en un paciente en etapa aguda son: hipema (78%), hemorragia vítrea, anomalías pupilares y uveítis (94%)^{1,4,5}. No siempre es necesaria la cirugía. Aproximadamente el 39% de los casos requirió de cirugía para tratar: la perforación ocular, la catarata traumática, el desprendimiento de retina y el lavado de hipema asociado a hipertensión ocular secundaria⁵.

Los traumatismos cerrados son más frecuentes (41,3%) y tienen mejores resultados visuales finales (66,7%) que los abiertos, con agudeza visual final mayor de 0.1⁴.

Pérez *et al.* mostraron que el sangrado vítreo parcial representó el 72,6%, resultando mucho más frecuente que el total⁴. No obstante, la vitrectomía no ha demostrado mejorar los resultados⁶⁻⁷.

En el año 2005, Mohammadpour y Soheilian describieron el primer caso de coriorretinitis escleropetaria y sección del nervio óptico concomitante². En nuestro caso, al no haber seccionado al nervio óptico, la disminución visual se debía al trauma ocular y al edema del nervio óptico, que resuelve con la administración de corticoides vía oral. En coincidencia con los especialistas de órbita y neurooftalmología se decidió no extraer el proyectil por su localización orbitaria de muy difícil acceso y su característica inorgánica.

En este tipo de traumatismos no hay tratamientos descritos que mejoren el resultado visual final. Cada caso debe ser considerado individualmente. El pronóstico depende de los hallazgos iniciales. Las series de casos publicadas describen en su mayoría mal pronóstico, con pérdida del globo por infecciones o daños irreparables o pérdida visual

por desprendimiento de retina o glaucoma secundario. El examen multidisciplinario inmediato aporta datos de cada subespecialidad que pueden ser relevantes para la posterior conducta, la colocación inmediata de corticoides y el control estricto para evaluar prontamente signos de desprendimiento de retina, es esencial para evitar el desenlace indeseado.

Referencias

1. Sharif KW, McGhee CN, Tomlinson RC. Ocular trauma caused by air-gun pellets: a ten year survey. *Eye* 1990; 4: 855-60.
2. Mohammadpour M, Soheilian M. Concomitant optic nerve transection and chorioretinitis scleroperetaria. *BMC Ophthalmol* 2005; 5: 29. Disponible en línea: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1334215> [consulta: nov. 2008].
3. Shuttleworth GN, Galloway P, Sparrow JM, Lane C. Ocular air gun injuries: a one-year surveillance study in the UK and Eire (BOSU): 2001-2002. *Eye* 2008 Sep 19.
4. Miguel Pérez I. Estudio sobre traumatismos oculares. *Rev Cubana Oftalmol* 2004; 17. Smith D, Wrenn K, Stack LB. The epidemiology and diagnosis of penetrating eye injuries. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 209-13.
6. de Juan E Jr, Sternberg P Jr, Michels RG, Auer C. Evaluation of vitrectomy in penetrating ocular trauma: a case-control study. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1160-3.
7. Heimann K, Paulmann H, Tavakolian U. The intraocular foreign body: principles and problems in the management of complicated cases by pars plana vitrectomy. *Int Ophthalmol* 1983; 6: 235-42.

V Congreso de la Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología

La Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología (AIVO), internacional chapter of ARVO, realizó su V Congreso Nacional el 25 de octubre de 2008 en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba. El comité local estuvo integrado por los Dres. Mario Guido, José Luna Pinto, María Cecilia Sánchez, Agata Carpentieri y María Ana Contín de la ciudad de Córdoba. Este evento contó con los auspicios de The Association for Research in Vision and Ophthalmology, la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica y la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba. El programa estuvo constituido por los siguientes seis módulos: retina experimental I-II, modelos experimentales I-II e investigación clínica y experimental aplicada I-II. Se presentaron en total 38 trabajos originales de investigación. Se dictaron cuatro conferencias magistrales: "Anti-PIGF as a possible alternative or supplement to anti-VEGF therapy for ocular disease", a cargo del Dr. Stanley A. Vinore, Wilmer Eye Institute, John Hopkins University, Baltimore, USA; "La epidemiología oftálmica para determinar políticas de salud pública", por el Dr. Van C. Lansingh, coordinador Regional de VISION 2020; "Protección ante la luz visible en procesos neurodegenerativos retinianos", por la Dra. Celia Sánchez-Ramos, de la Escuela de Optica, Universidad Complutense de Madrid, España; y "Estudio de mecanismos etiopatogénicos en un modelo de glaucoma experimental", a cargo de la Dra. Ruth Rosenstein, Laboratorio de Neuroquímica Retiniana y Oftalmología Experimental, Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

A continuación se transcriben unos resúmenes seleccionados por un comité *ad-hoc* de AIVO.

MÓDULO RETINA EXPERIMENTAL

Regulación fótica del sistema circadiano: mecanismo de fototransducción de CGR.

M. A. Contín¹, G. Salvador², M. Ilincheta², N. M. Giusto² y M. E. Guido¹.

¹CIQUIBIC (CONICET), Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba;

²INIBIBB, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca. mcontin@mail.fcq.unc.edu.ar

Introducción. El sistema circadiano de los vertebrados está compuesto por osciladores (relojes) que regulan la fisiología y el comportamiento de los organismos. El núcleo supraquiasmático hipotalámico (NSQ) es el reloj central que regula las funciones fisiológicas de los osciladores periféricos presentes en diversos tejidos y además los sincroniza con las condiciones ambientales externas. La retina es un componente clave en el sistema circadiano ya que es el órgano encargado de recibir las condiciones ambientales de iluminación y transmitir al NSQ a través del tracto retino-hipotalámico. En

los últimos años se ha demostrado que no sólo conos y bastones tienen la capacidad de ser fotosensibles sino que un pequeño número de células ganglionares retinales (CGR) que proyectan al NSQ pueden percibir luz generando así respuestas en el sistema circadiano.

Objetivo. Estudiar en detalle el mecanismo molecular de fototransducción de las CGR. La naturaleza bioquímica de la fototransducción de las CGR involucra una cascada de fosfoinosítidos similar a la conocida para los fotorreceptores de invertebrados (células rhabdoméricas). Actualmente se conoce que la luz activa proteínas G de la familia Gq/11, las cuales activan la enzima fosfolipasa C (PLC) incrementando luego los niveles de Ca²⁺ intracelulares con la consecuente depolarización de la célula. Sin embargo, aun no se conocen en detalles todos los eventos moleculares del mecanismo de fototransducción de las CGR. Objetivos específicos: verificar la actividad de las enzimas involucradas en la síntesis de fosfoinosítidos activados por PLC.

Métodos. Se midió la formación de inositol 3,4,5 trifosfato (IP3) y otros inosítoles por columnas de cro-

matografía Dowex en cultivos primarios de CGR de pollo expuestos a luz blanca fría por diferentes tiempos. Este ensayo permitió evaluar la actividad de la fosfolipasa C específica para PIP2. Luego se midieron las actividades de enzimas involucradas en la fosforilación de fosfatidilinositolfosfato (PIP), fosfatidilinositol bifosfato (PIP2) y diacilglicerol (DAG), denominadas PI quinasa (PIK), PI fosfato quinasa (PIPK) y DAG quinasa (DAGK).

Resultados. Los resultados muestran un incremento de IP3 de 1.3 veces en función del estímulo lumínico y una estimulación de entre dos y tres veces en las actividades de las PIK, PIPK y de la DAGK a partir de los cinco segundos de estimulación lumínica.

Conclusiones. Nuestros resultados indican que en la fototransducción de las CGR de pollo esta involucrada una cascada de fosfoinosítidos con una regulación de activación de las enzimas de la síntesis de los mismos durante los primeros segundos de estimulación.

Distribución de los receptores cb2 en la retina de rata y sus modificaciones luego de iluminación continua.

E. M. López¹, A. P. Tagliaferro¹, E. S. Onaivi² y J. J. López-Costa¹.

¹Instituto de Biología Celular y Neurociencia "Prof. E. De Robertis" (CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

²William Patterson University, Wayne, New Jersey 07470, Estados Unidos.

Introducción. Los cannabinoides actúan sobre dos tipos de receptores acoplados a proteínas G denominados CB1 y CB2. En la retina, los receptores CB1 se han reportado en células bipolares, amácrinas gabaérgicas, horizontales y en la capa plexiforme interna. Empleando RT-PCR, el ARNm de CB2 fue descrito en los fotorreceptores (FR), capa nuclear interna y capa de ganglionares.

Objetivo. Localizar el receptor CB2 en la retina de rata usando inmunocitoquímica y estudiar los cambios del mismo luego de iluminación continua (IC).

Métodos. Se emplearon ratas Sprague Dawley controles (n=2) y otras sometidas a IC (12000 lux) durante 1, 2, 5 y 7 días (n=8). Los ojos de las ratas controles (CTL) e iluminadas fueron fijados por inmersión en paraformaldehído al 4%. Las secciones de los ojos fueron procesadas mediante la técnica inmunocitoquímica de PAP empleando un anticuerpo policlonal de conejo anti-CB2.

Resultados. En animales CTL se observó inmunoreactividad para CB2 (IR-CB2) en el epitelio pigmentario (EP), en los segmentos internos de FR, en células horizontales, en amácrinas, en la plexiforme interna y en células de la capa ganglionar. La IR-CB2 persiste en el EP luego de 1 día de IC pero no se observa en estadios posteriores. La IR-CB2 desaparece en FR y en

horizontales pero persiste en amácrinas y células de la ganglionar en todos los estadios de IC.

Conclusiones. Los resultados en animales CTL coinciden con la descripción previa realizada con RT-PCR, sin embargo, agrega la observación de CB2 en el EP, el cual tiene gran importancia en la fisiología y el mantenimiento de los FR. Postulamos que es posible que el receptor juegue un papel en la protección al daño pero la iluminación excesiva destruye el epitelio provocando la degeneración de los FR. En la retina interna, CB2 podría modular la neurotransmisión, pero se necesitan más estudios para aclarar el papel fisiológico y patológico de este receptor en el órgano (Subsidiado por CONICET PIP 5785).

Las células de Müller y el ácido docosahexaenoico promueven el mantenimiento de neuroblastos y su diferenciación en fotorreceptores de retina.

M. V. Simón, N. P. Rotstein y L. E. Politi
Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB-CONICET), Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca.

Introducción. Las enfermedades neurodegenerativas de la retina se caracterizan por la muerte generalizada de fotorreceptores (FRs). Recientemente se ha propuesto que las células gliales de Müller jugarían un rol importante en la regeneración de la retina. Sin embargo, se desconocen los factores que promueven su proliferación y diferenciación en FRs.

Objetivo. Identificar factores celulares y moleculares que promueven la generación y el mantenimiento de neuroblastos (NB) y la expresión de marcadores de FRs.

Métodos. Cultivos secundarios obtenidos de cultivos gliales o neuronales puros o de cocultivos neurogliales de retina de rata se incubaron en medios suplementados o no con suero o ácido docosahexaenoico (DHA), ácido graso poliinsaturado que promueve la supervivencia de FRs. Una vez fijados, se determinó la presencia de marcadores de células progenitoras (nestina e incorporación de BrdU) y la expresión de marcadores de FRs (opsina y Crx).

Resultados. En subcultivos provenientes de cultivos gliales puros no se observaron NB ni marcadores de FRs, mientras que los cultivos neuronales puros no sobrevivieron al repique. Sin embargo, en los pasajes de cocultivos neurogliales se observó que un 30% de las células fue Crx positivas, aumentando a más del 60% con el agregado de DHA. Alrededor del 1% fue NB que incorporaron BrdU; expresaron nestina; o co-expresaron BrdU y Crx, indicando que se generaron por mitosis en los subcultivos para luego diferenciarse como FRs. El agregado de DHA redujo un 50% la muerte celular en los pasajes, aumentó 30% el número de células BrdU positivas que co-expresaron Crx y promovió el desarrollo de axones.

Conclusiones. Estos resultados sugieren que la interacción neuro-glial es clave en el mantenimiento y/o generación de NB en los cultivos secundarios, y que el DHA permitiría su supervivencia y posterior diferenciación en FRs. Subsidiado por SECYT (UNS), CONICET, FONCYT.

Melatonina previene la muerte celular desencadenada por glutamato y bso en células ganglionares de retina.

A. R. Carpentieri^{1,2}, G. E. Díaz de Barboza¹, M. E. Peralta López¹ y N. G. Tolosa de Talamoni¹.

¹Laboratorio "Dr. F. Cañas", Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

²Cátedra de Química y Física Biológicas "A", Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba.
E-mail: acarpentieri@biomed.uncor.edu

Introducción. el glaucoma está asociado con la apoptosis de células ganglionares de retina (CGR). La elevada presión intraocular y las especies oxígeno reactivas (ROS) desempeñan un importante rol en la patogénesis de glaucoma. Sin embargo, se desconocen los mecanismos celulares que llevan a la apoptosis de CGR. Melatonina (MEL), una indolamina conocida por sus propiedades circadianas y antioxidantes, es sintetizada por las células fotorreceptoras y CGR, pero su rol en la retina es poco claro.

Objetivo. Estudiar y caracterizar los mecanismos apoptóticos provocados por el incremento de ROS en las CGR *in vitro* y dilucidar el papel de la melatonina en estos procesos.

Métodos. se utilizó cultivo primario de CGR de embriones de pollo, las cuales se purificaron por el método de *immunopanning*. Se provocó citotoxicidad por administración de glutamato (GLUT, 20mM) y estrés oxidativo mediante la administración de L-butionina-S,R-sulfoximina (BSO, 0,5mM). Se emplearon los siguientes grupos experimentales: 1) células controles 2) tratadas con BSO+GLUT y 3) tratadas con BSO+GLUT+MEL con sus respectivos controles durante 24, 48 o 72 horas. Se estudió la sobrevivencia de las células mediante la técnica de violeta de cristal y se evaluó la muerte por apoptosis empleando la técnica de TUNEL. El contenido de glutatión total (GSH) se determinó por método enzimático.

Resultados. Se encontró que las células tratadas con BSO+GLUT presentaban una significativa disminución de su sobrevivencia con respecto de los grupos controles tanto a las 48 como a las 72 horas postratamiento. Este efecto fue prevenido con la administración de MEL (0,5 mM). El número de células TUNEL positivas incrementó en los cultivos tratados con BSO+GLUT con respecto del cultivo control y a las tratadas con MEL. Sin embargo, cuando se midió el contenido de gluta-

ción, MEL no previno la disminución provocada por BSO o BSO+GLUT 24 horas postratamientos.

Conclusiones. Estos resultados nos indican que MEL utilizaría un mecanismo antiapoptótico diferente al restablecimiento de los niveles de GSH. Es posible que MEL desempeñe un importante rol protector disminuyendo los procesos apoptóticos y de esta forma constituya un potencial agente farmacológico en la prevención del daño celular retinal.

Subsidiado por CONICET (N.T.deT.), ISN-CAEN (A.C.) y SeCyT-UNC (G.D.deB. y A.C.).

MÓDULO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y EXPERIMENTAL APLICADA

Prevalencia y causas de ceguera y baja visión en una población urbana de Paraguay.

D. R. Jure Vallejos, F. Y. Peña, M. Samudio, J. Ocampos. Fundación Visión, Asunción, Paraguay

Introducción. Acorde con la OMS, en el 2002 existían 124 millones de personas con baja visión y 37 millones con ceguera. Es necesaria la información precisa de salud ocular conociendo las causas de enfermedades y factores de riesgo podremos determinar programas de detección y tratamiento, servicios de rehabilitación y la distribución de recursos humanos y económicos.

Objetivo. Determinar la prevalencia y las causas principales de ceguera y baja visión en una población urbana de Paraguay.

Métodos: Estudio transversal poblacional en mayores de 40 años, elegidos de manera aleatoria por conglomerados. Previa firma de consentimiento informado fueron invitados para una entrevista y examen oftalmológico completo incluyendo toma de agudeza visual con cartilla de Snellen, refracción, biomicroscopía y examen de fondo de ojo. Se utilizaron definiciones de la OMS para ceguera y baja visión.

Resultados. Se examinaron 402 participantes, corresponde a un 92.2% de la muestra calculada. La prevalencia de ceguera y baja visión ajustadas a la edad y el sexo fue de 1.2 (IC 95%=0.1 – 2.3), y 11.1 (IC 95%= 8.0 – 14.2) respectivamente. La prevalencia conjunta de ceguera y baja visión ajustada a edad y sexo fue de 12.3 (IC 95%= 9.0 – 15.6). La prevalencia de ceguera y baja visión conjuntas aumentó de manera progresiva con la edad desde 5.4% en el grupo de 40 a 45 años, hasta 21.4% para el grupo de 80 y más años. La catarata fue la causa más frecuente de ceguera con 80% y la principal causa de baja visión fueron los errores refractivos con 56.9% seguidos de catarata con 35.3%.

Conclusiones. Comparado con otro estudio nacional, la prevalencia de ceguera en nuestro estudio es menor, pero la de baja visión es prácticamente la misma. Según la clasificación de la OMS, estudios como BES, LALES, SEE y otros presentan prevalen-

cias inferiores a 2% para ceguera y comparando baja visión presentamos una mayor prevalencia (12,7%).

Bevacizumab vs. triamcinolona intraocular en el edema macular diabético difuso. Estudio prospectivo randomizado: un año de seguimiento.

M. A. Isequilla, A. L. Gramajo, M. B. Yadarola, C. P. Juárez, J. D. Luna.

Departamento de Oftalmología, Fundación VER, Córdoba, Argentina.

Email: marusequilla@yahoo.com.ar;
moonpintojd@hotmail.com

Introducción. Tanto el acetato de triamcinolona como bevacizumab son usados para el tratamiento del edema macular diabético, sin embargo hay una falta relativa de estudios que comparen la seguridad o la eficacia entre estas dos drogas.

Objetivo. Evaluar y comparar de forma prospectiva, la seguridad y eficacia de bevacizumab (Avastin; Genentech, Inc.) y del acetato de triamcinolona (Kenacort A) en el edema macular diabético difuso.

Métodos. Reclutamos pacientes mayores de 21 años con edema macular diabético difuso bilateral, con agudeza visual de 20/40 o menos, sin tratamientos quirúrgicos o láser en los seis meses previos al estudio. Se excluyeron los pacientes con glaucoma. El seguimiento se realizó con examen oftalmológico completo en cada consulta, retinofluoresceinografía (RFG) y tomografía de coherencia óptica (OCT) al inicio, a la 4ª y 6ª semana y a los 6 y 12 meses. Todos los pacientes fueron tratados con 2.5 mg de bevacizumab (0.1ml) en el ojo derecho y 0.4 mg de triamcinolona (0.1ml) en el ojo izquierdo.

Resultados. La inyección intravítrea de bevacizumab y triamcinolona mejoró la agudeza visual en los 12 meses de seguimiento en el edema macular diabético difuso. El efecto del Kenacort sobre la disminución del espesor retinal fue significativamente superior al Avastin, siendo éste mayor en las primeras semanas del tratamiento.

Conclusiones. La inyección intravítrea de bevacizumab o triamcinolona en el tratamiento del edema macular diabético es segura, mejora la agudeza visual y disminuye el espesor retinal. Este tratamiento es transitorio por lo que los re-tratamientos son necesarios.

Estudio pre-clínico: implante de láminas epiteliales corneales autólogas cultivadas sobre plasma pobre en plaquetas en conejos con déficit de stem cells limbares.

F. Luengo Gimeno¹, M. V. Lavigne¹, A. S. Gatto¹, J. Ferro¹, J. O. Croxatto², L. Correa¹, J. E. Gallo¹.

¹Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Pilar (prov. de Buenos Aires)

²Fundación Oftalmológica Argentina Jorge Malbran, Buenos Aires.

Introducción. El trasplante autólogo de membranas con células troncales de epitelio corneal puede ser una elección terapéutica en algunas patologías de la superficie corneal. Este procedimiento aún no ha sido realizado en pacientes en Argentina. Hemos comenzado un estudio experimental en conejos y así poder analizar el comienzo de un estudio clínico. **Objetivo.** Evaluar la eficacia del implante de láminas epiteliales corneales autólogas cultivadas sobre plasma pobre en plaquetas (PPP) en el tratamiento del déficit de *stem cells* (DSCL) limbares en conejos.

Métodos. El DSCL se realizó en 24 conejos mediante lesión alcalina con NaOH 1M. Se aislaron células epiteliales a partir de una biopsia limbar autóloga y se cultivaron sobre fibroblastos adheridos a PPP coagulado para obtener una lámina estratificada. Luego de una queratectomía laminar profunda, las láminas fueron suturadas en 16 animales sobre el estroma receptor. El grupo control (n=8) recibió sólo una membrana de PPP coagulado. Colirios de ciprofloxacina y dexametasona fueron utilizados por 15 días. La evolución clínica fue documentada de acuerdo con el score de DSCL de Bagley. Se procesaron las córneas a 3 y 6 meses para estudios inmunohistopatológicos (Anti K3/12 y K4).

Resultados. El grupo tratado mostró una evolución clínica notoria y en su mayoría no se presentaron signos de DSCL al momento de sacrificio. Las córneas implantadas mostraron un epitelio estratificado continuo de grosor completo con células de citoplasma claro sobre la membrana basal. No hubo signos clínicos y/o histológicos de reacción inmunológica y la expresión de queratinas 4 y 3/12 fue similar a la hallada en córneas normales. El grupo control mostró signos de DSCL, proliferación fibrovascular, un epitelio regenerativo con células mucoscretantes y una fuerte expresión de queratina 4.

Conclusiones. Los implantes autólogos de láminas de epitelio limbar cultivadas sobre PPP posibilitaron la reepitelización corneal y el tratamiento del DSCL durante 6 meses en conejos con lesiones cáusticas. Esta técnica podría ser utilizada en un estudio piloto en pacientes argentinos.

Comparación de escalas de difusión intraocular.

Pablo Barrionuevo¹, Harold Zuluaga², Luis Issolio¹, Jaime Pujol², Elisa Colombo¹

¹Departamento de Luminotecnica Luz y Visión, Facultad de Ciencias Exactas y Tecnología, Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina.

²Centro de Desarrollo de Instrumentos, Sensores y Sistemas, Universidad Politécnica de Cataluña, Terrassa, España.

pbarrionuevo@herrera.unt.edu.ar

Introducción. La reducción de la visibilidad en condiciones deslumbrantes es producida por la difusión intraocular de la luz. Esta puede ser importante en casos de cataratas, donde la evaluación clínica es dependiente del criterio del oftalmólogo. En el ámbito de la investigación existen tres alternativas: C-Quant, OQAS y comparación de claridad (CC). **Objetivo.** Determinar escalas de difusión intraocular en CC y OQAS comparando con los valores del C-Quant.

Métodos. CC provee una medida psicofísica a partir de un test y una referencia presentada con o sin deslumbramiento, de donde se obtienen las luminancias de igualación L_m y L_r respectivamente, determinándose el índice de deslumbramiento $ID=(L_r/L_m-1)$. Por su parte, el OQAS basa su medida de la calidad óptica del ojo en la técnica del doble paso, de donde se discrimina la componente de difusión a través del índice de difusión ocular OSI. Con ambos equipos se midió a 16 sujetos normales (23 a 55 años). En otro experimento, con el C-Quant se midió a 10 personas normales (22 a 35 años) con tres niveles de difusión externa: normal (sin difusor), baja (difusor BPM1) y alta (difusor C3020). Usando estos mismos filtros difusores se midió ID a un grupo de 5 personas normales (25 a 39 años) a fin de poder trasladar la escala.

Resultados y conclusiones. Los valores obtenidos con el C-Quant son 0,7 para normales, 1,3 para baja difusión y 2 para alta difusión, que se corresponden con valores ID de 0,4; 0,8 y 2, determinados con el sistema CC. De la relación obtenida entre ID y OSI en el mismo grupo se encuentra que valores menores a 0,6 y 2 respectivamente, pueden ser considerados normales en estos sistemas, mientras que valores mayores indicarían algún grado de difusión.

MODULO DE MODELOS EXPERIMENTALES

Efecto de los receptores canabinoides sobre la proliferación celular y activación de vías de estrés en células del epitelio corneal.

María Iribarne¹, M. A. Cubilla MA¹, A. V. Torbidoni¹, A. Berra^{1,2}, A. M. Suburo¹.

¹Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Pilar (prov. de Buenos Aires)

²Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Introducción. Una superficie ocular sana refleja el control de la proliferación y de los fenómenos inflamatorios. Los endocannabinoides participan en funciones defensivas, anti-inflamatorias e inmunomoduladoras. Previamente identificamos receptores CB1 y CB2 en el epitelio conjuntival.

Objetivo: Evaluar el efecto de agonistas y antagonistas canabinoides sobre el crecimiento y la activación de vías de señalización inducida por Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) en células conjuntivales.

Métodos. Se utilizaron cultivos de células IOBA-NHC que, luego de alcanzar confluencia, pasaron a

medio de mantenimiento. La presencia de CB1 y CB2 fue evaluada por inmunohistoquímica, Western blot y RT-PCR. La activación de las vías de señalización fue estudiada mediante inmunohistoquímica y Western blots para JNK, fosfo-JNK, y NF-B p-65. El crecimiento celular fue evaluado mediante la conversión de MTT. Como activador de CB1 y CB2 se utilizó CP55,940, mientras que AM251 y AM630 se aplicaron como antagonistas específicos.

Resultados: Los tres procedimientos demostraron presencia de ambos receptores en células IOBA-NHC. CP55,940 determinó un significativo aumento de la proliferación celular, dependiente de la concentración y bloqueado tanto por AM251 como por AM630. En células activadas por TNF- α se observó la aparición de inmunoreactividad fosfo-JNK y la translocación nuclear de NF-B. Western blots demostraron que los niveles de fosfo-JNK inducidos por TNF- α eran reducidos por pre-tratamiento con CP55,940, en forma dependiente de su concentración.

Conclusiones. Demostramos expresión de CB1 y CB2 en células conjuntivales in vitro. Además, evidenciamos la participación de ambos receptores en el crecimiento de las células conjuntivales y en la regulación de vías de estrés activadas por TNF- α . Esto sugiere que el sistema endocanabinoide podría promover el mantenimiento de las barreras epiteliales en la superficie ocular.

Evaluación de complejos polímero catiónico-fármaco. Incremento de la permeación transcorneal de flurbiprofeno.

D. A. Quinteros, L. I. Tartara, B. Maletto, S. D. Palma, R. H. Manzo y D. A. Allemandi
Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba-CONICET

E-mail: dalemand@fcq.unc.edu.ar

Introducción. Como parte de un proyecto de desarrollo de sistemas portadores de fármacos, se prepararon materiales polielectrolito-fármaco (PE-F) mediante la interacción ácido-base entre un polímero catiónico y un fármaco ácido. Las propiedades en solución de estos sistemas han sido ampliamente evaluadas y se destacan, entre ellas, la alta capacidad de aumento de solubilidad aparente de fármacos, muy poco solubles en agua, como así también la propiedad de liberar el fármaco de manera prolongada en el tiempo.

Objetivo. Evaluar in vitro el coeficiente de permeabilidad aparente (Papp) de flurbiprofeno acompañado con un polímero catiónico en forma comparativa con una formulación comercial. Paralelamente se evaluó el posible efecto irritante sobre el sitio de aplicación mediante inspección visual y estudios histológicos de córnea.

Métodos. A) Materiales: polímero catiónico, flurbiprofeno (F) lauril sulfato de sodio (LSNa), cloruro

de sodio (NaCl). Formulaciones estudiadas: soluciones isotónicas de F al 0.1% y 0.9% (P/V) NaCl – polímero catiónico 0.28% P/V. Formulación control: Tolerane® 0.1%, LSNa 2%. Animales: conejos albinos tipo New Zeland de 1 a 2 kg de peso. B) Métodos: Estudios permeación transcorneal in vitro utilizando celdas bicompartmentales. Irritación ocular: se observó mediante biomicroscopía binocular el segmento anterior del ojo del conejo con luz blanca y filtro azul (las posibles lesiones del epitelio corneal, conjuntival y del segmento anterior). Además se realizaron estudios histológicos para corroborar la existencia de lesiones del epitelio corneal utilizando un control positivo que provoca la lesión (LSNa al 2%).

Resultados. Se pudo observar un mayor aumento de Papp para F (7×10^{-5} cm/s) a través de sistemas PE-F respecto del control comercial con un análogo de este fármaco (1.2×10^{-5} cm/s). No se observaron irritaciones ni lesiones irreversibles en los animales sometidos a estos estudios.

Conclusiones: Los resultados muestran que los complejos PE-F promueven una mayor permeación transcorneal del F comparado con su muestra comercial, lo cual resulta auspicio para continuar con el diseño de nuevos sistemas de administración de fármacos para uso oftalmológico.

Suramab, inhibe el desarrollo de neovasos en un modelo animal de neovascularización corneal.

¹E. S. López, J. O. Croxatto², A. Kvanta³, J. E. Gallo⁴

¹Area de investigación, Universidad Austral, Pilar (prov. de Buenos Aires).

²Servicio de Patología Ocular, Fundación Oftalmológica Argentina "Jorge Malbran", Buenos Aires, Argentina.

³St Erik Eye Hospital, Karolinska Institute, Stockholm, Suecia.

⁴Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Austral, Pilar (prov. de Buenos Aires).

Objetivo. Previamente hemos observado que el tratamiento endovenoso con suramina (20 mg/kg) y bevacizumab (5 mg/kg) por separado inhibe la neovascularización corneal. El propósito de este trabajo es evaluar el posible efecto sinérgico de ambas drogas.

Métodos. Se indujo la formación de neovasos corneales aplicando un disco de papel de filtro embebido en 1M Na (OH) en el centro de la córnea de conejos blancos de raza Nueva Zelanda. Se formaron dos grupos compuestos por nueve conejos cada uno. El grupo uno fue tratado después de la lesión con Suramab EV (bevacizumab 3mg/kg + suramina 20mg/kg) y el grupo dos no recibió tratamiento. Se tomaron fotos digitales a los 9, 15, 21 y 35 días pos lesión. Se calculó el índice de neovascularización (INV) utilizando el programa Jimage.

Resultados. El INV en el grupo tratado fue notoriamente menor a lo largo de todo el experimento. A los nueve días pos lesión, el INV fue mayor en el grupo control (INV promedio: 4,77) comparado con el grupo tratado con Suramab (INV promedio: 1,55). Suramab redujo significativamente el desarrollo de neovasos (INV:6,11) comparado con el grupo control (INV:13,11) a los 35 días luego de la lesión.

Conclusiones. La aplicación endovenosa de Suramab redujo la neovascularización corneal. La duración del efecto fue superior al obtenido previamente con concentraciones mayores de bevacizumab y suramina por separado. Estos resultados sugieren la presencia de sinergia entre ambas drogas.

Uso de la melatonina como tratamiento antiinflamatorio en un modelo de uveítis experimental en el hámster

P. Sande, D. Fernández, M. Chianelli, R. Rosenstein y D. A. Sáenz

Laboratorio de Neuroquímica Retinal y Oftalmología Experimental, Departamento de Bioquímica Humana, Universidad de Buenos Aires, CEFyBO/CONICET, Buenos Aires, Argentina.

Introducción. En trabajos previos hemos desarrollado un modelo de uveítis experimental (UIE) en el hámster dorado a través de la administración intravítrea de lipopolisacárido (LPS) que reproduce características centrales de la uveítis humana. Asimismo, hemos demostrado que la melatonina previene las alteraciones bioquímicas, funcionales e histológicas asociadas a la UIE.

Objetivo. Evaluar el efecto de la melatonina (Mel) aplicada posteriormente al LPS sobre las alteraciones bioquímicas y funcionales inducidas por la endotoxina.

Métodos: Se inyectó 1 µg de LPS en un ojo de hámsters dorados macho y vehículo en el ojo contralateral. Dos grupos de hámsters recibieron inyecciones intraperitoneales de melatonina cada 24 horas durante 4 días, uno comenzando a las 12 horas y el otro a las 24 de la inyección de LPS, en tanto que el grupo control se inyectó con vehículo. Se evaluó el *score* clínico a las 24, 48 y 72 horas pos-inyección de LPS. Se determinó la concentración de proteínas (método de Lowry) y el número de células en el humor acuoso a las 36 horas. A los 8 días se evaluó la función retinal mediante electroretinografía (ERG).

Resultados. A las 36 horas de la inyección, el LPS provocó un aumento significativo en la extravasación de células y proteínas en el humor acuoso. La Mel redujo significativamente estos parámetros en ambos grupos con respecto del grupo control. El *score* clínico de los ojos tratados con melatonina (en ambos grupos) fue significativamente menor en los intervalos evaluados. El LPS disminuyó la amplitud de las ondas a- y b- del ERG, en tanto que la administración más temprana de

melatonina (a las 12 horas pos-LPS) revirtió parcialmente la caída en ambos parámetros.

Conclusiones: Estos resultados indican que el tratamiento con Mel, aún aplicada luego del inicio del pro-

ceso inflamatorio, redujo significativamente las alteraciones provocadas por LPS. Por lo tanto, la Mel podría ser considerada una nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de la uveítis.

Estudio del efecto terapéutico de la melatonina en un modelo de glaucoma experimental en ratas: conferencia de la Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología 2008

MARÍA CECILIA MORENO, RUTH E. ROSENSTEIN

RESUMEN

El glaucoma primario de ángulo abierto es una de las principales causas de ceguera irreversible. El aumento de presión es el principal factor de riesgo del daño neuronal retinal y atrofia del nervio óptico. Sin embargo, otros factores también intervendrían colaborando con el daño neuronal. Los modelos experimentales de glaucoma son controvertidos y no responden claramente a la enfermedad en humanos. Basados en evidencias de que la región externa de la malla trabecular es el sitio de mayor resistencia a la salida de humor acuoso, que el aumento de la matriz extracelular constituida por glucosaminoglicanos es un hallazgo constante en esta enfermedad, y que algunos hipotensores tienen como mecanismo la activación de hialuronidasa para facilitar el drenaje de humor acuoso, desarrollamos un modelo experimental en ratas mediante la inyección de ácido hialurónico en cámara anterior logrando un aumento persistente de la PIO. En este modelo hemos podido determinar algunos mecanismos bioquímicos que explicarían el efecto deletéreo del aumento de PIO sobre las células neuronales y como contraparte, el efecto protector de la melatonina disminuyendo la pérdida de células ganglionares.

Experimental model of glaucoma in rats

ABSTRACT

Primary open angle glaucoma is one of the most frequent causes of irreversible blindness in the world. High intraocular pressure is the main risk factor for neuronal damage of the retina and the optic nerve. However, other factors may play an important role in the damage and protection of neuronal cells. Although experimental models of glaucoma have been developed, these models have been unable to represent the complexity of glaucoma in humans. Based on the fact that resistance to aqueous humor flow occurs in the outer region of the trabecular meshwork, that deposits of extracellular matrix composed mainly by glycosaminoglycans (GAGs) have demonstrated to play a role in increased resistance, and stimulation of enzymatic pathways of GAGs by medicated eye drops, we developed a model of glaucoma in rats by injection of hyaluronic acid in the anterior chamber with sustained high intraocular pressure. This rat model facilitated the identification of some biochemical retinal pathways that may contribute to either damage or protection of neuronal cells. In addition, we observed that melatonin may protect neuronal cells from oxidative damage reducing cell death.

Desarrollo de un modelo experimental de glaucoma en ratas

El glaucoma de ángulo abierto, una de las principales causas de ceguera irreversible en los países desarrollados, es una disfunción ocular de alta prevalencia caracterizada por la pérdida progresiva de las funciones visuales, que se correlaciona con la pérdida de células ganglionares retinales y la atrofia de la cabeza del nervio óptico. A pesar de la gran variedad de fármacos disponibles (agonistas o antagonistas adrenérgicos, agonistas colinérgicos, prostaglandinas sintéticas o inhibidores de la colinesterasa, entre otros) aún existe controversia en la terapia médica del glaucoma. Múltiples

pruebas experimentales demuestran que el aumento de la presión intraocular (PIO) desempeña un rol causal, aunque no exclusivo, en la pérdida visual glaucomatosa. De hecho, si bien la disminución farmacológica de la PIO es por ahora la terapia de elección, en muchos casos se ha observado que la pérdida visual persiste aún luego de su restauración a valores normales. Se ha sugerido que algunos factores adicionales como la excitotoxicidad inducida por glutamato¹, la privación de factores de crecimiento², el aumento en la producción de óxido nítrico (NO)³ o el daño oxidativo^{1,4}, podrían contribuir significativamente al progreso de la patología.

Laboratorio de Neuroquímica
Retinal y Oftalmología
Experimental, Departamento
de Bioquímica Humana,
Facultad de Medicina,
CEFYBO, UBA/CONICET
Paraguay 2155, 5to. piso
Buenos Aires, Argentina.
ruthr@med.med.ar

Desde hace varias décadas, la comunidad científica internacional ha reconocido el uso de modelos animales como una herramienta útil para el estudio de la patología humana. La similitud de un proceso patológico en animales de experimentación, aún con diferencias respecto del humano, contribuye significativamente a la comprensión de un proceso en su contraparte humana. A pesar de múltiples intentos, el desarrollo de modelos experimentales para el estudio del glaucoma todavía no ha alcanzado suficiente consenso en un modelo que reproduzca completamente la enfermedad en animales de laboratorio, lo que ha constituido una limitación de consideración para la investigación en el área. En este contexto, uno de los objetivos de este trabajo fue desarrollar un nuevo modelo de glaucoma experimental en ratas.

El conjunto de evidencias anatómo-fisiológicas indica que el sitio primario de resistencia al flujo de humor acuoso reside en la malla trabecular, la porción profunda de la malla corneoescleral y la membrana basal yuxtacanalicular cercana al canal de Schlemm. En este sentido, las evidencias indican que la matriz extracelular del trabeculado, constituida esencialmente por glicosaminoglicanos (GAGs), contribuye significativamente como barrera de filtración al pasaje de humor acuoso. El contenido de mucopolisacáridos trabeculares aumenta significativamente en el glaucoma cortisónico experimental⁵. El ácido hialurónico (AH) es el GAG más abundante en el trabeculado humano⁶ y se ha demostrado que la hialuronidasa exógena disminuye significativamente la resistencia al flujo acuoso⁷. En un trabajo previo hemos demostrado que un hipotensor ocular de uso frecuente, la brimonidina, aumenta significativamente la actividad de hialuronidasa trabecular en el conejo⁸. partir de estos resultados hemos postulado que el efecto hipotensor de la brimonidina podría estar mediado, al menos en parte, por la estimulación de esta actividad enzimática, es decir, por el aumento en el *clearance* de GAGs. Si una disminución en el contenido de GAGs

disminuye la presión intraocular (PIO), parece posible que el aumento en el contenido de AH trabecular induzca el efecto opuesto. Sobre la base de esta hipótesis hemos desarrollado un modelo de hipertensión ocular en ratas a través de la administración intracameral de AH. Una inyección única de AH mantiene la PIO elevada durante 8 días (fig. 1), mientras que su administración semanal induce una hipertensión sostenida que se mantiene a lo largo de todo el tratamiento realizado, que se extendió hasta 10 semanas (fig. 1). Varios autores han desarrollado modelos experimentales de hipertensión ocular en rata, generalmente impidiendo la salida de humor acuoso⁹⁻¹¹. Comparativamente con otros, el modelo desarrollado en nuestro laboratorio ofrece múltiples ventajas: 1) es económico y fácil de realizar, 2) permite obtener una hipertensión altamente consistente, 3) puede tener un curso razonablemente largo como para modelar una patología crónica, 4) las variaciones diarias de la PIO persisten en los ojos inyectados con AH y 5) en contraste con otros modelos, la inyección de AH no afecta en forma directa el flujo sanguíneo ocular¹². Además, este modelo puede ser utilizado para estudios farmacológicos dado que la administración aguda y local de fármacos hipotensores clásicos (brimonidina, latanoprost y timolol) revierten la hipertensión inducida por AH¹². Asimismo, hemos demostrado que a partir de 6 semanas de hipertensión ocular inducida por la administración de AH se observa una caída significativa en la amplitud de las ondas a y b del electroretinograma (ERG) escotópico (fig. 2), una disminución significativa en el número de células ganglionares y una disminución en el número de fibras del nervio óptico luego de 10 semanas de hipertensión ocular (fig. 3)¹³. En suma, estos resultados sugieren que el modelo de hipertensión ocular inducida por AH podría constituir una poderosa herramienta para identificar los mecanismos celulares a través de los cuales el aumento sostenido de la PIO provoca la muerte de las células ganglionares y la alteración progresiva de la cabeza del nervio óptico.

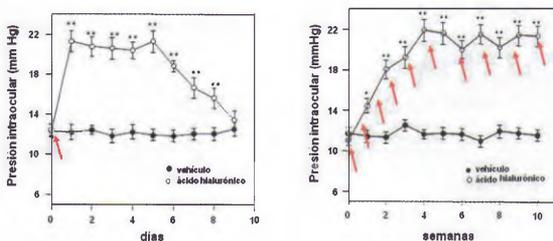


Figura 1. *Izquierda*: Efecto de una inyección única de AH sobre la PIO en ratas. La PIO se determinó mediante un Tono-Pen XL. La inyección de AH o vehículo se realizó el día 0 y la PIO se determinó diariamente hasta el día 9. *Derecha*: Efecto de la administración crónica de AH sobre la PIO en ratas. Las inyecciones de AH o solución salina se realizaron una vez/semana luego de la determinación de la PIO. El AH aumentó significativamente (a casi el doble) la PIO en ambos casos. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

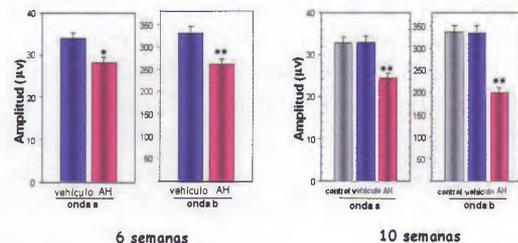


Figura 2. Amplitud de las ondas a y b del ERG escotópico de animales intactos o inyectados con vehículo o AH durante 6 o 10 semanas. Ambos parámetros disminuyeron significativamente en los animales inyectados con AH en ambos periodos. No se observaron diferencias entre animales intactos e inyectados con vehículo durante 10 semanas. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

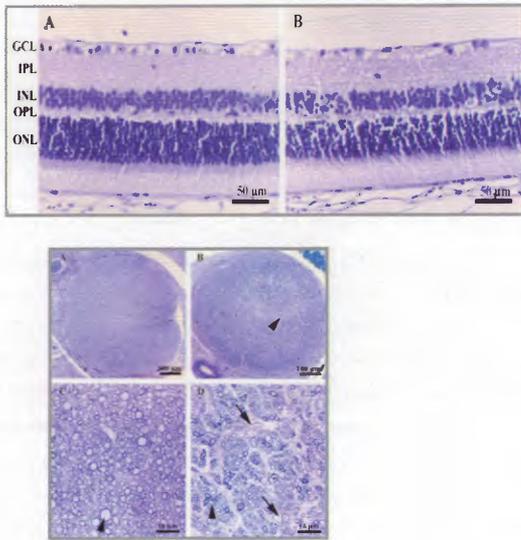


Figura 3. *Panel superior:* retinas de animales inyectados con vehículo o AH durante 10 semanas. Se observa una disminución significativa ($\approx 40\%$) en el número de células ganglionares. Hematoxilina y eosina, magnificación original x 200. GCL: Capa de células ganglionares, IPL: Capa plexiforme interna, INL: Capa nuclear interna, OPL: Capa plexiforme externa y ONL: Capa nuclear externa. *Panel inferior:* Imágenes de cortes transversales del nervio óptico a baja y alta magnificación, de ojos inyectados con vehículo (A, C) y ojos tratados con AH (B, D) durante 10 semanas. En (C) se observan axones uniformes (flechas), redondos y en grupos compactos que conforman un nervio óptico sano. En el nervio óptico del ojo tratado con AH (B) se observa un área de menor tinción (flecha) que indican la alteración del nervio. A mayor magnificación (D) se observa menor densidad de fibras. Los axones del nervio tratado perdieron su estructura circular y se observa distorsión, distensión (flechas) y disminución en el número. Azul de toluidina.

Estudio de mecanismos etiopatogénicos involucrados en la neuropatía glaucomatosa

a. Excitotoxicidad glutamatérgica en el glaucoma experimental

Aunque el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio retinal, su administración en concentraciones suprafsiológicas provoca muerte celular, particularmente de las células ganglionares retinales¹⁴. Dado que las células ganglionares son el principal *target* retinal de la hipertensión ocular, esta evidencia se ha considerado un aval (aunque indirecto) en favor de la excitotoxicidad glutamatérgica como factor causal del glaucoma. Asimismo, se ha demostrado un aumento significativo en las concentraciones vítreas de glutamato en el glaucoma humano y experimental¹⁵⁻¹⁶, aunque otros grupos no observaron cambios similares en monos o ratas con glaucoma y éste es un aspecto que ha recibido severas críticas de expertos en el área¹⁷⁻¹⁸. En todo caso, resulta limitado el punto de vista de asumir que altos niveles de glutamato en el vítreo son una condición necesaria para demostrar la participación de mecanismos de excitotoxicidad en la neuropatía glaucomatosa. En sentido estricto, el factor relevante para la neurotoxicidad es la concentración

local de glutamato a nivel de los receptores de membrana de las células ganglionares, que muy probablemente difiera en forma significativa de los niveles del neurotransmisor en el vítreo. Además, para la determinación experimental de los niveles vítreos de glutamato es necesaria la toma de muestras que debe obtenerse inevitablemente a través de un procedimiento con serios riesgos de afectar la validez del resultado. Por lo tanto, una manera más específica de evaluar los niveles sinápticos de glutamato es analizar los mecanismos que regulan este parámetro. Un *clearance* adecuado del glutamato sináptico es imprescindible para una función normal de la sinapsis excitatoria y para prevenir la neurotoxicidad. Todas las neuronas y células macrogliales de la retina expresan transportadores de glutamato de alta afinidad aunque las células de Müller son las principales responsables de la remoción de este aminoácido del espacio sináptico. En estas células, el glutamato es convertido a glutamina que, transportada a neuronas, es reconvertida en glutamato en una reacción catalizada por la enzima glutaminasa, lo que completa el ciclo glutamato/glutamina que se esquematiza en la figura 4. En este contexto, hemos analizado la actividad del ciclo glutamato/glutamina en retinas de ratas con hipertensión ocular inducida por AH. Los resultados obtenidos (fig. 4) constituyen la primera demostración experimental de cambios significativos en el reciclado de glutamato en ojos con hipertensión ocular¹⁹. En este sentido, demostramos una disminución en el influjo de glutamato (proceso que permite remover al glutamato del espacio sináptico) y en la actividad de glutamina sintetasa (enzima que cataliza la transformación de un producto potencialmente tóxico como el glutamato en un producto no tóxico como la glutamina), así como un aumento en la liberación y el transporte de glutamina y en la actividad de glutaminasa retinal (enzima que cataliza la

Ciclo glutamato/glutamina

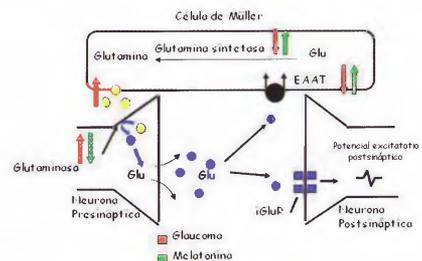


Figura 4. Representación esquemática del ciclo glutamato/glutamina retinal y el efecto de la hipertensión ocular y la melatonina como moduladores del ciclo. La hipertensión ocular disminuyó el influjo de glutamato, la actividad de glutamina sintetasa y aumentó la liberación y el influjo de glutamina y la actividad de glutaminasa. En animales intactos la melatonina modificó todos estos parámetros (salvo la liberación y el influjo de glutamina) con signo contrario al inducido por la hipertensión ocular. Glu: glutamato, iGluR: receptor pos-sináptico ionotrópico de glutamato y EAAT: transportador de glutamato.

reconversión de glutamina en glutamato) en retinas de ojos con hipertensión ocular. Estos cambios podrían contribuir en forma sinérgica y/o redundante a un aumento significativo en las concentraciones sinápticas del neurotransmisor. Por lo tanto, estos resultados avalan la participación del glutamato en la neuropatía glaucomatosa.

b. Participación del sistema GABAérgico en la retinopatía glaucomatosa

En la retina de vertebrados, el GABA (ácido γ -aminobutírico) y el glutamato son los principales neurotransmisores inhibitorios y excitatorios, respectivamente. De hecho, un ajustado balance entre ambas señales es un aspecto clave en la organización de la función retinal. Si bien resultados ya mencionados en el punto a demuestran que la excitotoxicidad por glutamato podría constituir una de las causas del daño de las células ganglionares en el glaucoma, la actividad inhibitoria retinal (esencialmente del sistema GABAérgico) no había sido previamente analizada en esta patología. En este contexto, hemos analizado la actividad del sistema GABAérgico retinal en ojos con hipertensión ocular inducida por la inyección de AH. Para ello, se inyectaron ratas semanalmente con AH en la cámara anterior de un ojo y el ojo contralateral se inyectó con vehículo. El turnover de GABA (un indicador del flujo de señales en neuronas GABAérgicas) y la actividad de la enzima glutámico descarboxilasa (GAD) (enzima que cataliza la síntesis de GABA) disminuyeron significativamente en retinas de ojos con hipertensión ocular²⁰. La liberación de GABA inducida tanto por glutamato como por alto K^+ disminuyó y el influjo de GABA aumentó significativamente en ojos tratados con AH. La unión específica de t-butil-biciclofosforotionato (TBPS), un ligando que se une específicamente al canal de cloruro asociado al receptor GABAérgico de

tipo A aumentó significativamente en retinas de ojos hipertensos²⁰. Los resultados que se resumen en la figura 5 demuestran que la hipertensión ocular provoca un déficit significativo de la actividad GABAérgica retinal. Teniendo en cuenta que estos cambios precedieron a las alteraciones funcionales e histológicas inducidas por la hipertensión ocular, estos resultados podrían vincular causalmente al GABA con el desarrollo de la neuropatía glaucomatosa.

No se dispone de información respecto de alguna otra condición patológica retinal que hubiera sido previamente asociada a un déficit en la actividad GABAérgica. Sin embargo, se ha involucrado una disminución de la neurotransmisión GABAérgica en la fisiopatología de varios desórdenes del sistema nervioso central, particularmente en la epilepsia. En este caso, el aumento en la neurotransmisión glutamatérgica y la disminución de la transmisión GABAérgica, entre otros mecanismos, pueden desencadenar una cascada de eventos que induce muerte neuronal²¹. La excitotoxicidad es un mecanismo patogénico relativamente frecuente en enfermedades neurodegenerativas que puede atribuirse a una falla en los mecanismos compensatorios anti-excitatorios necesarios para mantener la homeostasis tisular. Estos resultados indican que la reducción del tráfico de señales inhibitorias GABAérgicas podría ser una causa adicional de este desbalance. De acuerdo con esta hipótesis, la hipertensión ocular podría provocar una prevalencia de señales excitatorias (aumento de los niveles sinápticos de glutamato) sobre señales inhibitorias (disminución de las concentraciones sinápticas de GABA), lo que a su vez podría desencadenar efectos deletéreos a nivel celular.

c. Efecto de la hipertensión ocular sobre la actividad del sistema nitrérgico retinal

Entre los posibles blancos sensibles a un exceso de señales glutamatérgicas y a una reducción del freno GABAérgico inhibitorio, el NO merece particular atención. De hecho, como ya se mencionó, diversas líneas de evidencia avalan la participación del sistema nitrérgico en la neuropatía glaucomatosa^{3, 22}. Por lo tanto, se consideró de interés examinar la actividad de este sistema en el modelo de glaucoma experimental inducido por AH. Los resultados obtenidos que se resumen en la figura 6 indican que la actividad de la enzima que cataliza la síntesis de NO, óxido nítrico sintasa (NOS), fue significativamente mayor en ojos tratados con AH respecto de los controles inyectados con vehículo²³. El influjo de L-arginina (sustrato de la NOS) y los niveles de ARNm que codifican para transportadores de L-arginina fueron significativamente mayores en retinas de ojos hipertensos (fig. 6). En suma, estos resultados indican un aumento significativo de la actividad del sistema nitrérgico retinal en ojos hipertensos y avalan la participación del NO en la neuropatía glaucomatosa²³.



Figura 5. Representación esquemática del sistema GABAérgico retinal y el efecto de la hipertensión ocular y la melatonina como moduladores del sistema. La hipertensión ocular aumentó el influjo de GABA y el binding de TBPS y disminuyó la actividad de GAD y el turnover y la liberación de GABA. En animales intactos la melatonina modificó la actividad de GAD y el turnover de GABA con signo contrario al inducido por la hipertensión ocular.

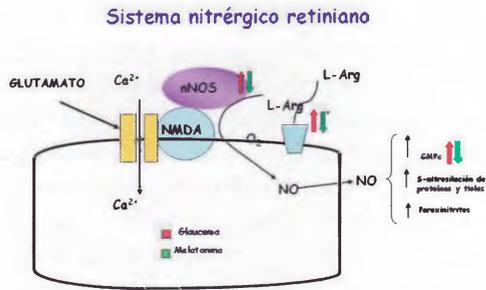


Figura 6. Representación esquemática del sistema nitrérgico retiniano y el efecto de la hipertensión ocular y la melatonina como moduladores de este sistema. La hipertensión ocular aumentó la actividad de NOS, el influjo de L-arginina y el efecto de la arginina sobre la acumulación de GMPc. En animales intactos, la melatonina inhibió la actividad de NOS retinal. NMDA: receptor glutamatérgico de tipo N-metil D-aspartato, L-Arg: L-arginina.

d. Daño oxidativo retinal inducido por la hipertensión ocular

El daño oxidativo es la consecuencia citopatológica de una generación excesiva de especies reactivas del oxígeno (ROS) que supera la capacidad celular de defensa contra la acción tóxica de estos compuestos. Evidencias crecientes avalan la participación de estas especies reactivas en un amplio rango de neuropatologías, probablemente por cambios estructurales y funcionales irreversibles que resultan del aumento en la peroxidación de ácidos grasos, ácidos nucleicos y el *cross-linking* de proteínas²⁴⁻²⁵. Los sistemas celulares disponen de mecanismos variados y normalmente eficientes para la protección contra la acumulación de estas especies reactivas. Entre estos mecanismos, las actividades de superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa (GPx) desempeñan un rol clave (fig. 7).

La retina es una estructura altamente susceptible al daño oxidativo debido a su alto consumo de oxígeno, su alta proporción de ácidos grasos poliinsaturados y su exposición directa a la luz visible. En este contexto, se ha sugerido que el daño oxidativo podría constituir un factor causal en el daño glaucomatoso²⁶. Para analizar esta hipótesis examinamos la actividad del sistema de defensa

Sistema de defensa antioxidante endógeno

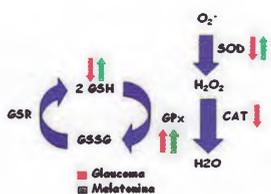


Figura 7. Sistema de defensa antioxidante y efectos de la hipertensión ocular y la melatonina sobre los distintos parámetros del sistema. La hipertensión ocular disminuyó las actividades de SOD, catalasa y los niveles de glutatión reducido. En retinas de animales intactos, la melatonina modificó significativamente varios de estos parámetros con signo contrario a la hipertensión ocular.

antioxidante retinal en ratas con hipertensión ocular crónica inducida por AH. Los resultados obtenidos, que se resumen en la figura 7, indican un déficit significativo en la capacidad antioxidante retinal en este modelo experimental. En este sentido, demostramos una caída significativa de la actividad de catalasa y de superóxido dismutasa (SOD) y de los niveles de glutatión reducido en retinas de ojos hipertensos²⁷. Estos resultados indican una disfunción de la actividad del sistema de defensa antioxidante en retinas de ojos con hipertensión ocular. Esta hipótesis es avalada por el incremento en la peroxidación lipídica retinal que aumentó significativamente en retinas de ojos con hipertensión inducida por AH²⁷. Asimismo, los niveles retinales de melatonina (un compuesto con probadas propiedades antioxidantes a nivel local) disminuyeron significativamente en ojos inyectados con AH, ya a partir de etapas tempranas de hipertensión ocular²⁷. Estos resultados demuestran un déficit significativo en la actividad del sistema de defensa antioxidante endógeno en retinas con hipertensión ocular. Estos cambios fueron evidentes en períodos tempranos de tratamiento y se iniciaron aún antes de que se evidencien los cambios funcionales e histológicos asociados a la hipertensión ocular. Por lo tanto, es posible que la injuria oxidativa (eventualmente en forma conjunta con el aumento de la actividad glutamatérgica y nitrérgica, así como un déficit GABAérgico, ya mencionados) constituya un factor causal en el daño retinal inducido por la hipertensión.

Efecto de la melatonina como herramienta terapéutica de prevención de las alteraciones funcionales e histológicas inducidas por la hipertensión ocular crónica

La búsqueda de modelos animales que reproduzcan la patología humana persigue tres objetivos esenciales:

- i) Reproducir en condiciones controladas y con la mayor exactitud posible las características patognomónicas de la enfermedad que se pretende modelar,
- ii) Elucidar los mecanismos etiopatogénicos involucrados en el desarrollo de la enfermedad,
- iii) Desarrollar terapias de nueva generación.

Habiendo satisfecho el primer aspecto y luego de haber logrado avances de consideración en el segundo de ellos, la continuación de este trabajo consistió en analizar una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del glaucoma. El conjunto de resultados ya presentados permite postular que los sistemas glutamatérgico, GABAérgico y nitrérgico, así como el daño oxidativo, podrían constituir mecanismos causales del daño funcional e histológico inducido por la hipertensión ocular. Con el objeto de evaluar el efecto de la melatonina como una herramienta terapéutica para el tratamiento del glaucoma, en una primera serie de experimentos se analizó el efecto de la melatonina sobre

Actividad electroretinográfica en animales inyectados con AH durante 6 ó 10 semanas

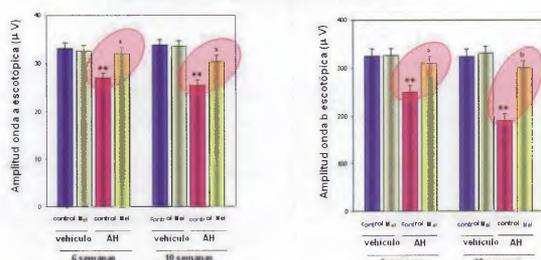


Figura 8. Efecto de la melatonina sobre la amplitud de las ondas a y b del ERG escotópico en animales con hipertensión ocular. *Panel izquierdo:* Amplitud de la onda a del ERG. El tratamiento con melatonina redujo la magnitud de la caída de este parámetro en ojos hipertensos. Este efecto se observó tanto a las 6 como a las 10 semanas de hipertensión ocular. *Panel derecho:* Amplitud de la onda b. El tratamiento con melatonina redujo la magnitud de la caída de este parámetro en ojos hipertensos. Este efecto se observó tanto a las 6 como a las 10 semanas de hipertensión ocular. No se observaron diferencias significativas en las latencias de las ondas a y b entre los grupos experimentales. Se representan las medias \pm ES (n = 8 ojos/grupo). $^{**}p < 0,01$ respecto de ojos inyectados con vehículo en animales no tratados con melatonina, test de Tukey. a: 0.01 y b: 0.05 vs. animales inyectados con AH sin *pellet* de melatonina.

los posibles mecanismos etiopatogénicos involucrados en esta neuropatía óptica. Para ello se examinó el efecto de la melatonina sobre algunos de los componentes del ciclo glutamato/glutamina. La melatonina, en concentraciones nanomolares, aumentó significativamente el influjo de L-³H-glutamato y la actividad de glutamina sintetasa retinal y disminuyó la conversión de glutamina a glutamato (fig. 4). Con el objeto de analizar el efecto de la melatonina sobre el sistema GABAérgico retinal se determinó el efecto de la inyección intravítrea de melatonina sobre el *turnover* de GABA y la actividad de GAD. La melatonina aumentó significativamente ambos parámetros (fig. 5). Para analizar el efecto de la melatonina sobre la actividad del sistema nitrérgico retinal se examinó el efecto *in vitro* del metoxiindol sobre la síntesis de NO. La melatonina disminuyó significativamente la conversión de L-³H-arginina en L-³H-citrulina (fig. 6). A continuación se examinó el efecto de la melatonina sobre la actividad del sistema de defensa antioxidante endógeno retinal. Los resultados obtenidos indican que la melatonina aumentó significativamente la actividad de SOD, no modificó la actividad retinal de catalasa pero incrementó significativamente la actividad de GPx y los niveles de glutatión reducido (fig. 7) y disminuyó la peroxidación lipídica retinal. Este conjunto de evidencias indican que en los sistemas estudiados, la melatonina provoca mayoritariamente efectos de signo opuesto a los inducidos por la hipertensión ocular, lo que podría sugerir el uso de este metoxiindol con fines terapéuticos en el glaucoma. Para analizar esta hipótesis se implantó cada 15 días un *pellet* subcutáneo de 30 mg de melatonina antes de la primera inyección de AH y se analizaron los ERGs es-

Efecto del tratamiento con melatonina sobre la histología retiniana luego de 10 semanas de hipertensión ocular

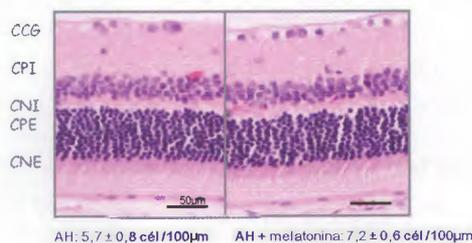


Figura 9. Secciones transversales de la retina de un animal no tratado con melatonina e inyectado durante 10 semanas con AH y de un ojo de un animal con hipertensión ocular implantado con un *pellet* subcutáneo de melatonina. En el animal tratado con melatonina el número de células de la capa de células ganglionares (CCG) fue significativamente mayor. Tinción con hematoxilina y eosina, magnificación original X 200. CPI: Capa plexiforme interna, CNI: Capa nuclear interna, CPE: Capa plexiforme externa y CNE: Capa nuclear externa.

cotópicos a diferentes períodos de hipertensión ocular. La implantación del *pellet* de melatonina revirtió los cambios funcionales observados en el electroretinograma de ratas tratadas con AH, tanto a las seis como a las diez semanas (fig. 8). En cuanto a los cambios histológicos, el tratamiento con melatonina disminuyó significativamente la pérdida de células de la capa de células ganglionares inducida por hipertensión ocular (fig. 9).

Consecuencias conceptuales de los resultados y perspectivas futuras

Aunque no se dispone de estadísticas actualizadas en nuestro país, el glaucoma es, probablemente, una de las enfermedades que más frecuentemente requieren de tratamiento oftalmológico. La terapéutica farmacológica actualmente en uso para esta enfermedad es onerosa, dado que la medicación es costosa en sí misma y debe aplicarse en forma indefinida. Además, el glaucoma es una enfermedad invalidante porque en estados avanzados produce ceguera total e irreversible. La posibilidad de desarrollar con éxito nuevas estrategias terapéuticas podría beneficiar a toda la población que padece esta enfermedad, así como a su entorno familiar y social. El glaucoma es una patología compleja con varios factores de riesgo, en la que probablemente convergen diversos mecanismos en la inducción de muerte celular. La terapéutica contemporánea está esencialmente destinada a disminuir la PIO. Sin embargo, diversas evidencias experimentales y clínicas indican que la pérdida visual persiste luego de su restauración a valores normales. Por lo tanto, la terapia de nueva generación aspira a incluir *neuroprotectores* que puedan ser utilizados como herramientas complementarias con otros medicamentos diseñados para disminuir el insulto inicial (esencialmente hipotensores oculares).

El conjunto de resultados presentados en este trabajo señalan a la administración de melatonina como una posible estrategia de significación en la terapia del glaucoma. Esta hipótesis adquiere una dimensión adicional si se considera que los niveles retinales de este metoxiindol disminuyen significativamente en animales inyectados con AH desde etapas tempranas de hipertensión ocular. Asimismo, una ventaja adicional para ello, es que este compuesto probablemente carece de efectos tóxicos aún en altas concentraciones. Si bien quedan aún muchos aspectos por analizar (las dosis óptimas, las vías de administración, la efectividad de la combinación de melatonina con hipotensores oculares y fundamentalmente la posibilidad del uso de melatonina con fines no sólo preventivos, sino también de utilidad terapéutica en etapas más tardías de la neuropatía), el conjunto de resultados obtenidos podrían contribuir a responder algunos de los grandes interrogantes que quedan aún sin resolver en la etiopatogenia del glaucoma y constituir, además, una futura avenida fértil para aumentar el espectro de recursos disponibles ante el desafío terapéutico que enfrentan los oftalmólogos en el tratamiento del glaucoma.

Conclusiones

- La administración intracameral aguda de AH produce una hipertensión ocular significativa.
- La administración crónica de AH induce una hipertensión ocular persistente.
- El tratamiento crónico con AH induce alteraciones funcionales e histológicas compatibles con el glaucoma humano.
- La hipertensión ocular inducida por AH provoca una alteración significativa en la actividad del ciclo glutamato/glutamina retinal.
- La hipertensión ocular inducida por AH provoca un déficit de la actividad GABAérgica retinal.
- La hipertensión ocular inducida por AH provoca una activación del sistema nitrérgico retinal.
- La hipertensión ocular inducida por AH provoca una disminución de la actividad del sistema de defensa antioxidante endógeno.
- La administración intracameral de AH provoca una disminución significativa en la síntesis retinal de melatonina.
- La melatonina podría disminuir las concentraciones sinápticas de glutamato, aumentar la actividad GABAérgica, inhibir el sistema nitrérgico y disminuir el daño oxidativo retinal.
- El tratamiento crónico con melatonina previene las alteraciones funcionales inducidas por hipertensión ocular.
- El tratamiento crónico con melatonina disminuye la

vulnerabilidad de las células ganglionares retinales frente a los efectos deletéreos de la hipertensión ocular.

Referencias

1. Vorwerk CK, Gorla MS, Dreyer EB. An experimental basis for implicating excitotoxicity in glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1999; 43 (Suppl 1): S142-50.
2. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 39-57.
3. Neufeld AH, Sawada A, Becker B. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 9944-8.
4. Osborne NN, Ugarte M, Chao M, Chidlow G, Bae JH, Wood JP, Nash MS. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999; 43 (Suppl 1): S102-28.
5. Francois J, Benozzi G, Victoria-Troncoso V, Bohyn W. Ultrastructural and morphometric study of corticosteroid glaucoma in rabbits. *Ophthalmic Res* 1984; 16: 168-78.
6. Acott TS, Westcott M, Passo MS, Van Buskirk EM. Trabecular meshwork glycosaminoglycans in human and cynomolgus monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1320-29.
7. Knepper PA, Farbman AI, Telser AG. Exogenous hyaluronidases and degradation of hyaluronic acid in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25: 286-93.
8. Benozzi J, Jaliffa CO, Firpo Lacoste F, Llomovatte DW, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE. Effect of brimonidine on rabbit trabecular meshwork hyaluronidase activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2268-72.
9. Shareef SR, Garcia-Valenzuela E, Saliero A, Walsh J, Sharma SC. Chronic ocular hypertension following episcleral venous occlusion in rats. *Exp Eye Res* 1995; 61: 379-82.
10. Morrison JC, Moore CG, Deppmeier LM, Gold BG, Meshul CK, Johnson EC. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage. *Exp Eye Res* 1997; 64: 85-96.
11. Ueda J, Sawaguchi S, Hanyu T, Yaeoda K, Fukuchi T, Abe H, Ozawa H. Experimental glaucoma model in the rat with laser trabecular photocoagulation after intracameral injection of India ink. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1998; 102: 239-46.
12. Benozzi J, Nahum LP, Campanelli JL, Rosenstein RE. Effect of hyaluronic acid on intraocular pressure in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2196-200.
13. Moreno MC, Marcos HJ, Croxatto OJ, Sande PH, Campanelli J, Jaliffa CO, Benozzi J, Rosenstein RE. A new experimental model of glaucoma in rats through intracameral injections of hyaluronic acid. *Exp Eye Res* 2005; 81: 71-80.
14. Chiu K, Lam TT, Ying Li WW, Caprioli J, Kwong Kwong JM. Calpain and N-methyl-D-aspartate (NMDA)-induced excitotoxicity in rat retinas. *Brain Res* 2005; 1046: 207-15.
15. Dreyer E, Zurakowski D, Schumer R. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 299-305.
16. Dreyer EB, Grosskreutz CL. Excitatory mechanisms in retinal ganglion cell death in primary open angle glaucoma (POAG). *Clin Neurosci* 1997; 4: 270-73.
17. Honkanen RA, Baruah S, Zimmerman MB, Khanna CL, et al. Vitreous amino acid concentrations in patients with glaucoma undergoing vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 183-8.
18. Wamsley S, Gabelt BT, Dahl DB, Case GL, Sherwood RW, May CA, Hernandez MR, Kaufman PL. Vitreous glutamate concentration and axon loss in monkeys with experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 64-70.
19. Moreno MC, Sande P, Marcos HA, de Zavalía N, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE. Effect of glaucoma on the retinal glutamate/glutamine cycle activity. *FASEB J*. 2005; 19: 161-62.
20. Moreno MC, de Zavalía N, Sande P, Jaliffa CO, Fernandez DC, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE. Effect of ocular hypertension on retinal GABAergic activity. *Neurochem Int* 2008; 52: 675-82.
22. Wang X, Ng YK, Tay SS. Factors contributing to neuronal degeneration in retinas of experimental glaucomatous rats. *J Neurosci Res*. 2005; 82: 674-89.
21. Pena F, Tapia R. Seizures and neurodegeneration induced by 4-aminopyridine in rat hippocampus in vivo: role of glutamate- and GABA-mediated

- neurotransmission and of ion channels. *Neuroscience* 2000; 101: 547-61.
23. Belforte N, Moreno MC, Cymeryng C, Bordone M, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE. Effect of ocular hypertension on retinal nitridergic pathway activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 2127-33.
 24. Wu, GS, Zhang, J, Rao, NA. Peroxynitrite and oxidative damage in experimental autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 1333- 39.
 25. Tanito M, Nishiyama A, Tanaka T, Masutani H, Nakamura H, Yodoi J, Ohira A. Change of redox status and modulation by thiol replenishment in retinal photooxidative damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2392-400.
 26. Kurysheva NI, Vinetskaia MI, Erichev VP, Demchuk ML, Kuryshev SI. Contribution of free-radical reactions of chamber humor to the development of primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 1996; 112: 3-5.
 27. Moreno MC, Campanelli J, Sande P, Sáñez DA, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 803-12.

Anuncios

Próximos números temáticos de *Oftalmología Clínica y Experimental*

La revista OFTALMOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL invita al envío de trabajos originales y comunicaciones breves sobre los siguientes temas que serán publicados en los próximos números de la misma.

Tema: Catarata y cirugía refractiva

Coordinador: Dr. Daniel Badoza

Fecha límite de envíos de trabajos: 1º de septiembre de 2009.

Fecha de publicación: volumen 3, no. 3, diciembre de 2009.

Tema: Estudios epidemiológicos en oftalmología

Coordinador: Dr. Van C. Lansingh

e-mail: vlansingh@v2020la.org

Fecha límite de envíos de trabajos: 1º de abril de 2010.

Fecha de publicación: volumen 4, no. 1, junio de 2010.

Premio al mejor trabajo publicado en *Oftalmología Clínica y Experimental*

El Comité Ejecutivo del Consejo Argentino de Oftalmología y el Comité Editor de la revista OFTALMOLOGÍA CLÍNICA Y EXPERIMENTAL han establecido el "Premio al Mejor Trabajo Publicado en *Oftalmología Clínica y Experimental*" correspondiente a cada nuevo volumen de la misma. El premio correspondiente a los volúmenes 1 y 2 será dado a conocer y entregado en las Jornadas Nacionales de Oftalmología CAO 2009 que se realizarán del 21 al 23 de mayo de 2009 en el Hotel Hilton Buenos Aires.

Pérdida súbita de visión debido a macroaneurisma arterial retinal adquirido

Un varón de 75 años con antecedente de hipertensión arterial crónica consultó por pérdida brusca de visión en ojo izquierdo. El examen reveló una dilatación redondeada circunscrita de la arteriola temporal superior con hemorragia subhialoide en nivel que afectaba la mácula, hemorragias retinales localizadas y arrostramiento arteriorlar (fig. 1).

quirúrgico a lo cual la paciente no accedió y se continuó con observación periódica.

Los macroaneurismas arteriales retinales son dilataciones fusiformes o redondeadas de las arteriolas retinales que se localizan en las bifurcaciones arteriales en los primeros tres órdenes o en los cruces arteriovenosos; afecta principalmente a la arteriola temporal superior (57%) la que más síntomas produce y temporal inferior

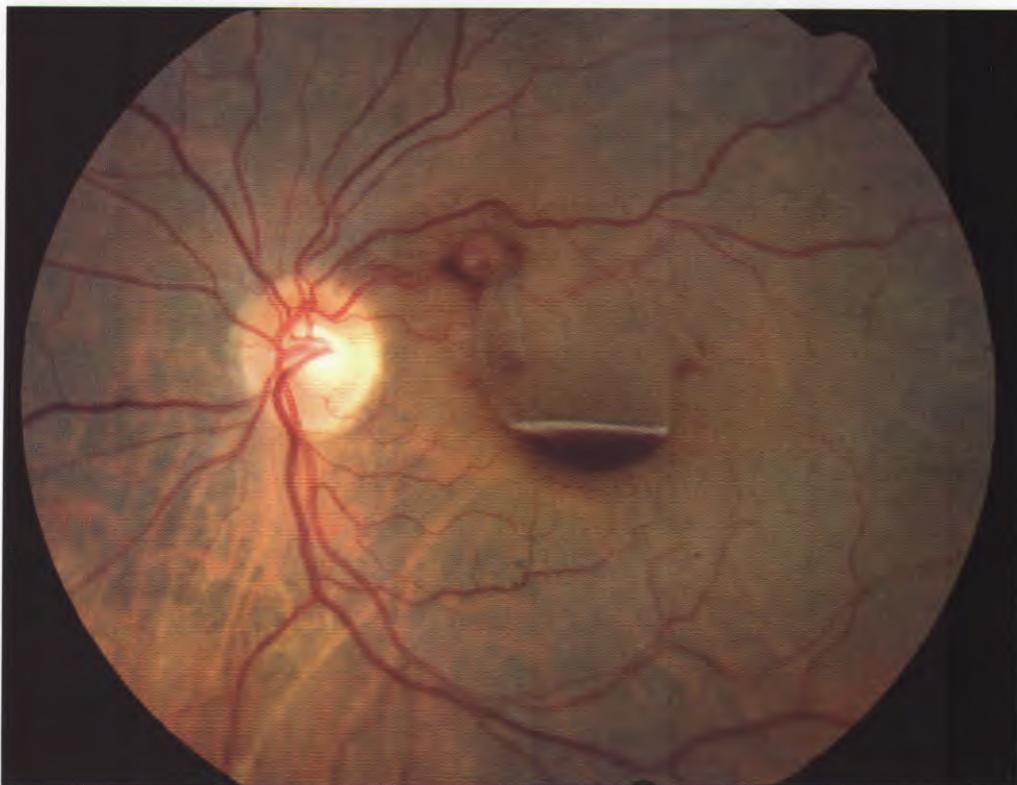


Figura 1. Dilatación aneurismática redondeada y hemorragia sub-limitante interna/sub-hialoidea con nivel donde se identifica sedimentación de eritrocitos debajo y capa leucocitaria y plaquetaria blanquecina en la superficie.

La angiografía fluoresceínica reveló hipofluorescencia por bloqueo por dentro de la arcada temporal superior en el tiempo arteriovenoso precoz e hiperfluorescencia moteada redondeada circunscrita en el sitio de la lesión en el tiempo arteriovenoso vinculable a macroaneurisma arteriolar retinal. Se sugirió realizar tratamiento

(30%)¹⁻². Generalmente es unilateral (90%) y único (90%), más común en mujeres (81%) entre los 60-70 años¹⁻². Se asocian a hipertensión arterial, arteriosclerosis, edad avanzada, hiperlipidemia, vasculopatías cerebrales.

Generalmente son unilaterales y pueden ser asintomáticos o sintomáticos con pérdida so-

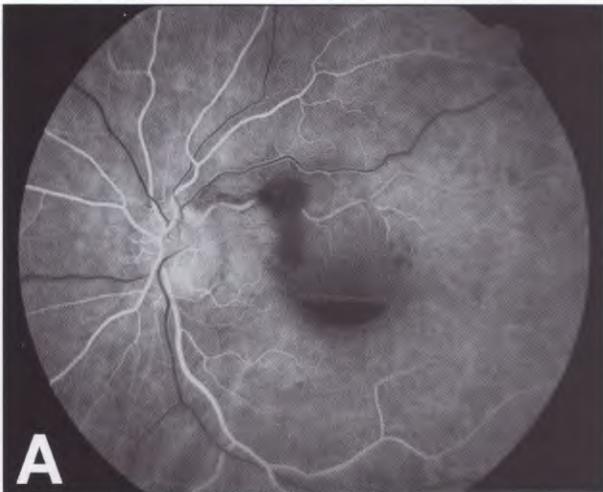
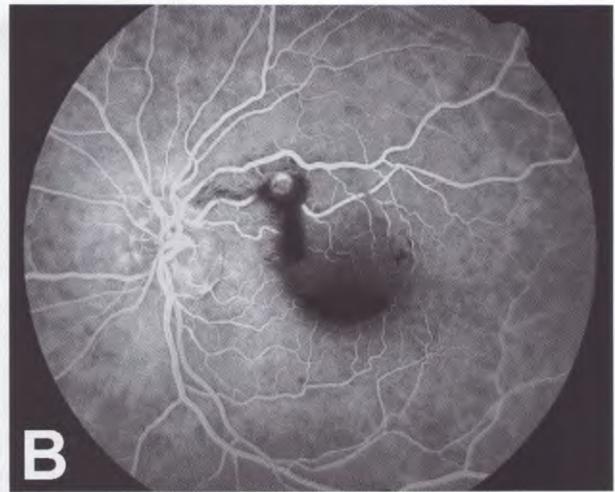


Figura 2.
A. Angiografía fluoresceínica, tiempo arteriovenoso precoz.



B. AF, tiempo arteriovenoso donde se visualiza el macroaneurisma.

lapada o brusca de la agudeza visual. Hay dos formas de presentación: 1) exudativa/edematosa con pérdida progresiva de la visión central y 2) hemorrágica, de localización prerretinal, intrarretinal o subretinal¹⁻². Los diagnósticos diferenciales incluyen numerosas enfermedades oculares y sistémicas con exudación o hemorragias en polo posterior. La involución espontánea es frecuente. El manejo incluye observación, fotocoagulación y cirugía vitreoretinal con o sin inyección de activador tisular de plasminógeno (TPA) de acuerdo con el cuadro clínico³⁻⁴.

Dr. Adrián Luis Rocco
Santa Fe
adrianrocco@hotmail.com

Referencias

1. Lavin MJ, Marsh RJ, Pert S, Raehman A. Retinal arterial macroaneurysms: a retrospective review of 40 patients. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 817-25.
2. Rabb MF, Gagliano DA, Teske MP. Retinal arterial macroaneurysms. *Surv Ophthalmol* 1988; 33: 73-96.
3. Humayun M, Lewis H, Flynn HW, Sternberg P, Blumenkranz MS. Management of submacular hemorrhage associated with retinal arterial macroaneurysms. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 358-61.
4. Yang CS, Tsai DC, Lee FI, Hsu WM. Retinal arterial macroaneurysms: risk factors of poor vision outcome. *Ophthalmologica* 2005; 219: 366-72.

Instrucciones para los autores

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

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

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

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

secretaria@oftalmologos.org.ar.

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

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

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

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

Instrucciones generales

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

El formato básico incluye:

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

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

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

No se aceptarán traducciones automáticas con procesadores de texto.

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

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

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

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

Ejemplos:

• Artículo en revista:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected

INSTRUCCIONES

patients. *N Engl J Med* 2002; 347:284-7.

• **Libro:**

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

• **Texto electrónico en CD:**

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

• **Sitios web en internet:**

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

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

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

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

Ilustraciones

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

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

Gráficos.

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

Instrucciones particulares para los distintos formatos

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

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

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

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

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

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

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

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

Información suplementaria:

International Committee of Medical Journal

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

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

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

Lista de cotejo

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

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

JORNADAS
NACIONALES DE
OFTALMOLOGÍA

CAO
2009

MAYO 21 al 23
HOTEL HILTON
BUENOS AIRES



CAO

Consejo Argentino
de Oftalmología

www.jornadascao.org.ar



CAO | Consejo Argentino
de Oftalmología

Tte. Gral. Juan D. Perón 1479,
2º piso, oficina 4 (C1037AAO)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
teléfono 54 (11) 4374-5400 líneas rotativas

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