

Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología

• Volúmen 1 • Número 1 • Junio 2007

# OFTALMOLOGÍA

Clínica y Experimental

01



**Medicina basada en la evidencia****El primer paso:  
una pregunta bien construida**

“Si en una situación clínica necesitamos conocimiento que ya poseemos, experimentamos respuestas intelectuales y emocionales llamadas ‘resonancia cognitiva’ y podemos tomar rápidas decisiones. Pero si no poseemos el conocimiento, experimentamos una respuesta llamada ‘disonancia cognitiva’. Esta disonancia es el motivador del aprendizaje, haciéndonos llenar una ‘brecha negativa’ de conocimiento en una ‘espacio positivo’ de preguntas y sus respuestas”.

En la práctica médica cotidiana no podemos enfrentar con dos tipos de fallencias: la del conocimiento básico y el de información pertinente y actualizada aplicable a una observación concreta. Conciente o inconcientemente esto nos lleva a formular preguntas para hallar una respuesta a nuestra inquietud. Este ejercicio es extensivo a situaciones de aprendizaje (pase de sala, consultas, ateneos, etc.). En este número la Dra. Palis nos presenta una guía sobre cómo formular preguntas en forma adecuada para encontrar respuestas en forma eficiente y que dichas respuestas sean relevantes para el manejo del paciente.

ver página 38/41

## A simple vista...

**Resistencia de nuevas fluoroquinolonas**

La resistencia del *Staphylococcus aureus* a las fluoroquinolonas ha aumentado en los últimos años y especialmente las cepas meticilino-resistentes. Los mecanismos más comunes de resistencia se originan en mutaciones de genes. En este estudio se analizó la presencia de mutaciones y susceptibilidad a nuevas fluoroquinolonas de cepas de *S. aureus* resistentes a viejas quinolonas aisladas de queratitis bacterianas. Los resultados in vitro sugieren que la moxifloxacina y gatifloxacina pueden tener una excelente eficacia con cepas resistentes con una sola mutación. La presencia de dos mutaciones limita el cociente inhibitorio in vitro de estas fluoroquinolonas.

ver página 04/06

**Rechazo de injertos laminares**

En los últimos años ha habido un auge de la queratoplastia laminar (QL) debido a sus numerosas ventajas en relación con la queratoplastia penetrante. En este trabajo se presentan 4 casos de rechazo de injerto en QL y se revisan otras series publicadas. Los autores sugieren que en los últimos años los rechazos no endoteliales en QL son vistos más frecuentemente, probablemente relacionados con técnicas quirúrgicas que permiten QL profundas predesceméticas con mayor carga antigénica.

ver página 07/11

**Ecometría asistida por láser**

El resultado de la ecometría ultrasónica debe ser preciso en pacientes con indicación de cirugía de catarata. Para asegurar la alineación de la sonda con el eje visual el autor ideó utilizar un láser de bajo poder para lograr este objetivo. Los resultados sugieren que esta modificación permite obtener resultados comparables a la interferometría óptica, facilitando un cálculo adecuado del LIO.

ver página 20/21

**Histéresis corneal**

La posibilidad de medir la biomecánica corneal (BM) ha generado una gran expectativa, particularmente en pacientes con presiones intraoculares límites. Los autores de este estudio evaluaron la BC en una población de sujetos normales y pacientes con glaucoma. Los resultados sugieren que todavía es necesario una mejor caracterización de las variables biomecánicas de la córnea para poder ser aplicadas en la práctica clínica.

ver página 16/19

# 01

## Indice/Content

Publicación científica  
del Consejo Argentino  
de Oftalmología

- Volúmen 1
- Número 1
- Junio 2007

Revista No.1  
2007

- 04** TRABAJOS ORIGINALES  
**04/06** Resistencia a las Nuevas Fluoroquinolonas en Staphylococcus aureus Aislados de Queratitis Bacterianas en Relación con la Presencia de Mutaciones Específicas  
*Resistance to the new generation of fluoroquinolones and the presence of specific mutations in Staphylococcus aureus isolated from bacterial keratitis*  
SILVIA B. ROSSETTI, LEONARDO P. D'ALESSANDRO
- 07/11** Rechazo corneal post queratoplastia laminar anterior predescemética en pacientes con ectasias corneales no inflamatorias  
*Stromal graft rejection after predescemetic deep anterior lamellar keratoplasty in patients with non-inflammatory corneal ectasias.*  
ENRIQUE S. MALBRAN, ENRIQUE MALBRAN, JORGE MALBRAN, CLARISA MENESCALDI
- 12/15** Manifestaciones oculares de la histiocitosis de células de Langerhans: Revisión de 40 casos.  
*Clinical manifestations of Langerhans cell histiocytosis of the orbit: A review of 40 cases.*  
ALEJANDRA C. IURESCIA, JAVIER RENDO, FEDERICO LUENGO GIMENO, JULIO MANZITTI
- 16/19** Estudio comparativo de las características biomecánicas de la cornea en una población de pacientes normales y con glaucoma de Buenos Aires.  
*Comparative study of corneal biomechanical features using the Ocular Reponse Analyzer in normal subject and patients with glaucoma of Buenos Aires.*  
VIRGINIA ZANUTIGH, MARTÍN DARONI, GUILLERMINA GARCÍA RANAUDO, CONSTANZA BONAVITA, ROBERTO ALBERTAZZI
- 20** COMUNICACIONES BREVES
- 20/21** Nuevo Sistema de Fijación con Laser para Biometría Ultrasónica  
*New fixation device with Laser for ultrasound biometry*  
MARTÍN CHARLES
- 22/24** Obstrucción de la arteria central de la retina postembolización de un presunto angiofibroma nasofaríngeo  
*Central retinal artery occlusion following embolization of a presumed nasopharyngeal angiofibroma*  
MOON, SIN; ATILIO, LOMBARDI; CAMILA, CHALLIOL; EDUARDO, MAYORGA ARGANARAZ
- 25/27** Orbitopatía Bilateral Aguda en el Síndrome de Reconstitución Inmune en un Paciente HIV+ tratado con HAART  
*Bilateral acute orbitopathy after HAART-induced immune recovery syndrome*  
CELESTE GADEA, FEDERICO LUENGO GIMENO, LEONARDO P. D'ALESSANDRO
- 28/31** Metástasis Retinal y Coroidea de Neoplasias no epiteliales. Reporte de dos casos  
*Retinal and choroidal metastasis from non epithelial tumors. A report of two cases*  
CAROLINA GENTILE; ATILIO LOMBARDI; GUILLERMO PERINI;  
QUINIANO CHÁVEZ RARAZ; JUAN CROXATTO.
- 32/34** Metástasis Coroidea Bilateral como Presentación de un Adenocarcinoma Esofágico  
*Bilateral choroidal metastasis from an unknown adenocarcinoma of the esophagus*  
RICARDO J. SMITH; CHRISTIAN A. RUARTES SUAREZ;  
ANA L. GRAMAJÓ; CLAUDIO P. JUÁREZ; JOSÉ D. LUNA
- 35/37** Mixoma recidivante de conjuntiva  
*Recurrent myxoma of the conjunctiva, 40 and 15 years after previous resections*  
ANA RAGGIO, NICOLÁS CHARLES, DIEGO WERTHEIMER
- 38** MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA  
**38/41** La pregunta clínica bien construida: el primer paso en la práctica de la Medicina Basada en la Evidencia  
GABRIELA PALIS
- 42** EDITORIALES  
**42/44** Una nueva revista / Comité Editorial  
Publicaciones científicas: Un tema preocupante  
JUAN GALLO
- 45** NOTICIAS
- 46** INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

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

Hugo De Vecchi  
(Corrientes)

Elbio Dilascio  
(Tucumán)

Ricardo Dodds  
(Buenos Aires)

Juan Eduardo Gallo Barraco  
(Acassuso, prov. de Buenos Aires)

Pablo Larrea  
(San Juan)

Roberto Lavin  
(Buenos Aires)

Jorge Lynch  
(La Plata)

Roque Maffrand  
(Córdoba)

Enrique S. Malbran  
(Buenos Aires)

Arturo Maldonado Bas  
(Córdoba)

Eduardo Mayorga  
Argañaraz

(Buenos Aires)

Ivonne Mistelli  
(Mendoza)

Hugo Dionisio Nano  
(San Miguel, provincia de  
Buenos Aires)

Alberto Naveyra  
(La Plata)

Javier Odoriz Polo  
(Mendoza)

Susana Puente  
(Buenos Aires)

Carlos Remonda  
(Córdoba)

Roberto Sampaolesi  
(Buenos Aires)

Daniel Scorsetti  
(Buenos Aires)

Horacio Soriano  
(Buenos Aires)

Alfredo Stone  
(Mendoza)

Alejo Vercesi  
(Rosario)

Jaime Yankelevich  
(Buenos Aires)

### Revisores editoriales

Jorge Martins  
Raúl Escandar  
Josefina Cadet

**Domicilio editorial:** Las instrucciones para los autores se encuentra al final de la publicación. Correspondencia al editor, email: [secretaria@oftalmologos.org.ar](mailto:secretaria@oftalmologos.org.ar). Consejo Argentino de Oftalmología, Tte. Gral. Juan D. Perón 725, 6º piso, C1038AAO Buenos Aires, Argentina, teléfono 54 (11) 4325-5553, fax: 54 (11) 4325-0128.



### Consejo Argentino de Oftalmología • Comité ejecutivo 2006-2007

#### Presidente:

Dr. Ernesto Ferrer

#### Vicepresidente Ejecutivo:

Dr. Julio Manzitti

#### Secretaria:

Dra. Isabel Fernández  
de Román

#### Tesorero:

Dr. Pablo Daponte

#### Protesorero:

Dr. Guillermo Fridrich

#### Secretario adjunto:

Dr. Andrés Bastien

#### 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.

# Resistencia a las Nuevas Fluoroquinolonas en *Staphylococcus aureus* Aislados de Queratitis Bacterianas en Relación con la Presencia de Mutaciones Específicas

SILVIA B. ROSSETTI, LEONARDO P. D'ALESSANDRO

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Investigar la actividad in vitro de gatifloxacina (GAT) y moxifloxacina (MOX) en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de queratitis bacterianas, con mutaciones en los genes de las enzimas DNA girasa (*gyrA*) y Topoisomerasa IV (*grlA*), resistentes a ciprofloxacina (CIP) y ofloxacina (OFX).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se estudiaron 46 cepas de *S. aureus* resistentes a la CIP y OFX aisladas de queratitis bacterianas y 20 cepas susceptibles. Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) para CIP, OFX, GAT y MOX por la técnica de dilución en caldo. Las mutaciones en los genes *gyrA* y *grlA* se realizaron utilizando una técnica de PCR-RFLP.

**RESULTADOS:** Las cepas susceptibles no presentaron mutaciones y fueron sensibles a todas las fluoroquinolonas. Veintisiete de las 46 cepas resistentes tenían mutaciones en ambos genes *gyrA* y *grlA*, con CIMs de 32 a 256 µg/ml para CIP y OFX y CIMs de 4 a 64 µg/ml para GAT y MOX. Las restantes cepas sólo tenían una mutación en el gen *grlA* con CIMs de 16 a 32 µg/ml para CIP y OFX; de 0.12 a 4 µg/ml para GAT y de 0.06 a 4 µg/ml para MOX.

**CONCLUSIONES:** MOX y GAT fueron activas in vitro en cepas de *S. aureus* resistentes a CIP y OFX portadoras de una mutación, aisladas de queratitis bacterianas. En cambio, MOX y GAT no fueron activas in vitro en cepas portadoras de dos mutaciones. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 4-6*

**PALABRAS CLAVES:** Fluoroquinolonas, *Staphylococcus aureus*, resistencia bacteriana, mutaciones, queratitis bacteriana.

## Resistance to the new generation of fluoroquinolones and the presence of specific mutations in *Staphylococcus aureus* isolated from bacterial keratitis

### ABSTRACT

**PURPOSE:** To investigate the in vitro activity of gatifloxacin (GAT) and moxifloxacin (MOX) in ciprofloxacin (CIP) and ofloxacin (OFX) resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bacterial keratitis with mutations in the *grlA* and *gyrA* genes.

**MATERIAL AND METHODS:** Forty-six *S. aureus* strains, resistant to CIP and OFX isolated from bacterial keratitis and 20 susceptible strains were studied. The minimal inhibitory concentration (MIC) was established for CIP, OFX, GAT and MOX using the broth microdilution technique. *GyrA* and *grlA* gene mutations were identified using PCR-RFLP technique.

**RESULTS:** Susceptible strains were sensible to all the fluoroquinolones and did not present mutations. Twenty seven of the 46 resistant strains had mutations in both genes, *grlA* and *gyrA*, their MIC were 32 to 256 µg/ml for CIP and OFX, and 4 to 64 µg/ml for GAT and MOX. The remaining strains only had one mutation in the *grlA* gene, with a MIC of 16 to 32 µg/ml for CIP and OFX, 0.12 to 4 µg/ml for GAT, and 0.06 to 4 µg/ml for MOX.

**CONCLUSIONS:** MOX and GAT were active in vitro in *S. aureus* strains carriers of one mutation isolated from bacterial keratitis resistant to CIP and OFX. On the other hand, MOX and GAT were not active in vitro, in *S. aureus* strains carriers of two mutations. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 4-6*

**KEY WORDS:** Fluoroquinolones, *Staphylococcus aureus*, bacterial resistance, mutations, bacterial keratitis.

Recibido 12/05/2007  
Aceptado 27/06/2007  
Laboratorio de Microbiología  
y Biología Molecular,  
Fundación Oftalmológica  
Argentina Jorge Malbrán  
(SBR) y Clínica Oftalmológica  
Malbrán (LPD).  
Correspondencia:  
Dra. Silvia Rossetti  
Fundación Oftalmológica  
Argentina Jorge Malbrán,  
Buenos Aires, Argentina  
Azcuénaga 1077 - PB. B-1115  
silvia\_rossetti@fibertel.com.ar

**E**l *Staphylococcus aureus* es uno de los principales microorganismos productores de queratitis bacterianas. La resistencia de este germen a las fluoroquinolonas se ha incrementado en los últimos años tanto en cepas aisladas de infecciones sistémicas como oculares, y en especial dentro de los *S. aureus* meticilino-resistentes.<sup>1</sup> Las fluoroquinolonas

de 2<sup>da</sup> generación como la ciprofloxacina (CIP) y la ofloxacina (OFX) son efectivas contra bacterias gramnegativas pero su actividad sobre grampositivas es limitada por la aparición de resistencia.<sup>2</sup> Las fluoroquinolonas de 4<sup>a</sup> generación, moxifloxacina (MOX) y gatifloxacina (GAT), tienen mayor actividad sobre gérmenes grampositivos y mantienen su actividad sobre gramnegativas. Las

fluoroquinolonas de 2<sup>da</sup> generación inhiben la síntesis del DNA de bacterias grampositivas por acción sobre la Topoisomerasa IV, la MOX y la GAT, en cambio, tienen una acción dual sobre la DNA girasa (Topoisomerasa II) y la Topoisomerasa IV.<sup>3</sup> Los mecanismos más comunes de resistencia a las fluoroquinolonas desarrollados por los *S. aureus* involucran mutaciones en los genes que codifican las subunidades A de la DNA girasa y la topoisomerasa IV (*gyrA* y *griA* respectivamente), que se encuentran agrupadas en una región altamente homóloga llamada región determinante de resistencia a las quinolonas (QRDR). También se han descrito mutaciones en *gyrB*, gen que codifica la subunidad B de la DNA girasa y un mecanismo que consiste en la sobre-expresión del *norA*, gen que codifica a la proteína NorA. Esta proteína interviene en el transporte de las fluoroquinolonas y de otros compuestos no relacionados fuera de la bacteria.<sup>3</sup>

El objetivo de este trabajo fué estudiar cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de queratitis bacterianas, seleccionadas por ser resistentes in vitro a las viejas fluoroquinolonas y ser portadoras de mutaciones de resistencia, y comparar la susceptibilidad in vitro de distintas cepas de *S. aureus* a las 8-metoxi fluoroquinolonas, GAT y MOX, introducidas recientemente al mercado oftalmológico.

## Materiales y Métodos

Se estudió la actividad in vitro de GAT y MOX en 46 cepas de *S. aureus* meticilino-resistentes y resistentes a las viejas fluoroquinolonas OFX y CIP, aislados de queratitis bacterianas. También se estudiaron 20 cepas de *S. aureus* susceptibles a las fluoroquinolonas y a la meticilina aislados de queratitis bacterianas. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) para CIP, OFX, GAT y MOX fueron determinadas por la técnica de dilución en caldo de acuerdo a las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).<sup>4</sup> En las cepas de *S. aureus* se detectaron la presencia de *mecA* y las mutaciones de resistencia a las fluoroquinolonas en QRDR para *griA* en el codón 80 y para *gyrA* en el codón 84, mediante 3 técnicas de PCR independientes.<sup>5-7</sup> Para GAT y MOX se hallaron la CIM<sub>50</sub>, CIM<sub>90</sub> y se calculó el cociente inhibitorio ( $C_{max}/CIM_{90}$ ) utilizando los valores de la concentración corneal máxima ( $C_{max}$ ) publicados por los laboratorios con las dosificaciones propuestas por los respectivos autores.<sup>8,9</sup> La  $C_{max}$  utilizada fue de 48.5 µg/ml para MOX y de 15.7 µg/ml para GAT.

## Glosario de términos utilizados

CIM<sub>50</sub>: Concentración mínima de antibiótico necesaria para inhibir al 50% de las cepas.

CIM<sub>90</sub>: Concentración mínima de antibiótico necesaria para inhibir al 90% de las cepas.

$C_{max}$ : Concentración máxima de antibiótico que se obtiene en córnea utilizando terapia tópica.

IQ: Cociente Inhibitorio. Índice utilizado para predecir la eficacia antibacteriana de antibióticos concentración-dependientes. Se calcula con la fórmula  $C_{max}/CIM_{90}$ .

MPC: Concentración preventiva de mutaciones. Es la concentración de un antibiótico que previene el desarrollo de cepas resistentes por mutaciones.

*mecA*: el gen que codifica PBP2a, responsable de la resistencia a la meticilina y otros antibióticos β-lactámicos.

Concentración bactericida óptima y curvas de muerte bacteriana: Las fluoroquinolonas presentan una cinética de muerte bacteriana concentración-dependiente, por el contrario los antibióticos β-lactámicos son tiempo-dependientes con pocas diferencias de muerte bacteriana por encima de la CIM. Para las nuevas fluoroquinolonas la máxima muerte bacteriana se alcanza a 8 veces la CIM y el tiempo mínimo necesario para alcanzarlo es de 4 a 6 horas para los *Staphylococcus*.

## Resultados

Las cepas susceptibles no presentaron mutaciones y fueron sensibles a todas las fluoroquinolonas (Tabla 1). Veintisiete de las 46 cepas resistentes tenían mutaciones en ambos genes *griA* y *gyrA*; con CIMs de 32.0-256.0 µg/ml para CIP y OFX y CIMs de 4.0-64.0 µg/ml para GAT y MOX (Tabla 2). Las 19 cepas restantes sólo tenían una mutación en el gen *griA* con CIMs de 16.0-32.0 µg/ml para CIP y OFX; de 0.12-4.0 µg/ml para GAT y de 0.06-4.0 µg/ml para MOX (Tabla 3). Las 46 cepas resistentes a las fluoroquinolonas fueron resistentes a la meticilina y presentaron el gen *mecA*.

## Conclusiones

Las cepas estudiadas de *Staphylococcus aureus* susceptibles in vitro a las fluoroquinolonas no presentaron las mutaciones de resistencia *gyrA* y *griA*.

La moxifloxacina y gatifloxacina fueron altamente activas (CIM 0.06-0,12 µg/ml y 0.06-0.5 µg/ml respectivamente)

**Tabla 1. Cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a las fluoroquinolonas sin mutaciones.**

Fluoroquinolona	Rango (µg/ml)	CIM50 (µg/ml)	CIM90 (µg/ml)	IQ
Ofloxacina	0.12-2.0	0.25	1.0	NR
Ciprofloxacina	0.12-2.0	0.25	1.0	NR
Gatifloxacina	≤0.06-0.5	0.06	0.25	62.80
Moxifloxacina	≤0.06-0.12	0.06	0.12	404.16

Referencias: CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub>: concentración inhibitoria mínima para el 50% y 90% de las cepas estudiadas; IQ: cociente inhibitorio.

**Tabla 2. Cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a las fluoroquinolonas con 2 mutaciones una en *griA* y otra en *gyrA*.**

Fluoroquinolona	Rango (µg/ml)	CIM <sub>50</sub> (µg/ml)	CIM <sub>90</sub> (µg/ml)	IQ
Ofloxacina	64,0-≥256,0	128,0	≥256,0	NR
Ciprofloxacina	64,0-≥256,0	64,0	≥256,0	NR
Gatifloxacina	4,0-64,0	16,0	64,0	0,245
Moxifloxacina	4,0-64,0	16,0	64,0	0,757

Referencias: CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub>: concentración inhibitoria mínima para el 50% y 90% de las cepas estudiadas; IQ: cociente inhibitorio.

en las cepas de *S. aureus* susceptibles a las viejas fluoroquinolonas y no portadoras de mutaciones con CIMs inferiores a la CIP y OFX (CIM 0.12-2.0 µg/ml).

MOX y GAT fueron activas en cepas de *S. aureus* resistentes in vitro a CIP y OFX portadoras de una mutación en el gen *griA* con CIM de 16.0 a 32.0 µg/ml para CIP y OFX comparadas con CIM de 0.12 a 4 µg/ml para GAT y 0.06 a 4.0 µg/ml para MOX. Estas concentraciones son fácilmente alcanzables con tratamiento tópico en el estroma corneal aún teniendo en cuenta que es deseable alcanzar tanto la concentración preventiva de mutaciones (4 veces la CIM) como la concentración óptima bactericida, es decir, el máximo efecto de la curva de muerte bacteriana (8 veces la CIM).

Las 27 cepas de *S. aureus* resistentes a las fluoroquinolonas y meticilina resistentes portadoras de dos mutaciones en *gyrA* y *griA* presentaron CIMs para MOX y GAT de 4.0 a 64.0 µg/ml y por lo tanto fueron resistentes in vitro. Están en el límite de la concentración corneal que estos antibióticos pueden alcanzar sin tener en cuenta tanto la concentración preventiva de mutaciones como el máximo efecto de la curva de muerte bacteriana (4 a 8 veces la CIM).

Este estudio nos muestra que 27 de las 46 (58%) cepas de *S. aureus* resistentes a las viejas fluoroquinolonas y meticilino-resistentes aisladas de queratitis bacterianas, ya presentan mutaciones genéticas que pueden conducir al desarrollo de resistencias clínicas a las nuevas fluoroquinolonas. Es necesario implementar estrategias para evitar el desarrollo de resistencias bacterianas a las nuevas fluoroquinolonas.

El cociente inhibitorio (IQ) de 8 o más, nos permite pre-

**Tabla 3. Cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a las fluoroquinolonas con 1 mutación**

Fluoroquinolona	Rango (µg/ml)	CIM <sub>50</sub> (µg/ml)	CIM <sub>90</sub> (µg/ml)	IQ
Ofloxacina	16,0-32,0	16,0	32,0	NR
Ciprofloxacina	8,0-32,0	16,0	32,0	NR
Gatifloxacina	0,12-4,0	1,0	4,0	3,985
Moxifloxacina	0,06-4,0	0,25	2,0	12,4

Referencias: CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub>: concentración inhibitoria mínima para el 50% y 90% de las cepas estudiadas; IQ: cociente inhibitorio.

decir una excelente eficacia clínica de la MOX y GAT sobre cepas de *S. aureus* tanto sensibles a las viejas fluoroquinolonas como las resistentes portadoras de una mutación.<sup>10</sup> En cambio este cociente inhibitorio fue insuficiente en cepas resistentes portadoras de 2 mutaciones.

#### Referencias

- Goldstein MH, Kowalsky RP, Gordon YJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology* 1999;106:1313-8.
- Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000;107:1947-502.
- Hooper DC. Mechanisms of actions and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2000;31:S24-S28.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2000. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa.
- Sreedharan S, Oram M, Jensen B, et al. DNA gyrase *gyrA* mutations in ciprofloxacin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*: close similarity with quinolone resistance mutations in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1990;172:7260-2.
- Ferrero L, Cameron B, Manse B, et al. Cloning and primary structure of *Staphylococcus aureus* DNA topoisomerase IV: a primary target of fluoroquinolones. *Mol Microbiol* 1994;13:641-53.
- Geha DJ, Uhl JR, Gustaferra CA, and Persing DH. Multiplex PCR for identification of methicillin-resistant staphylococci in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 1994;32:1768-72.
- Robertson SM, Sanders M, Jasheway D, et al. Penetration and distribution of moxifloxacin and ofloxacin into ocular tissues and plasma following topical ocular administration to pigmented rabbits. Presented en Association for Research in Vision and Ophthalmology Meeting, 2003 (Abstract 1454).
- Wittpenn JR, Pascucci SE, Donnenfeld E, et al. Determination of corneal absorption and penetration of topical gatifloxacin. Presented en American Academy of Ophthalmology Meeting, 2004 (Abstract PA087).
- Wilhelmus Kr. Evaluation and prediction of fluoroquinolone pharmacodynamics in bacterial keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003;19:493-9.

# Rechazo corneal post queratoplastia laminar anterior predescemética en pacientes con ectasias corneales no inflamatorias

ENRIQUE S. MALBRAN, ENRIQUE MALBRAN,  
JORGE MALBRAN, CLARISA MENESCALDI

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir las características clínicas del rechazo del injerto en pacientes a los que se les realizó queratoplastia laminar anterior profunda debido a ectasias no inflamatorias de la cornea.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Serie de 4 casos y revisión de la literatura. Ninguno de los pacientes presentaba antecedentes de enfermedad inflamatoria previa ocular. A todos los pacientes se les realizó una queratoplastia laminar profunda anterior (QPLA) de espesor total, utilizando la técnica de "peeling off" asistida por aire.

**RESULTADOS:** El tiempo promedio entre la cirugía y la aparición del rechazo fue 9 meses (rango: 5-13 meses). Los signos fueron edema estromal difuso más edema epitelial (n=1), precipitados queráticos (n=1), infiltrados subepiteliales (n=1) y vascularización corneal (n=1). En todos los casos el cuadro revirtió con corticoides tópicos/intramusculares, con recuperación de la agudeza visual previa al rechazo.

**CONCLUSIÓN:** Con el advenimiento y el perfeccionamiento de nuevas técnicas quirúrgicas en la queratoplastia laminar anterior, y con la posibilidad cada vez mayor de poder llegar a planos más profundos, el riesgo y la aparición de rechazos inmunológicos estromales podría verse incrementado. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 7-11*

**PALABRAS CLAVE:** cornea, cirugía, queratoplastia, queratoplastia laminar anterior predescemética, rechazo inmunológico, queratocono, ectasia, LASIK.

## Stromal graft rejection after predescemetic deep anterior lamellar keratoplasty in patients with non-inflammatory corneal ectasias.

### ABSTRACT

**PURPOSE:** To describe the characteristics of graft rejection after predescemetic deep anterior lamellar keratoplasty performed for the management of non-inflammatory corneal ectasias.

**MATERIAL AND METHODS:** Series of cases and a review of the literature. A review of clinical charts of 4 patients who developed graft rejection after predescemetic deep anterior lamellar keratoplasty was performed. All surgical procedures were performed by the same surgeon (EMS) using the air assisted peeling off technique.

**RESULTS:** The patients ranged in age between 31 and 45 years. The mean time between keratoplasty and rejection was 9 months (range 5 to 13 months). One patient had suture associated stromal vascularization. Signs and symptoms included diffuse stromal and epithelial edema, keratic precipitates, subepithelial infiltrates, and stromal vascularization, one case each. The homograft rejection resolved in all cases after topical and systemic corticosteroid therapy.

**CONCLUSIONS:** The developments and advances of new surgical techniques in deep anterior lamellar keratoplasty, and the availability to reach deeper stromal dissection planes, may increase the risk of stromal graft rejection. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 7-11*

**KEY WORDS:** cornea, surgery, keratoplasty, lamellar graft, predescemetic anterior lamellar graft, rejection, keratoconus, ectasia, LASIK

Recibido 3/3/2007  
Aceptado 15/4/2007  
Clínica Oftalmológica Malbran  
y Fundación Oftalmológica  
Argentina Jorge Malbran,  
Buenos Aires, Argentina.  
Correspondencia:  
Dr. Enrique S. Malbran,  
Clínica Oftalmológica Malbran,  
Parera 164, 1114, Buenos  
Aires, Argentina  
emalbran@fibertel.com.ar

La queratoplastia laminar es un procedimiento quirúrgico antiguo, popularizado por Arhur Von Hippel en 1886.<sup>1</sup> Tradicionalmente, la técnica consistía en la disección laminar de la cornea donante y del receptor hasta medio estroma. Castroviejo, a través de su electroqueratótomo, permitió una mayor precisión en la resección del botón donante.<sup>2</sup> Luego, Jose I. Barraquer desarrolló un micro-

queratomo para ser utilizado tanto en el botón donante como para la cornea receptora.<sup>3</sup> Otros adelantos, incluyeron la técnica de "peeling off" de Malbran, en la cual se realiza una disección del tejido receptor a través de una maniobra de tracción sostenida con pinza.<sup>4-5</sup> Hallerman, propuso el uso de donantes de espesor completo, primero con endotelio y luego sin él, siendo esta última la más recomendada.<sup>6</sup>

El desarrollo de técnicas, como la queratoplastia asistida por aire descrita por Arenas-Archila,<sup>7</sup> hidrodelaaminación, el uso de viscoelástico y más recientemente la técnica de "Big Bubble" descrita por Anwar,<sup>8</sup> todas con el objetivo de llegar a planos pre-descemeticos o de Descemet que permitirían una mejor agudeza visual al lograrse una menor interfase. Más recientemente hemos modificado la técnica del "peeling off" que nos permitió llegar a planos predescemeticos, sin el riesgo de perforación, ni desprendimiento de la Descemet y con resultados visuales y transparencia completa comparables a aquellas técnicas en las que se denudan la membrana de Descemet.<sup>9-13</sup>

Actualmente, gracias a las nuevas técnicas quirúrgicas que permiten llegar a planos más profundos y dejar la membrana de Descemet expuesta, la queratoplastia laminar volvió a adquirir un lugar importante en el manejo de la patología corneal.<sup>14</sup>

La queratoplastia laminar presenta ciertas ventajas sobre la queratoplastia penetrante, ya que al tratarse de un procedimiento no penetrante disminuye las complicaciones intraoculares como hemorragia expulsiva, catarata, aumento de la presión intraocular y endoftalmítis; elimina la reacción inmunológica endotelial; y tiene un menor riesgo pérdida de células endoteliales. Además, los criterios de calidad de la córnea donante son menos estrictos, lo cual resulta relevante en países subdesarrollados con menor disponibilidad de tejido. Sin embargo, cabe mencionar que la agudeza visual tras la queratoplastia laminar es inferior en una línea de la cartilla de Snellen, al compararla con la queratoplastia penetrante, y que se trata de una técnica quirúrgica de mayor complejidad.<sup>15-16</sup> Si bien la probabilidad de rechazo es muy baja, la pérdida de visión debido al desarrollo de una reacción de homoinjerto es un riesgo a considerar en la queratoplastia laminar anterior profunda. En este trabajo describimos cuatro casos de queratoplastia laminar que desarrollaron rechazo estromal.

## Pacientes y Métodos

Diseño: Serie de casos. Se revisaron las historias clínicas de 25 pacientes con diagnóstico de queratocono o ectasia post Lasik a los que se realizó una queratoplastia laminar profunda anterior utilizando la técnica del "peeling off", operados entre los años 2002 y 2006. Del total de 27 ojos operados, cuatro pacientes desarrollaron rechazos del injerto. Se evaluó el tiempo entre la queratoplastia y el rechazo, las características biomicroscópicas, el tratamiento, la resolución de la enfermedad y agudeza visual final.

## Reporte de casos

### Caso 1

Hombre de 41 años de edad, con diagnóstico de queratoco-

no y maculopatía miópica (mancha de Fuchs) bilateral. En agosto del 2004 se realizó queratoplastia laminar profunda anterior (QPLA) de espesor total en su ojo izquierdo, utilizando la técnica de "peeling off" asistida por aire. Se colocó un botón corneal de 9,5 mm sobre la cornea receptora previamente trepanada con el mismo diámetro. Se realizó sutura con 8 puntos simples y sutura continua con nylon 10-0. El tratamiento post quirúrgico se realizó con tobramicina 0,3% y dexametasona 0,1%, disminuyendo progresivamente las dosis, hasta ser suspendida dos meses después. La agudeza visual post operatoria fue sin corrección cuenta dedos y con corrección 20/100 (-7.00 -6.00 a 25°).

Ocho meses después de la cirugía el paciente consultó por visión borrosa de 24 hrs. de evolución. Su agudeza visual era cuenta dedos y no mejoraba con corrección. El examen biomicroscópico reveló edema estromal difuso. Se trató con dexametasona intramuscular y acetato de prednisolona 1% tópica cada hora, disminuyendo progresivamente las dosis.

En controles posteriores se observaron precipitados queráticos endoteliales finos inferiores (Fig.1). Una semana después, la agudeza visual mejoró a 20/100 y en la biomicroscopía se constató la presencia de pliegues finos y cornea de espesor normal (Fig. 2).

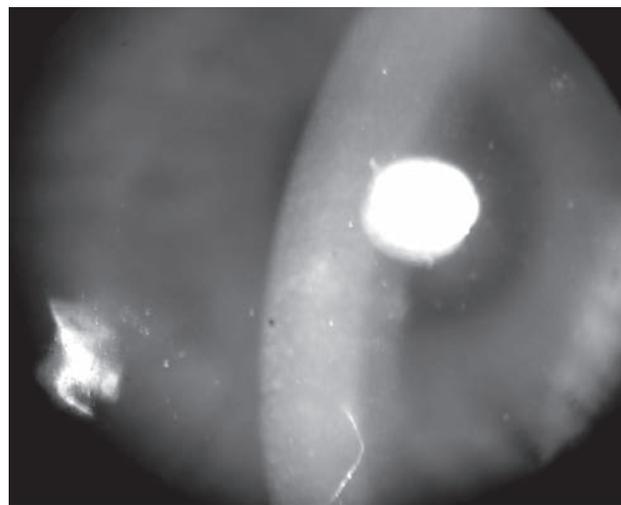


Figura 1. Caso 1. Cornea con edema estromal y precipitados queráticos endoteliales finos inferiores.

### Caso 2

Mujer de 31 años, con diagnóstico de queratocono bilateral. La paciente presentaba antecedentes de asma bronquial y queratoplastia penetrante en su ojo izquierdo realizada seis años atrás sin complicaciones.

Se realizó QPLA de espesor total en el ojo derecho, utilizando la misma técnica quirúrgica. El tratamiento post quirúrgico se realizó con tobramicina 0,3% y dexametasona 0,1%, disminuyendo la dosis progresivamente. La agudeza visual post-operatoria era sin corrección 20/70 y con corrección

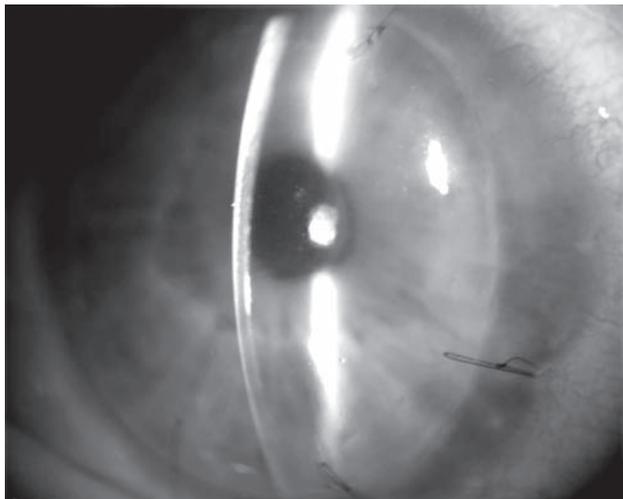


Figura 2. Caso 1. Una semana después, se observan pliegues finos y cornea de espesor normal.

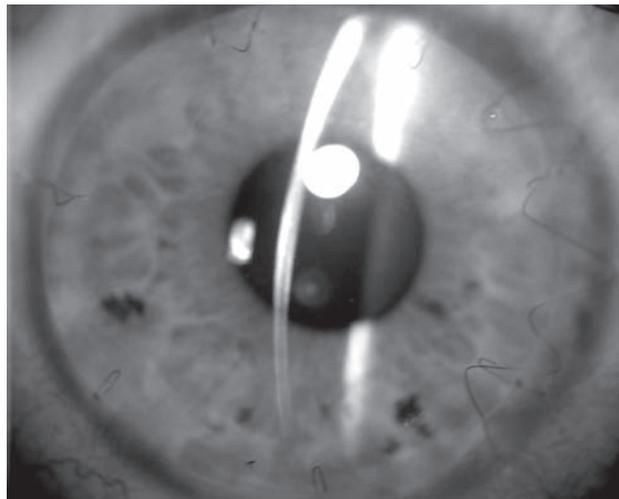


Figura 3. Caso 2. Apariencia biomicroscópica de la cornea 6 meses después del rechazo con edema estromal leve central.

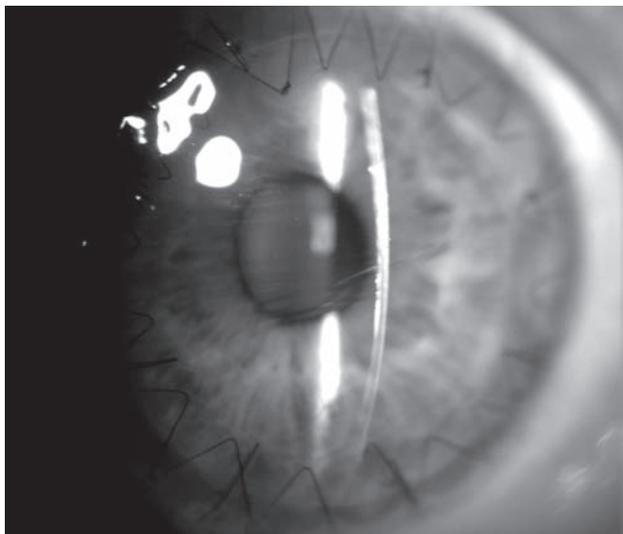


Figura 4. Caso 3. Dos meses después del rechazo la cornea es de grosor normal sin infiltrados subepiteliales.

20/50 (-0.75 -3.00 a 5°). Diez meses después, la paciente consultó por disminución de la visión en su ojo derecho. La agudeza visual era 20/80 y no mejoraba con corrección. En el examen biomicroscópico se observó edema estromal central tipo disciforme, que se trató con dexametasona 1%. Seis meses después (Fig. 3), la agudeza visual de la paciente en ese ojo era 20/60 sin corrección y 20/40 con -1.50 -2.50 a 60°. El cuadro revirtió completamente.

### Caso 3

Mujer de 44 años de edad, con ectasia post LASIK en ambos ojos. Su agudeza visual sin corrección era de 20/200 y con corrección 20/50 (-10.50 -1.50 x 95°) en su ojo derecho y 20/30 (-3.50 -1.25 x 90) en el ojo izquierdo. Se realizó QPL anterior de espesor total en OD utilizando la misma

técnica quirúrgica que en los casos anteriores. El tratamiento post quirúrgico se realizó con tobramicina 0,3% y dexametasona 0,1%, disminuyendo la dosis progresivamente. La agudeza visual post-operatoria era con corrección 20/100 (-3.00 -3.00 a 51°).

En un control realizado trece meses después, se observó en el examen biomicroscópico infiltrados subepiteliales compatibles con rechazo subepitelial. La paciente no refería haber padecido síntomas de conjuntivitis. Fue tratada con corticoides tópicos (loteprednol 0,5%) en dosis descendientes por 2 meses. El cuadro revirtió completamente (Fig. 4).

### Caso 4

Hombre de 45 años de edad con diagnóstico de queratocoma en el ojo derecho. El paciente presentaba miopía alta en ambos ojos. Su agudeza visual con corrección era <20/400 (-9.00) en su ojo derecho y 20/40 (-7.00 -1.00 a 110°) en su ojo izquierdo. Se realizó una QPL anterior de espesor total en OD utilizando la misma técnica quirúrgica que en los otros casos. El tratamiento post quirúrgico se realizó con tobramicina 0,3% y dexametasona 0,1%, disminuyendo la dosis progresivamente. La agudeza visual post operatoria era cuenta dedos sin corrección y 20/100 con corrección (-16.00 -0.50 a 51°).

En un control posterior, cinco meses después de la cirugía, se constató en la biomicroscopía neovascularización inferior y la sutura continua floja, por lo que fue retirada. Una semana después el paciente presentó en el examen biomicroscópico edema estromal difuso (Fig. 5), que fue interpretado como rechazo y fue tratado con acetato de prednisolona 1% tópico cada 3 hs y dexametasona intramuscular. El tratamiento tópico fue retirado progresivamente. Un mes más tarde, se observó en la biomicroscopía depósitos en la entrecara del inerte laminar y cornea de espesor normal (Fig. 6), perma-

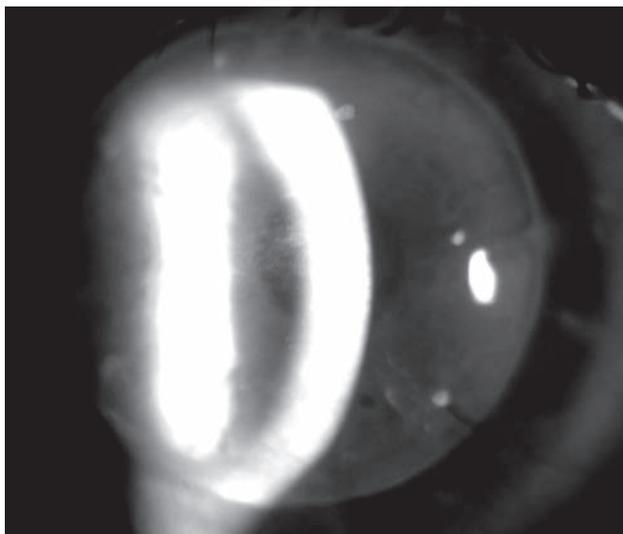


Figura 5. Caso 4. Edema estromal desarrollado una semana después de un control 5 meses después del injerto laminar.

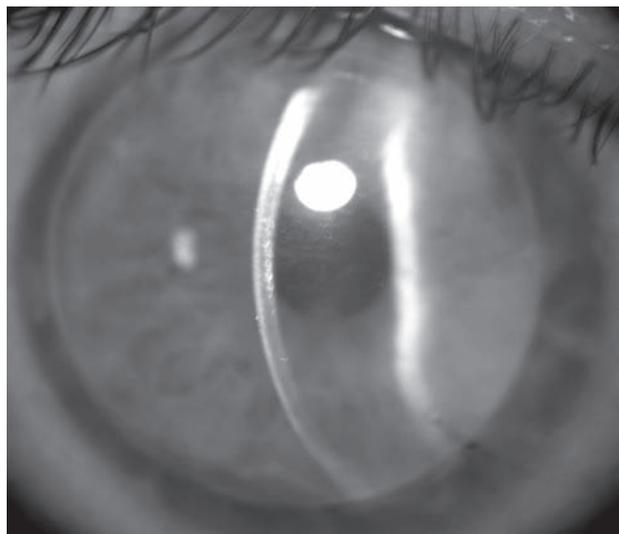


Figura 6. Caso 4. Un mes después del rechazo la cornea presenta depósitos en la interfase del injerto laminar y espesor normal.

neciendo así hasta su último control nueve meses después de la queratoplastia.

### Discusión

El objetivo de la queratoplastia laminar anterior profunda al remover el estroma receptor a un nivel más profundo es minimizar la cicatrización de la interfase. También elimina el riesgo de rechazo endotelial, permitiendo así un mejor resultado en la agudeza visual final del paciente.

El rechazo inmunológico en injertos laminares fue mencionado, como hipótesis, inicialmente por Maumenee en 1973.<sup>17</sup> Soong et al<sup>18</sup> y Saini et al,<sup>19</sup> comunicaron una prevalencia de 1,9% (1 de 52 ojos) y 1,4% (2 de 138 ojos) respectivamente. Goto et al,<sup>20</sup> publicaron dos casos de rechazo en queratoplastia laminar con indicaciones terapéuticas y buena respuesta a corticoides tópicos.

En la Tabla 1 figuran las características de los casos publicados de rechazo de injerto en queratoplastia laminar anterior profunda. Al-Torbak et al,<sup>21</sup> publicaron un caso de presunto rechazo estromal en una niña de 13 años a los 16 meses de una queratoplastia laminar anterior profunda secundaria a queratocono, que regresionó completamente luego del tratamiento tópico intensivo con acetato de prednisolona 1%. Watson et al,<sup>22</sup> describieron las características clínicas y factores de riesgo en rechazos inmunológicos en queratoplastias laminares en 6 pacientes con diagnóstico de queratocono. En dicho trabajo los autores no encontraron factores de riesgo estadísticamente significativos en cuanto a queratoplastias anteriores, queratoplastias en el ojo contralateral, atopía, incremento de PIO y vascularización del receptor al compararlo con un grupo control. El tiempo de aparición del rechazo fue de 10 meses (rango 3-24 meses).

En la mayoría de los casos el edema epitelial precedió al rechazo estromal. Un paciente presentó infiltrados subepiteliales. Cuatro de los seis pacientes revirtieron con tratamiento intensivo con corticoides tópicos. En un trabajo publicado más recientemente por los mismos autores, describieron los distintos patrones de rechazo en QL anterior profunda en siete pacientes y estudiaron los factores de riesgo potenciales para rechazo.<sup>23</sup> Cuatro pacientes eran atópicos y uno tenía neovascularización profunda. El tipo de rechazo fue epitelial aislado en un solo caso, estromal puro en tres casos, y tres casos con patrón mixto (epitelial más estromal). Cinco de los siete pacientes revirtieron con tratamiento tópico. En nuestra serie de casos, las QPL anteriores profundas fueron realizadas por el mismo cirujano (ESM). La cirugía realizada fue queratoplastia laminar anterior profunda, predescemética de espesor subtotal, en la cual el botón donante es de espesor total sin endotelio y en el tejido receptor se remueve hasta los estratos predesceméticos del estroma sin denudar la misma descemet. Se utilizó la técnica de "peeling off" de Malbran modificada, al ser asistida por aire para llegar a un plano más profundo. Nosotros observamos los cuatro casos de rechazo estromal en 27 ojos (14,8%) de 25 pacientes con diagnóstico de queratocono o ectasia post lasik, operados con la técnica del "peeling off" entre los años 2002 y 2006. En una serie anterior,<sup>24</sup> en donde la resección de la queratoplastia laminar fue realizada a medio estroma, observamos solo un caso de rechazo estromal en una totalidad de 70 ojos (1,4%). Estas observaciones parecerían indicar que la aparición de rechazo inmunológico estromal podría verse aumentada en queratoplastias laminares anteriores que lleguen a planos más profundos.

Ninguno de los pacientes aquí reportados presentaba antecedentes de enfermedad inflamatoria previa ocular inclu-

**Tabla 1. Características de casos publicados de rechazo de injerto en queratoplastia laminar anterior profunda.**

	Al Torbak y col. <sup>21</sup>	Watson y col. <sup>23</sup>	Malbran y col. (este trabajo)
Nº de casos	1	7	4
Diámetro de QPL	8,0 mm	7,0-8,0 mm	9,5 mm
Tiempo medio de rechazo	16 meses	15 meses	9 meses
Tipo de rechazo	Estromal	Epitelial (3)** Estromal (1) Mixto(3)	Subepitelial (1) Estromal (2) Mixto (1)
Tratamiento	Prednisolona *	Dexametasona † ciclosporina oral	(3) Prednisolona* (1)Dexametasona † (1)Dexametasona ††
Seguimiento	Revirtió 2 semanas	Revirtió en 5 de los 7 pacientes	Revirtieron todos

\*Acetato de prednisolona 1%, †Dexametasona 0,1% tópica, ††Acetato de Prednisolona 1% tópica y Dexametasona 1% intramuscular (1 caso). \*\*Número de casos entre paréntesis.

yendo queratitis herpética recurrente, queratoconjuntivitis vernal o atopía. El tiempo promedio entre la cirugía y la aparición del rechazo fue de 9 meses (rango 5 -13 meses). En el examen biomicroscópico se observó edema estromal difuso acompañado en un caso de edema epitelial, y otro de precipitados queráticos. Esto último fue interpretado como una respuesta inflamatoria en cámara anterior secundaria al rechazo estromal ya que no existe la posibilidad de rechazo endotelial. Uno de los pacientes presentó infiltrados subepiteliales sin referir antecedentes previos de conjuntivitis viral, que es el diagnóstico diferencial. Un paciente presentó vascularización corneal. En todos los casos el cuadro revirtió con corticoides tópicos/ intramusculares. La agudeza visual volvió a la registrada previamente al rechazo en todos los ojos operados.

El rechazo inmunológico en injertos laminares de la cornea es una entidad infrecuente. A pesar de ello, el oftalmólogo debe estar alerta ante esta posibilidad, ya que el correcto diagnóstico y tratamiento precoz mejora la sobrevida del injerto laminar y consecuentemente el bienestar del paciente.

#### Bibliografía

- von Hippel A. Eine neue methode der hornhauttransplantation. *Albrecht V Graefes Arch Ophthalmol* 1888;34:108-30.
- Castroviejo R. Electrokeratotome for the dissection of lamellar grafts. *Am J Ophthalmol* 1959;47:226-30.
- Barraquer JI. Special methods in corneal surgery. En: King JH, McTigue JW. *The Cornea World Congress*. London: Butterworths, 1965, p. 586-604.
- Malbran E. Lamellar keratoplasty in keratoconus. En: King JH, McTigue JW. *The Cornea World Congress*. London: Butterworths, 1965, p. 511-8.
- Pollack FM. Lamellar keratoplasty: Malbran's "peeling off" technique. *Arch Ophthalmol* 1971;86:293-5.
- Hallerman W. Zur Technik der lamellaren keratoplastik. *Klin. Monatsbl. Augenh* 1959; 135:252-9.
- Archila EA. Deep lamellar keratoplasty dissection of host tissue with intrastromal air injection. *Cornea* 1985;3:217-18.
- Anwar M, Teichmann KD. Big bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:398-403.
- Malbran ES. Lamellar grafts may be reflowering. *Highlights Ophthalmol* 1989;27:5.
- Malbran ES, Malbran E, Malbran J. The present scope of lamellar grafts. *Highlights Ophthalmol* 2004;32:1-6.
- John TH, Malbran ES. Classification of lamellar corneal surgery. En: John T. *Surgical techniques in anterior and posterior lamellar corneal surgery*. New Delhi: Jaypee Brothers, 2006, p. 36-43.
- Malbran ES, Malbran E Jr, Malbran J. Anterior lamellar keratoplasty and "peeling-off" technique. En: John T. *Surgical techniques in anterior and posterior lamellar corneal surgery*. New Delhi: Jaypee Brothers, 2006, p.47-93.
- Malbran ES. Anterior lamellar keratoplasty and peeling off technique in secondary corneal ectasias. En: Arenas E, Hoyos J. *Step by step lamellar corneal graft*. New Delhi: Jaypee Brothers, 2006, p 56-104.
- Terry MA. The evolution of lamellar grafting techniques over twenty-five years. *Cornea* 2000;19:611-6.
- Panda A, Bageshwar LM, Ray M., et al. Deep lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for corneal lesions. *Cornea* 1999; 18:172-5.
- Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:159-65.
- Maumenee AE. Clinical patterns of corneal graft failures. En: Porter R, Knight J. *Corneal grafts failures*. Ciba Foundation Symposium. 15. New York: Elsevier, 1973, p. 5-15.
- Soong H.K., Katz DG, Farjo AA, et al. Central lamellar keratoplasty for optical indications. *Cornea* 1999;18:249-56.
- Saini JS, Jain AK, Sukhija J, Saroha V. Indications and outcome of optical partial thickness keratoplasty. *Cornea* 2003;22:111-3.
- Goto S, Fukuhara A, Miyasaka H, Watabe T. Therapeutic keratoplasty using corneas obtained from keratoconus patients. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996;100:905-10.
- Al-Torbak A, Malak M, Teichmann KD, Wagoner MD. Presumed stromal graft rejection after deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 2005;24:241-3.
- Watson SL, Tuft S, Dart JK. Rejection following deep lamellar keratoplasty (DLK). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44 "ARVO E-Abstract" 4683.
- Watson SL, Tuft S, Dart JK. Patterns of rejection after deep lamellar keratoplasty. *Ophthalmology* 2006; 113:556-60.
- Malbran E, Stefani C. Lamellar keratoplasty in corneal ectasias. *Ophthalmologica* 1972; 164:59-70

# Manifestaciones oculares de la histiocitosis de células de Langerhans: Revisión de 40 casos.

ALEJANDRA C. IURESCIA, JAVIER RENDO,  
FEDERICO LUENGO GIMENO, JULIO MANZITTI

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir las manifestaciones oftalmológicas de los niños con histiocitosis de células de Langerhans (HCL), y correlacionarlas con las alteraciones locales y sistémicas, y su evolución.

**MÉTODOS:** Se revisaron las historias clínicas de 51 pacientes ingresados en el servicio de oftalmología de un hospital pediátrico y se seleccionaron 40 casos con diagnóstico de HCL confirmado por biopsia. Todos los pacientes fueron examinados por un equipo constituido por clínica médica, hemato-oncología, neurología y oftalmología.

**RESULTADOS:** La edad promedio fue de 2 años y no hubo diferencias en el sexo. La patología sistémica más frecuente fue diabetes insípida (27,5% y la secuela ocular más evidente fue la atrofia sectorial de papila (25%). Siete pacientes (17,5%) fallecieron durante el tratamiento y seguimiento.

**CONCLUSIONES:** El diagnóstico precoz y la terapéutica adecuada disminuyen los potenciales riesgos de secuelas oculares y sistémicas, las cuales son irreversibles. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 12-15*

**PALABRAS CLAVES:** histiocitosis, células de Langerhans, ocular, órbita, pediatría

## Clinical manifestations of Langerhans cell histiocytosis of the orbit: A review of 40 cases.

### ABSTRACT

**PURPOSE:** To describe the clinical characteristics of children with Langerhans cell histiocytosis of the orbit, and to evaluate systemic manifestations and the results of management.

**PATIENTS AND METHODS:** Retrospective, consecutive, case series of patients examined from 1990 through 2000 at the service of ophthalmology of a children hospital in Buenos Aires. Forty of 51 patients meet the criteria of biopsy proved histiocytosis including the demonstration of CD1+. All patients were evaluated by a multidisciplinary group including physicians, oncologists, hemathologists, neurologists, and ophthalmologists.

**RESULTS:** The mean of the patients was 2 years (range 5 months – 12 years), with equal distribution among sexes. Four cases were seen in consultation from the hemathology service. The most frequent sign was proptosis, and swelling of the temporal fossa. Five children presented with presumed orbital cellulitis. Diabetes insipidus was present in 27,5% of cases. Sectorial optic atrophy developed in 25%. Seven patients died of the disease.

**CONCLUSIONS:** Early diagnosis and appropriated management may reduce the potential risk of ocular and systemic complications. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 12-15*

**KEY WORDS:** Langerhans cell histiocytosis, ocular, orbit, paediatric ophthalmology

Las histiocitosis están caracterizadas por la proliferación localizada o sistémica de células fagocíticas mononucleares y células dendríticas. En el año 1987, las entidades conocidas como histiocitosis X, enfermedad de Hand-Schüller-Christian, enfermedad de Letterer-Siwe y granuloma eosinófilo fueron agrupadas y reclasificadas como histiocitosis de células de Langerhans (HCL).<sup>1</sup>

Las histiocitosis de células de Langerhans representan 1% al 2% de los tumores orbitarios. La principal característica del compromiso orbitario es una lesión osteolítica del techo orbitario localizada en el cuadrante superotemporal. Ante la sos-

pecha clínica el diagnóstico se confirma mediante el estudio histopatológico de tejido obtenido por biopsia de la órbita.<sup>2</sup> Se han observado remisiones después de la biopsia de órbita con o sin curetaje de la masa tumoral con compromiso óseo.<sup>3</sup> El tratamiento es variado. Aunque algunos autores han logrado remisiones utilizando radioterapia externa a bajas dosis, el tratamiento de elección en lesiones localizadas es corticoides intralesionales.<sup>2</sup> Otros autores sugieren el uso de corticoides sistémicos o quimioterapia cuando hay recidivas y en enfermedad diseminada.<sup>3</sup> En estos últimos el pronóstico es malo y la mortalidad de este grupo puede llegar al 10% de los casos.

Recibido 27/03/2007  
Aceptado 29/06/2007  
Servicio de Oftalmología,  
Hospital de Pediatría  
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan",  
Buenos Aires.  
Autor responsable:  
Dra. Alejandra Iurescia  
Hospital de Pediatría  
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan"  
Pichincha 1890  
(CPA: C 1249 ABP)  
Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires  
República Argentina  
lurescia@ciudad.com.ar



Figura 1. Niño con proptosis del ojo izquierdo y tumefacción de la pared temporal de la órbita.

Las descripciones de HCL con compromiso orbitario han sido usualmente en formato de reportes de casos aislados y series con un número reducido de pacientes.<sup>4-9</sup> El propósito de este trabajo fue analizar las manifestaciones clínicas oftalmológicas de niños con HCL examinados y tratados en un hospital pediátrico.

### Pacientes y Métodos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes ingresados con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" entre los años 1990 y 2000. Todos los pacientes fueron examinados por un equipo multidisciplinario que incluyó los servicios de clínica médica, hemato-oncología, neurología y oftalmología. En el período de tiempo evaluado ingresaron en el servicio de oftalmología 51 niños con diagnóstico presuntivo de HCL. En 40 de ellos, el diagnóstico se confirmó por biopsia y su estudio histopatológico correspondiente incluyendo inmunohistoquímica para identificación fenotípica de células de Langerhans (anticuerpo CD1a positivo), y constituye la población analizada. Se analizaron las características clínicas de presentación, los resultados de los estudios por imágenes, tratamientos realizados y estado de la enfermedad durante el seguimiento.

### Resultados

La edad media fue de 2 años con un rango entre 5 meses y 12 años. No hubo predominancia de género (femenino 19 (47,5%) y masculino 21 (52,5%). Todos los pacientes fueron ingresados inicialmente en el servicio de oftalmología excepto 4 niños que fueron examinados en interconsulta referidos por el servicio de hemato-oncología. El tiempo medio de evolución previo a la consulta fue de un mes (rango 15 días a



Figura 2. TC imagen axial, mostrando marcada osteólisis de la pared ósea de órbita con masa orbitario que también se extiende a la cavidad intracranial anterior y a la fosa temporal.

2 meses). El motivo de consulta más frecuente fue proptosis o hinchazón temporal/palpebral en 36 casos (90%) (Figs 1 y 3). En 5 pacientes (13,9%) se consideró inicialmente el diagnóstico presuntivo de celulitis orbitaria. En los estudios por imágenes se observaron los hallazgos característicos de imágenes osteolíticas, combinadas o no con focos osteoblásticos, cuya localización preferencial fueron en el techo y la pared lateral de la órbita (Figs 2 y 4).

Las manifestaciones sistémicas o extraoculares encontradas fueron diabetes insípida en 11 niños (27,5%), retraso madurativo en 2 niños (5%), hipotiroidismo en 2 niños (5%) e hipoacusia secundaria a otitis media en 2 niños (5%).

Todos los pacientes con lesión unifocal o multifocal monosistémica fueron tratados con corticoides, y quimioterapia en casos multifocales y multisistémicos. La secuela ocular más frecuente fue ambliopía en 12 pacientes (30%), atrofia sectorial de papila en 10 pacientes (25%), y ptosis en 2 infantes (5%). Siete pacientes fallecieron durante el transcurso del tratamiento. Las causas de muerte fueron disfunción pulmonar y hepática (4 pacientes), falla multiorgánica (2 pacientes) y colangitis esclerosante (1 paciente). Un paciente abandonó el tratamiento y falleció 9 meses después de la consulta inicial.

### Discusión

La Sociedad de Histiocitosis redefinió la clasificación de histiocitosis en niños. La Clase I incluye a las histiocitosis de Langerhans, Clase II las histiocitosis de fagocitos mononucleares excluyendo a las células de Langerhans y Clase III a las histiocitosis malignas. Recientemente se propuso una revisión de esta clasificación denominando a estas enfermedades desórdenes relacionados con células dendríticas cuyos grupos más frecuente son las histiocitosis de células de Langerhans, los desórdenes relacionados con macrófagos eritrofagocíticos y las histiocitosis maligna (Tabla).<sup>10</sup> La divi-



Figura 3. Niña con proptosis del ojo derecho.



Figura 4. TC imagen axial; se observa un tumor con osteólisis de los huesos de la órbita con extensión de la masa en la fosa cerebral anterior y en la región nasal.

sión entre granuloma eosinófilo, enfermedad de Hand-Schüller-Christian y enfermedad de Letterer-Siwe para describir cuadros con compromiso local o sistémico de pronósticos diferentes se ha dejado de utilizar. Actualmente las HCL se dividen en restrictas y extensas.<sup>11</sup> Las primeras incluyen a localizaciones monosistémicas: 1) lesiones cutáneas solamente, 2) lesiones unifocales, con o sin diabetes insípida y con o sin ganglios regionales, 3) lesiones multifocales con o sin diabetes insípida y con o sin ganglios regionales. El compromiso extenso multifocal y multisistémico, esta dado por la presencia de lesiones viscerales con o sin compromiso óseo, cutáneo o ganglionar.

Las lesiones osteolíticas de la HCL son manifiestas en el 78% de los pacientes con HCL. Estas lesiones tienen una predilección por los huesos planos, particularmente de la cabeza. La localización orbitaria ocurre en el 11% de los casos y constituye frecuentemente una lesión monostótica con compromiso del hueso frontal. La osteólisis que caracteriza a esta patología se produce ya que las células de Langerhans patológicas generan un aumento de la producción de citoquinas, particularmente interleukina 1 y prostaglandinas E2 que son las responsables de la lisis ósea.<sup>12</sup> Junto con la lesión ósea se puede observar también infiltración de los tejidos blandos de la órbita. Con los estudios por imágenes es posible visualizar en forma conjunta focos osteolíticos y osteoblásticos en la misma lesión. Las lesiones osteolíticas, cuya localización preferencial es el techo y la pared lateral orbitaria, deben diferenciarse de las metástasis orbitarias a partir de neoplasias observadas en la edad pediátrica.

Tanto las complicaciones como las secuelas dependen no solo de la extensión de la enfermedad orbitaria, sino también de la extensión sistémica y la terapéutica en tiempo y forma adecuada. Para evitarlas se debe realizar la biopsia ante un infante con proptosis considerando que el primer diagnóstico diferencial a tener en cuenta es el de rhabdomyosarcoma. La confirmación anatomopatológica se realiza con inmuno-his-

toquímica con tinción positiva para anticuerpo CD1a, o la demostración de estructuras intracelulares típicas denominadas cuerpos o gránulos de Birbeck.<sup>13</sup>

Las alteraciones neurooftalmológicas más frecuentes en pacientes con HCL incluyen entre otras: ptosis, edema de papila seguida de atrofia y parálisis del VI nervio.<sup>14-15</sup> En nuestra estadística la secuela más frecuente fue la atrofia sectorial de papila en el 25% de los infantes. Consideramos que esta secuela es consecuencia de la patología de base, ya que la localización en el techo orbitario hace más vulnerable esta zona papilar.

#### Tabla. Clasificación de las Histiocitosis en Niños.<sup>1</sup>

Clase	Enfermedad
I	Histiocitosis de células de Langerhans
II	Histiocitosis de fagocitos mononucleares no cél. de langerhans <ul style="list-style-type: none"> <li>- Xantogranuloma juvenil</li> <li>- Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (Enfermedad de Rosai y Dorfmann)</li> <li>- Reticulohistiocitoma</li> <li>- Linfocitosis hemofagocítica (formas familiares y reactivas)</li> </ul>
III	Desórdenes histiocíticos malignos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histiocitosis maligna</li> <li>- Leucemia monolítica aguda</li> <li>- Linfoma histiocítico (verdadero)</li> </ul>

La terapéutica con esteroides inhibe los mediadores estimulados por las células de Langerhans. Los corticoides pueden asociarse con quimioterapia usando vinblastina, y en algunos centros ciclofosfamida o busulfan. La recomendación de pacientes con enfermedad unifocal orbitaria es realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico y realizar curetaje de la lesión con o sin corticoides intralesionales. Los pacientes con lesiones más extensas e infiltrativas y las recidivas pueden beneficiarse de quimioterapia y corticoides sistémicos. Los

pacientes que responden mejor al tratamiento durante los primeros 6 meses presentan una mayor supervivencia y menor progresión de la enfermedad. Un trabajo realizado en Argentina destaca que el sitio más común de reactivación y secuelas es el tejido óseo y el hipotálamo.<sup>16</sup>

Un estudio de 263 pacientes con HCL realizado en la Clínica Mayo (Minnesota) reveló que la población pediátrica representaba el 65% de los pacientes (rango 2 meses a 71 años).<sup>17</sup> Se asoció a diabetes insípida en el 15,2% de los casos, siendo más bajo que en nuestra casuística (27%). Estas diferencias podrían deberse a que nuestros pacientes son pediátricos y que la diabetes insípida se asocia particularmente con este grupo etario. Esta patología requiere reemplazar a largo plazo la deficiencia hormonal con acetato de desmopresina.

Macheron y col.,<sup>18</sup> realizaron un estudio retrospectivo de 30 pacientes reunidos entre los años 1975 y 2005 en 6 hospitales de Australia. La mayoría de los pacientes eran varones (80%) y de mayor edad (media 9,5 años). Coincidiendo con nuestra serie el 80% tenían enfermedad unifocal y monosistémica. En este grupo resección y curetaje tuvieron un alto índice de pacientes libres de enfermedad. En un trabajo publicado recientemente realizado en el Hospital de Clínicas de Minas Gerais, los resultados fueron similares a los obtenidos en nuestro trabajo.<sup>19</sup> La edad media fue 2,5 años, con la osteólisis como hallazgo clínicamente más frecuente y la diabetes insípida como secuela más común.<sup>19</sup>

La muerte se produce por causas directas a la HCL o indirectas, y como factores predictivos figuran la presencia de hepatoesplenomegalia, la trombocitopenia y el número de huesos afectados ya que el 50% de los niños que fallecieron tenían 3 o más huesos involucrados. La mortalidad es 4 veces más frecuente en niños que en adultos,<sup>20-21</sup> y se encuentra íntimamente relacionada al inicio de la enfermedad a edad más temprana y el compromiso óseo múltiple.

## Bibliografía

1. The Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1(8526):208-9.
2. Harris GJ, Woo KI. Eosinophilic granuloma of the orbit: A paradox of aggressive destruction responsive to minimal intervention. *Trnas Am Ophthalmol Soc* 2003;101:93-106.
3. Song A, Johnson TE, Dubosy SR y col. Treatment of recurrent eosinophilic granuloma with systemic therapy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2003;18:140-4.
4. Jakobiec FA, Trokel SL, Aron-Rosa D, y col. Localized eosinophilic granuloma (Langerhans' cell histiocytosis) of the orbital frontal bone. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1814-20.
5. Moore AT, Pritchard J, Taylor DS. Histiocytosis X: an ophthalmological review. *Br J Ophthalmol*. 1985;69:7-14.
6. Wirtschafter JD, Nesbit M, Anderson P, McClain K. Intralesional methylprednisolone for Langerhans' cell histiocytosis of the orbit and cranium. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1987;24:194-7.
7. Kramer TR, Noecker RJ, Miller JM, Clark LC. Langerhans cell histiocytosis with orbital involvement. *Am J Ophthalmol* 1997;124:814-24.
8. Smith JH, Fulton L, O'Brien JM. Spontaneous regression of orbital Langerhans cell granulomatosis in a three-year-old girl. *Am J Ophthalmol* 1999;128:119-21.
9. Demirci, Hakan.; Shields, Carol L.; Shields, Jerry A.; Eagle, Ralph C., Jr. Bilateral sequential orbital involvement by eosinophilic granuloma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:978-9.
10. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, y col. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-49.
11. Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis *J Pediatr* 1995;127:1-11.
12. Nezelof C, Basset F. Langerhans cell histiocytosis research. Past, present, and future. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:385-406.
13. Font RL, Croxatto JO, Rao NA. Tumors of the Eye and Ocular Adnexa. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4, Washington DC, American Registry of Pathology, 2006, págs. 298-301.
14. Gangwani V, Walker M, El-Defrawy H, y col. Langerhans cell histiocytosis of the optic chiasm. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:66-8.
15. Willis B, Ablin A, Weinberg V, y col. Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco. *J Clin Oncol* 1996;14:2073-82.
16. Pollono D, Rey G, Latella A, Rosso D, y col. Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:696-9.
17. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995;76:2471-84.
18. Maccheron LJ, McNab AA, Elder J, y col. Ocular adnexal Langerhans cell histiocytosis clinical features and management. *Orbit* 2006;25:169-77. Campos MK, Viana MB, de Oliveira BM, Ribeiro DD, Silva CM. Langerhans cell histiocytosis: a 16-year experience. *J Pediatric (Rio J)* 2007;83:79-86.
20. Nguyen K, Tazi A. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Rev Prat* 2006;56:1863-71.
21. Bernstrand C, Sandstedt B, Ahstrom L, Henter JL. Long-term follow-up of Langerhans cell histiocytosis: 39 years' experience at a single centre. *Acta Paediatr* 2005;94:1073-84.

# Estudio comparativo de las características biomecánicas de la cornea en una población de pacientes normales y con glaucoma de Buenos Aires.

VIRGINIA ZANUTIGH, MARTÍN DARONI, GUILLERMINA GARCÍA RANAUDO,  
CONSTANZA BONAVITA, ROBERTO ALBERTAZZI

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Analizar las características y diferencias de la biomecánica corneal en una población sujetos normales y con glaucoma de Buenos Aires.

**MÉTODOS:** Estudio observacional, transversal. Se evaluó la biomecánica corneal en 172 ojos de 86 sujetos (Normales=45; Glaucoma=41) con el Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Ophthalmic Instruments Inc. Depew, NY). Variables presión intraocular compensada-corneal (PIOCC), presión intraocular ORA (PIOg), histéresis corneal (CH), factor de resistencia corneal (CRF) y espesor corneal central (CCT). Se excluyeron pacientes con antecedentes de cirugía ocular y glaucomas secundarios.

**RESULTADOS:** CH fue menor en el grupo glaucoma que en los sujetos normales. Hubo correlación entre PIOCC y PIOg; CCT y CRF, CH, y diferencia de PIO en ambos grupos y PIOCC en normales. La diferencia de PIO fue mayor o menor en relación a CCT adelgazada o engrosada.

**CONCLUSIONES:** La variabilidad de la presión intraocular medida con ORA fue mayor en pacientes con glaucoma. Esta variabilidad no puede ser claramente explicada por las variables que reflejan la biomecánica corneal utilizadas actualmente. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 16-19*

**PALABRAS CLAVE:** presión intraocular, espesor corneal, resistencia corneal, biomecánica corneal, glaucoma, normales Comparative study of corneal biomechanical features using the Ocular Reponse Analyzer in normal subject and patients with glaucoma of Buenos Aires.

## Comparative study of corneal biomechanical features using the Ocular Reponse Analyzer in normal subject and patients with glaucoma of Buenos Aires

### ABSTRACT

**PURPOSE:** To evaluate and compare the biomechanical features of the cornea in normal subject and patients with glaucoma measured with the Ocular Response Analyzer (ORA)

**METHODS:** Design: transversal, comparative observational study. A total of 172 eyes of 45 normal subjects and 41 patients with glaucoma were evaluated with the ORA (ORA, Reichert Ophthalmic Instruments Inc. Depew, NY). Measurements of cornea-compensated intraocular pressure (IOPCC), Goldman equivalent IOP (IOPg), corneal hysteresis (CH), corneal resistance factor (CRF), and central corneal thickness (CCT) were recorded.

**RESULTS:** Mean CH was  $10,4 \pm 1,6$  mmHg in normal subjects and  $10,3 \pm 2,2$  mmHg in patients with glaucoma. Correlation was found between PIOCC and PIOg, CCT and CH, CRF, and PIOCC-PIOg in both groups. The variability of PIOCC-PIOg increased or decreased in relationship with a thinner or thicker CCT.

**CONCLUSIONS:** The variability of intraocular pressure measured with ORA was larger in patients with glaucoma. This variability could not only be explained by the CCT or other biomechanical factors of the cornea currently evaluated. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 16-19*

**KEY WORDS:** intraocular pressure, corneal thickness, corneal resistance, corneal biomechanical factors, glaucoma, normal subjects.

Recibido: 13/02/2007  
Aceptado 25/06/2007  
Centro de Ojos Quilmes,  
Buenos Aires, Argentina.  
Los autores no tienen interés  
comercial en el equipamiento  
mencionado en este trabajo.  
Autor responsable:  
Dra. Virginia Zanutigh  
Centro de Ojos Quilmes  
Alvear 764 - 1878 Quilmes,  
Pcia de Buenos Aires Argentina  
Te: 4254-9388  
cdoquilmes@ciudad.com.ar

Debido a los constantes avances tecnológicos actualmente es posible evaluar y en algunos cuantificar las propiedades biomecánicas de la cornea in vivo. Estas características incluyen la paquimetría, la viscosidad, la elasticidad, el grado de hidratación corneal y factores aún no definidos.

El fenómeno de histéresis fue descrito por pri-

mera vez por James Alfred Ewing en 1890.<sup>1</sup> Este la definió como una propiedad de ciertos sistemas físicos que se manifiesta como una reacción lenta al aplicar una fuerza sobre estos, en lugar de responder en forma instantánea, sin lograr volver completamente a su estado original. La histéresis corneal (CH) representa las propiedades viscoelásticas de la cornea reflejando la capacidad de

los tejidos corneales de absorber y disipar energía y valora la integridad biomecánica. Se considera que esta característica es independiente de la curvatura corneal, el astigmatismo corneal, la agudeza visual o el largo axial.<sup>2</sup>

Algunas de las características biomecánicas se pueden medir indirectamente con el Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Ophthalmic Instruments Inc. Depew, NY). El ORA actúa como un tonómetro de no contacto registrando y analizando las propiedades biomecánicas de la cornea cuando ésta es sometida a una fuerza inducida por un jet de aire. Este impulso de aire de corta duración (20 milisegundos) modifica la curvatura de la cornea siguiendo la secuencia: convexidad-aplanamiento (P1) - concavidad- aplanamiento (P2) -convexidad -.<sup>3</sup> El instrumento registra los valores de presión intraocular correspondientes a ambos eventos P1 y P2 (Figura 1). La presión de aplanamiento inicial (P1) es similar a la de un de no contacto y equivalente a la obtenida con el tonómetro de Goldmann (PIOG).<sup>1,6</sup> La diferencia entre las dos presiones registradas (P1 - P2), es llamado histéresis corneal ORA (CH).<sup>4,5</sup> Utilizando una constante se obtiene la presión intraocular corneal-correctada (PIOCC) que representaría un valor de presión intraocular presumiblemente no influenciado por las propiedades biomecánicas de la cornea que generalmente es ligeramente mayor que la medida con el tonómetro de Goldman. Otro parámetro valorado es el factor de resistencia corneal (CRF), que comprende tanto a la viscosidad como a la elasticidad de los tejidos corneales. EL CRF está relacionado positivamente con la paquimetría pero no así con la PIOCC.

El objetivo de este trabajo fue comparar las características biomecánicas de la cornea mediante el ORA entre pacientes con diagnóstico de glaucoma y una población control normal.

## Métodos

Se realizó un estudio clínico transversal, observacional y comparativo entre una población de sujetos adultos sanos y una población con diagnóstico de glaucoma provenientes de un área limitada geográficamente de la Provincia de Buenos Aires. Todos los sujetos eran mayores de 21 años y no tenían déficit cognitivo. Los pacientes con diagnóstico de glaucoma se seleccionaron de la práctica en una clínica oftalmológica.

A los pacientes se los consideró normales luego de un examen oftalmológico completo. Los criterios de normalidad fueron: agudeza visual en ambos ojos 20/20 sin corrección, presión intraocular menor <20 mmHg medida con el tonómetro de Goldmann, ausencia de anormalidades extra o intraoculares. Además no debían presentar antecedentes de traumatismo, cirugía ocular o de haber usado lentes de contacto. Los pacientes con diagnóstico de glaucoma debían tener algún tipo de daño de papila relacionado con la en-

fermedad y podían estar medicados con una o más drogas antiglaucomatosas. Se excluyeron aquellos pacientes con glaucomas secundarios, enfermedad corneal, y antecedentes de cirugía ocular.

Las mediciones se realizaron con el equipo Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Ophthalmic Instruments Inc. Depew, NY). Las mediciones fueron indistintamente realizadas por dos operadores entrenados sin conocimiento acerca de la condición de normalidad o glaucoma de los pacientes examinados. Los parámetros obtenidos fueron: histéresis corneal (CH), presión intraocular corneal-correctada (PIOCC), presión intraocular relacionada con el tonómetro de Goldmann (PIOG) y factor de resistencia corneal (CRF). El grosor de la cornea fue medido por un operador independiente utilizando un paquímetro ultrasónico (Ultrasonic Pachymeter 20 MHZ, Reichert Inc.). Debido a la variabilidad de las mediciones intrasujetos en paciente normales,<sup>1</sup> todas las mediciones se realizaron entre las 15 y 18 hs. con la secuencia de primero el ojo derecho y luego el ojo izquierdo.

Los datos fueron tabulados en una planilla Excel (Microsoft Corp., USA). Las unidades de CH, PIOCC, PIOG y CRF se expresaron en mmHg. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 11.5 for Windows (SSPS Inc. Chicago, IL). Los resultados se expresaron en media  $\pm$  desvío estándar y valores extremos e intervalos de confianza 95%. Las diferencias entre los dos grupos fueron realizadas con el T-test de Student, y la relación entre variables intragrupos con coeficientes de correlación y el método de Pearson. Los resultados del análisis estadístico fueron considerados significativos para  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se incluyeron en este estudio 172 ojos de 86 pacientes. De estos, 45 sujetos eran normales (52%), y 41 sujetos (48%) tenían diagnóstico previo de glaucoma. La media de edad en

**Tabla 1. Características biomecánicas de la cornea en sujetos normales y pacientes con glaucoma.**

	Normales media $\pm$ DS (rango) mm Hg	Glaucoma media $\pm$ DS (rango) mm Hg
PIOG	14,0 $\pm$ 3,8 (6 - 23)	18,1 $\pm$ 5,0 (9 - 33)
PIOCC	14,4 $\pm$ 3,1 (9 - 22)	18,9 $\pm$ 4,8 (10 - 38)
PIOCC-PIOG	0,4 $\pm$ 1,9 (-5 - 5)	0,9 $\pm$ 2,8 (-6 - 9)
CH	10,4 $\pm$ 1,6 (6 - 15)	10,3 $\pm$ 2,2 (5 - 14)
CRF	10,1 $\pm$ 1,6 (7 - 14)	9,8 $\pm$ 2,2 (5 - 15)
CCT	541,9 $\pm$ 35,5 (459 - 627)	552,7 $\pm$ 32,9 (479 - 633)

PIOG: presión intraocular equivalente de Goldman; PIOCC: presión intraocular corneal-correctada; CH: histéresis corneal; CRF: factor de resistencia corneal CCT: espesor corneal central.

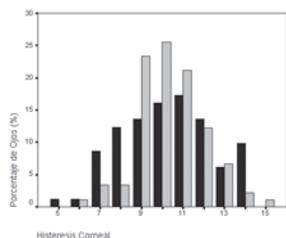


Figura 1: Histograma de la histeresis corneal en pacientes normales y glaucomatosos.

**Tabla 2. Resultados de análisis de regresión entre espesor corneal y otras variables de presión y biomecánica de la cornea.**

	Normales (CCT)		Glaucoma (CCT)	
	r	P	r	P
CH	0,583	<0,001	0,377	<0,001
CRF	0,384	<0,01	0,615	<0,001
[PIOCC-PIOG]	0,590	<0,001	0,209	=0,07

r: Coeficiente de correlación; P: probabilidad estadística, significativa <0,05. Leyendas de las figuras

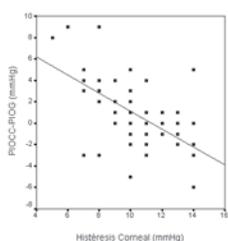


Figura 2. Diagrama de dispersión entre CCT y diferencia de PIO (PIOCC-PIOG) en pacientes normales y glaucoma.

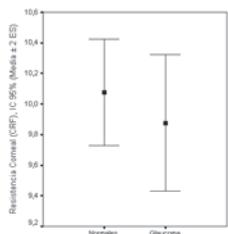


Figura 3. Variabilidad de la resistencia corneal en normales y glaucoma (Intervalo de confianza 95%).

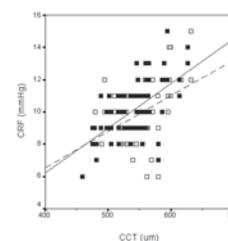
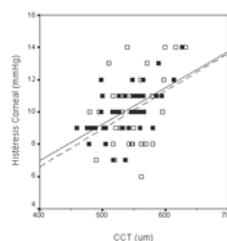


Figura 4. Diagramas de dispersión entre CCT y HC, CRF y diferencia (PIOCC-PIOG), en normales y glaucoma.

media fue de  $10,3 \pm 2,2$  mmHg (rango 5 a 14 mm Hg). El valor medio de PIOG fue de  $18,1 \pm 5,0$  mmHg (rango 9 a 33 mmHg). El valor promedio de PIOCC fue de  $18,9 \pm 4,8$  mmHg (rango 10 a 38 mmHg). El CRF medio fue de  $9,8 \pm 2,2$  mmHg (rango 5 a 15 mmHg). La paquimetría media fue de  $552,7 \pm 32,9$  um (rango 479 a 633 um) (Tabla 1).

Se observó una fuerte correlación entre la PIOG y la PIOCC en ambos grupos (normales  $r=0,781$ ,  $p<0,001$ ; glaucoma  $r=0,905$ ,  $p<0,001$ ). La diferencia de PIOG y PIOCC intragrupo fue  $0,41 \pm 1,9$  mmHg (rango -5 a 5) en grupo normal y  $0,9 \pm 2,8$  mmHg (rango -6 a 9) en el grupo con glaucoma. Aunque se observó mayor variabilidad en el grupo con glaucoma, no hubo diferencia significativa entre las diferencias PIOCC-PIOG de ambos grupos ( $p=0,18$ ). La histeresis corneal fue ligeramente menor en el grupo de los pacientes con glaucoma que en el grupo normal; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,7$ ) (Fig.1). La diferencia de PIO (PIOCC-PIOG) se vió aumentada o disminuida en relación con la menor o mayor histeresis (Fig. 2). El factor de resistencia corneal fue menor

la población normal fue  $45,4 \pm 14,6$  años (21 a 73 años), 28 (62,2%) eran mujeres. En el grupo de pacientes con glaucoma la edad media fue  $59,8 \pm 13,0$  años (27 a 82 años) y 27 (65,85%) eran mujeres.

El valor medio de histeresis corneal de los sujetos sin patología ocular fue  $10,4 \pm 1,6$  mmHg (rango 6 a 15 mmHg). La PIOG obtenida fue de  $14,0 \pm 3,8$  mmHg (rango 6 a 23 mmHg). La PIOCC media fue de  $14,4 \pm 3,1$  mmHg (rango 9 a 22 mmHg). El valor promedio del CRF fue  $10,1 \pm 1,6$  mmHg (rango 7-14 mmHg). La paquimetría media fue de  $541,9 \pm 35,5$  um (rango 459 a 627 um) (Tabla 1).

En la población de pacientes glaucomatosos la histeresis

en pacientes con glaucoma (Fig. 3). No hubo diferencias entre los valores de la media CRF de ambos grupos ( $p=0,4$ ) (Tabla 2).

En el grupo normal hubo correlación entre la PIOG y la paquimetría ( $r=0,55$ ,  $p<0,001$ ), pero no en el grupo glaucoma ( $r=0,26$ ,  $p=0,1$ ). En ninguno de los dos grupos hubo correlación entre la PIOG y la paquimetría (normal  $r=0,164$ ,  $p=0,12$ ; glaucoma  $r=0,086$ ,  $p=0,45$ ).

En ambos grupos de pacientes existió correlación entre la histeresis y CCT (normales  $r=0,583$ ,  $p<0,01$ ; glaucoma  $r=0,377$ ,  $p<0,05$ ) (Tabla 2) (Fig. 4). EL CRF se relacionó con la paquimetría en ambos grupos (glaucoma  $r=0,359$ ,

$p=0.02$ ; normales  $r=0,525$ ,  $p<0.001$ ) (Fig. 5). La diferencia de PIO (PCCP-PIOG) se correlacionó con CCT en normales pero no en pacientes con glaucoma (Tabla 2) (Fig. 6). La diferencia de PIO se correlacionó con la histéresis en normales y glaucoma ( $p<0,01$  en ambos grupos).

## Discusión

En los sujetos normales la histéresis fue menor que en otras poblaciones de adultos y niños.<sup>1-6</sup> En la población estudiada se demostró que los pacientes con glaucoma presentaban una histéresis levemente menor que el grupo de sujetos sin patología. En ambos grupos de pacientes la paquimetría se correlaciona con la histéresis corneal. Esto es similar a lo observado en glaucoma congénito, glaucoma crónico simple y glaucoma de presión normal.<sup>6-7</sup>

En un estudio comparativo de ORA y tonometría aplanática de Goldmann en pacientes con glaucoma crónico simple, Martínez de la Casa y col,<sup>2</sup> que las mediciones con ORA sobrevaloran la PIO aplanática tradicional en 7,2 mmHg (PIOG) y 8,3 mmHg (PIOCC). En nuestro estudio, tanto en los pacientes sin patología ocular como en los sujetos glaucomatosos, los resultados indicaron que existe una fuerte correlación entre la PIOCC y la PIOG. Sin embargo, se observó una marcada variabilidad en los valores extremos de hasta 5 mmHg en normales y 9 mmHg en glaucoma y menor variabilidad en los valores centrales (IC95% entre 0,00 y 0,82 mmHg en normales y 0,28 a 1,53 en pacientes con glaucoma). Lo mismo sucede con los valores de CH y CRF, con una diferencia media entre ellos 0,1 y 0,3 mmHg, respectivamente. Esta variabilidad podría ser explicada por varios factores entre ellos, dificultades en el procedimiento, momento del día en que se realizó el procedimiento, y cálculo sin valorar otras variables aún no bien conocidas. En referencia al momento del día, el CCT aumenta en horario nocturno pudiendo modificar las mediciones al levantarse.<sup>9</sup> Las variaciones de la PIO parecen ser independientes de la histéresis corneal.<sup>10</sup>

La medición de presión intraocular se ve influenciada por el espesor de la cornea. Evaluamos la relación entre el espesor corneal (CCT) (medido en forma independiente por el ORA) y otras variables que presumiblemente reflejan otros factores de la biomecánica corneal como la viscosidad y elasticidad.<sup>7</sup> Observamos que CCT se correlaciona con la histéresis y resistencia corneal tanto en corneas normales como en pacientes con glaucoma. Sin embargo, la diferencia de presión (PIOCC-PIOG) se correlaciona con CCT en sujetos

normales pero no parece hacerlo en aquellos con glaucoma. Esto podría relacionarse con la relación observada entre diferencia de PIO e histéresis, como así también valores menores de resistencia corneal (CRF) en pacientes con glaucoma, a mayor resistencia la PIOCC es mayor la PIOG mientras que con menor resistencia la PIOCC tiene menores valores que la PIOG. Asimismo, la PIOCC se correlacionó con CCT en normales pero no en glaucomatosos. Sugiriendo que además del espesor corneal otros factores todavía no bien definidos de la cornea podrían influenciar las mediciones tradicionales de la PIO, particularmente en pacientes con glaucoma, como han sugerido otros autores.<sup>11,12</sup>

La utilidad práctica de las mediciones de la biomecánica corneal es un área de constante discusión. Su aplicabilidad como factores de corrección de la PIO para una mejor interpretación de la hipertensión ocular necesita series más extensas para validarlas como así también conocer mejor las bases físico-químicas de las características biomecánicas de la cornea en condiciones normales y patológicas.

## Bibliografía

- Luce DA. Reichert Ocular Response Analyzer. [White Paper, en Internet]. Reichert Inc.; 2005 [citado 2007, marzo 3]. Disponible en: <http://www.ocularresponseanalyzer.com/download.html>.
- Martínez de la Casa JM, García Feijó J, Fernández Vidal A, y col. Ocular Response Analyzer versus Goldmann Applanation Tonometry for Intraocular Pressure Measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4410-4.
- Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:156-62.
- Pepose J. Changes in Corneal Biomechanics and Intraocular Pressure Following LASIK Using Static, Dynamic, and Noncontact Tonometry. *Am J Ophthalmol* 2007;143:39-47.
- Herndon L. Measuring intraocular pressure-adjustments for corneal thickness and new technologies. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:115-9.
- Kirwan C. Corneal Hysteresis and Intraocular Pressure Measurement in Children Using the Reichert Ocular Response Analyzer. *Am J Ophthalmol* 2006;142:990-2.
- Madeiras F. Evaluation of the Influence of Corneal Biomechanical Properties on Intraocular Pressure Measurements Using the Ocular response Analyzer. *J Glaucoma* 2006; 15:364-70.
- Congdon N. Central Corneal Thickness and Corneal Hysteresis Associated With Glaucoma Damage. *Am J Ophthalmol* 2006;141:868-75.
- Kida T, Liu JH, Weinreb RN. Effect of 24-hour corneal biomechanical changes on intraocular pressure measurement. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4422-6.
- Laiquzzaman M, Bhojwani R, Cunliffe I, Shah S. Diurnal variation of ocular hysteresis in normal subjects: relevance in clinical context. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:100-1.
- Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:146-55.
- Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5337-47.

# Nuevo Sistema de Fijación con Laser para Biometría Ultrasónica

MARTÍN CHARLES

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Nuevo dispositivo para mejorar la medición de la biometría ultrasónica.

**MÉTODOS/RESULTADOS:** El estudio comparativo de interferometría óptica y ecometría con ultrasonido en 51 ojos de pacientes con catarata no reveló diferencias entre ambas y la correlación fue 0,99 ( $p < 0,001$ ).

**CONCLUSIÓN:** Este nuevo dispositivo de fijación permite obtener resultados similares a los obtenidos por medio de la interferometría óptica y facilita la medición en casos de medios densos y cataratas subcapsulares posteriores. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 20-21*

**PALABRAS CLAVES:** biometría, biometría ultrasónica, ecometría, dispositivo, catarata, cirugía

## New fixation device with Laser for ultrasound biometry

### ABSTRACT

**PURPOSE:** Description of a new laser guided device for ultrasonic biometry.

**METHODS/RESULTS:** The comparative study of 51 eyes of patients with cataract with optic interferometry and laser-guided ultrasonic biometry showed no difference in the mean readings. The correlation coefficient of the results of both procedures was 0,99 ( $p < 0,001$ ).

**CONCLUSIONS:** This new device facilitates the reliability of ultrasonic biometry, particularly in patients with dense media and posterior subcapsular cataracts. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 20-21*

**KEY WORDS:** biometry, ultrasonic biometry, ecometry, device, cataract, surgery

La medición del largo axial es indispensable a la hora de calcular el lente intraocular para ser implantado. Actualmente, la biometría puede realizarse con ultrasonido, tanto de contacto como de inmersión, o por medio de la interferometría óptica.

La interferometría óptica ha ganado popularidad por ser un método muy confiable y poco dependiente del técnico que realiza la medida, sin embargo este método está limitado por los medios densos como las cataratas subcapsulares posteriores, por lo que sigue siendo indispensable en estos casos contar con la medición por medio de ultrasonido. Una de las dificultades de la ecometría por ultrasonido es que no se puede medir el largo exacto desde el ápex corneal hasta la mácula. Algunas sondas tienen una luz para que el ojo que se mide la fije pero esto no asegura que la sonda esté alineada en el eje visual.

### Técnica de medición ecométrica

Para facilitar que la medición ecométrica coincida con el eje visual, se ideó colocarle a la parte posterior de la sonda del ecómetro un dispositivo emisor de Laser diodo de bajo poder clase

2, similar al que se utiliza como puntero Laser, adecuándolo de tal forma que el haz de energía visualizable se encuentre orientado en el mismo eje de la sonda del ecómetro. Al fijar el paciente la vista en el punto rojo emitido por el laser con el ojo contra lateral al medido, nos aseguramos la coincidencia del eje visual con el eje de la sonda del ecómetro (Fig.1). Para el uso de dicho dispositivo se requiere que la correspondencia retinal sea normal y que el paciente tenga fijación bifoveal.

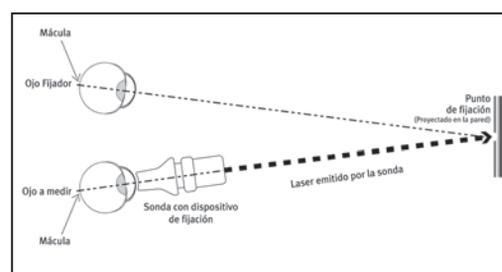


Figura 1. Diagrama de la alineación de la sonda del ecómetro con el dispositivo de fijación. El eje visual del ojo fijador (línea delgada) coincide con el eje visual del ojo a examinar (línea punteada).

Recibido 13/04/2007  
Aceptado 19/6/2007  
Correspondencia:  
Dr. Martín Charles  
Centro Oftalmológico Dr.  
Daniel Charles  
Riobamba 841  
Ciudad de Buenos Aires,  
Argentina.  
martin.charles@gmail.com  
El autor es consultor de  
Quantel Medical, Clermont  
Ferrand, Francia.



Figura 2. Sonda del ecómetro (Aviso, Quantel Medical, Clermont Ferrand, Francia) con el dispositivo de fijación Laser.

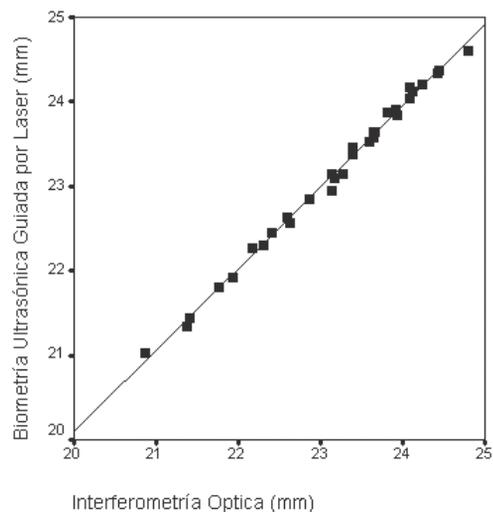


Figura 3. Diagrama de dispersión y regresión linear para interferometría óptica y biometría ultrasónica;  $r = 0,99$ ,  $p < 0,001$ .

## Objetivo

Se realizó un estudio para determinar si la medición ultrasónica con este nuevo dispositivo difiere de las obtenidas con un equipo de interferometría óptica.

## Métodos

Luego de tener el consentimiento de los pacientes, se realizaron mediciones con ambos equipos, en una serie consecutiva de 51 pacientes con indicación de cirugía de catarata. La medición con el nuevo dispositivo adaptado a la sonda de un ecómetro ultrasónico (Aviso, Quantel Medical, Clermont Ferrand, Francia) (Fig. 2), fue realizada en la misma consulta previamente a la medición con el equipo de interferometría óptica (IOL Master, Carl Zeiss Meditec, Inc, USA.). Los datos obtenidos fueron analizados con el programa estadístico SPSS 11,5 (SPSS Inc., Chicago IL.).

## Resultados

En 18 de 51 pacientes (35,3%) el método de interferometría óptica no pudo medir el largo axial debido a catarata

densa, en cambio, todos los pacientes pudieron ser medidos con el sistema de ultrasonido. La media de las mediciones con la sonda biométrica ultrasónica guiada por Laser fue  $23,44 \pm 1,78$  mm (rango 20,87-31,81) y con el método de interferometría óptica  $23,43 \pm 1,71$  mm (rango 21,03-31,43). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor de la media de medición entre la interferometría óptica y el ultrasonido con el dispositivo Laser ( $p=0,085$ ). El coeficiente de correlación entre ambas mediciones fue  $r=0,99$  ( $p<0,001$ ) (Fig. 3).

## Discusión

El dispositivo utilizado para facilitar la medición eco-métrica permite mejorar la confiabilidad y exactitud de los resultados obtenidos con biometría ultrasónica. La simpleza y facilidad de su uso permite incorporarlo sin dificultades en la práctica clínica particularmente en pacientes con medios densos y cataratas subcapsulares posteriores que tengan preservada la correspondencia retinal y fijación foveal intacta.

# Obstrucción de la arteria central de la retina postembolización de un presunto angiofibroma nasofaríngeo

MOON, SIN; ATILIO, LOMBARDI; CAMILA, CHALLIOL;  
EDUARDO, MAYORGA ARGÑARAZ

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir un caso de obstrucción de la arteria central de la retina ocurrido luego de la embolización de ramas de la arteria carótida externa para el tratamiento de un tumor endonasal.

**REPORTE DE UN CASO:** Paciente de 11 años con pérdida brusca de la agudeza visual tras la embolización de ramas de la arteria carótida externa como parte del tratamiento de un presunto angiofibroma endonasal. Se realizó examen oftalmológico y se analizaron los estudios angiográficos. En el fondo de ojo se observó isquemia retinocoroidea. La angiografía fluoresceínica confirmó el diagnóstico de obstrucción de la arteria central de la retina, con conservación de la vascularización retinal en el área del haz papilomacular.

**CONCLUSIÓN:** Si bien la oclusión de la arteria central de la retina tras un procedimiento de embolización de ramas de la arteria carótida externa es raro, se debe considerar el riesgo de esta complicación debido a las numerosas anastomosis presentes entre ambos sistemas carotídeos. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 22-24*

**PALABRAS CLAVES:** obstrucción arteria central retina, complicaciones, embolización arterial, angiofibroma nasofaríngeo.

## Central retinal artery occlusion following embolization of a presumed nasopharyngeal angiofibroma

### ABSTRACT

**PURPOSE:** To describe a case of central retinal artery occlusion after surgical embolization of the external carotid artery system.

**REPORT OF THE CASE:** An 11-year-old patient complained of acute visual loss following an external carotid artery system embolization procedure as part of therapy of a nasal mass. The fundus examination showed retinocoroideal ischemia. The results of fluorescein angiography confirmed the diagnosis of central retinal artery occlusion. Sparing of central retina circulation prevent the damage of the papillomacular bundle.

**CONCLUSION:** Although rare, it is important to be aware of the risk of CRAO after an embolization procedure of the external carotid system, because of high number of anastomoses between internal and external carotid systems. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 22-24*

**KEY WORDS:** central retinal artery occlusion, surgical embolization, complications, angiofibroma.

La obstrucción de la arteria central de la retina (ACR) es relativamente poco frecuente con una prevalencia de 1/10.000 pacientes en EE.UU.<sup>1</sup> Esta condición es usualmente unilateral en 99% de los casos.<sup>1</sup> Ocurre habitualmente en pacientes en la quinta o sexta década de la vida y sólo menos del 10% en menores de 30 años. Entre las causas de la obstrucción aguda de la ACR se encuentran: trombosis relacionada con aterosclerosis a nivel de la lámina cribosa (80% de los casos), hipertensión arterial, enfermedad carotídea, arteritis de células gigantes y trastornos trombofílicos, entre otras.<sup>2</sup> Clínicamente, la obstrucción de la ACR se presenta con una severa disminución de la agudeza visual (AV) aguda y no dolorosa. El cierre de la

circulación produce isquemia total de las capas internas de la retina, a menos que la arteria cilioretinal esté presente (15% al 30 % de la población).<sup>3</sup>

El tratamiento de los tumores ricamente vascularizados endonasales generalmente se realiza por medio de la extirpación endoscópica previa embolización de vasos que la nutren para evitar la hemorragia intraquirúrgica.<sup>4</sup> Sin embargo, la embolización no está exenta de complicaciones.<sup>5</sup> La obstrucción de la arteria central de la retina y de las arterias ciliares posteriores luego de la embolización selectiva de ramas de la arteria carótida externa son extremadamente raras, ya que la irrigación sanguínea de estructuras oculares está dada predominantemente por el sistema de la arteria

Recibido 28/4/2007  
Aceptado 29/6/2007  
Servicio de Oftalmología,  
Hospital Italiano de  
Buenos Aires.  
Autor Responsable:  
Dra. Moon Sin.  
Hospital Italiano de  
Buenos Aires.  
Servicio de Oftalmología,  
Gascón 450  
Ciudad de Buenos Aires.  
moon.sin@hospitalitaliano.org.ar



Figura 1. La retinografía color muestra el aspecto blanquecino de la retina con compromiso del área foveal exceptuando el haz papilomacular.



Figura 2. Angiografía fluoresceínica con enlentecimiento del lleno de las ramas de la arteria central de la retina y preservación de la vascularización en el haz papilomacular.



Figura 3. Angiografía fluoresceínica con amputación de arterias retinales temporales e inferiores con corriente sanguínea de aspecto granuloso.

carótida interna. El propósito de este trabajo es describir un caso de obstrucción de la ACR secundaria a la embolización selectiva de ramas de la arteria carótida externa (ACE).

### Reporte del Caso

Paciente de 11 años de edad, sexo masculino, derivado en consulta para el tratamiento de un presunto angiofibroma nasofaríngeo juvenil en cávum y fosa nasal izquierda. Inicialmente el paciente presentaba proptosis del OI sin signos de inflamación y con buen estado general. La AV era de 10/10 en OD y 5/10 en OI, sin compromiso de los movimientos oculares y fondo de ojos normal. Previo a la cirugía, se realizó la embolización selectiva de las arterias faríngea ascendente y maxilar interna (ramas de la ACE) de ambos lados, con embosferas (partículas de Trisacryl) de 300 a 500 micrones,

con el propósito de lograr la devascularización completa del tumor. Posteriormente se ocluyó con fragmentos de gelatina. Veinticuatro horas después de la embolización se realizó la extirpación endoscópica del tumor en el Servicio de Otorrinolaringología.

A pocas horas de la embolización, el paciente notó una disminución severa de la visión en ojo izquierdo. En el examen oftalmológico la AV era cuenta dedos en el OI con defecto pupilar aferente relativo y exoftalmos (exoftalmómetro de Hertel: distancia intercantal de 105 mm, OD: 18 mm y OI: 24 mm). La oftalmoscopia binocular indirecta reveló un área extensa blanquecina retinocoroidea con compromiso del área foveal exceptuando el haz papilomacular que se encontraba vascularizado (Fig.1). Inmediatamente se realizó masaje del globo ocular izquierdo durante 30 minutos y se le administró acetazolamida 250 mg por vía oral. La Angiografía fluoresceínica del OI demostró un enlentecimiento del lleno de la ACR con conservación del haz papilomacular debido a la presencia de vascularización retinal (Fig. 2); amputación de las arterias temporales superiores e inferiores de segundo orden, algunas de ellas con corriente granulosa (Fig. 3), e isquemia macular y paramacular temporal. En el tiempo tardío se evidenció un ligero edema de papila.

El cultivo de la biopsia de la tumoración endonasal resultó positivo para el hongo filamentos *Bipolaris sp.* Retrospectivamente se realizó el diagnóstico de rinosinusitis alérgica fúngica. El paciente recibió tratamiento sistémico de antimicrobicos y corticoides con buena respuesta clínica.

En el control oftalmológico al mes de la cirugía el exoftalmos había retrogradado. La AV fue de en el ojo derecho de 10/10 y en el ojo izquierdo de 8/10. La retina del OI tenía una coloración normal con vasos adelgazados. La papila era pálida. Se observó un defecto pupilar aferente, gran compromiso del campo visual y escotoma en la cartilla de Amsler.

## Discusión

Debido a que la irrigación sanguínea del sistema nervioso central y del ojo está dada predominantemente por ramas de la arteria carótida interna, la embolización selectiva de ramas de la arteria carótida externa se considera relativamente segura. La embolización preoperatoria para reducir la hemorragia durante la cirugía, es un procedimiento que se realiza con frecuencia en tumores vascularizados.<sup>3</sup> En la revisión de la literatura hallamos 7 casos publicados de obstrucciones de arterias retinales (central de la retina o ramas) desde el año 1982 hasta la fecha.<sup>3-11</sup> Las complicaciones vasculares graves tales como infartos cerebrales y pérdidas de la visión luego de la embolización por diferentes técnicas, generalmente fueron consecuencia de la presencia de anastomosis denominadas peligrosas entre la arteria maxilar interna y ramas de la arteria carótida interna.<sup>12</sup>

Con respecto al caso del paciente presentado aquí se pueden enunciar las siguientes preguntas: ¿Cuál fue el elemento que causó la embolización?, ¿Podrían embolizar la arteria central de la retina partículas de 300 a 500 micrones? y ¿Cuál habría sido la vía a través de la cual se produjo la embolización de la ACR? El diámetro luminal de la ACR es de 200 micrones y el de las arterias retinales posteriores más grandes es de 120 micrones con adelgazamiento progresivo a 8-15 micrones en la periferia.<sup>13</sup> En consecuencia, las embosferas son demasiado grandes para ser responsables de la corriente granulosa en los vasos de 2do. orden visualizada en la angiografía fluoresceínica. Tampoco existen publicaciones que avalen la posibilidad de fragmentación de las embosferas. ¿Podría haber sido el talco del guante el material embolizante? El tamaño de las partículas de talco es suficiente para embolizar la microvasculatura retinal. Si bien la retinopatía por el talco está descrita, se presenta en abusadores de drogas cuando administran más de 9000 tabletas pisadas en agua por vía endovenosa.<sup>14</sup> En referencia al hongo *Bipolaris sp.*, generalmente no suele afectar la pared vascular ni tiene un patrón de crecimiento endovascular por lo que es poco probable que tenga la posibilidad de provocar o facilitar fenómenos embolizantes.

Finalmente, existen numerosas anastomosis entre los dos sistemas de las carótidas, las más importantes de las cuales se encuentran a nivel de la órbita. Excepcionalmente, la arteria oftálmica puede nacer del sistema meningeo y por lo tanto, ser rama de la ACE.<sup>12</sup> Para explicar el presente caso podríamos considerar que una rama de la ACE o anastomosis entre los sistemas carotídeos que irrigaban el contenido intraorbital y la retina no fueron detectadas en la angiografía realizada antes de la embolización.

No existe actualmente un tratamiento efectivo para la obstrucción de la ACR. El paciente descripto evolucionó de cuenta dedos en el episodio isquémico a 8/10 en el último

examen con un defecto de campo visual importante. Es interesante notar que en este paciente la circulación del haz papilomacular estaba preservado en el sector entre la papila y la fovea. En una revisión reciente, Hayreh y Zimmerman,<sup>15</sup> investigaron la historia natural de la OACR. Las formas no arteríticas con preservación de la arteria cilioretinal (35 casos) alcanzaron una visión de 20/40 en 10 casos (28,5%). En aquellos con AV inicial de cuenta dedos o peor, 67% de las OACR no arteríticas con preservación de la arteria cilioretinal mejoraron la visión, en este grupo el campo visual central (30 grados) mejoró en 25% de los casos, y el campo visual periférico en 39% de los casos.

En síntesis, aunque raro, los procedimientos de embolización selectiva del sistema de la ACE (considerado un sistema arterial "seguro") puede provocar pérdida visual permanente y déficit neurológicos los cuales deberían ser informados a los pacientes.

## Bibliografía

- Brown GC, Magargal LE. Central retinal artery obstruction and visual acuity. *Ophthalmology* 1982;89:14-9.
- Brown GC, Magargal LE, Shields JA y col. Retinal arterial obstruction in children and young adults. *Ophthalmology* 1981;88:18-25.
- Metin Önerci, Koray Gumus, Barbaros Cil, Bora Eldem. A rare complication of embolization in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Int Journal Pediatric Otorhinolaryngology* 2005;69:423-8.
- Dreschler D.G., Kaplan M.J., Boles R. Treatment of large juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 1992;106:278-84.
- Casasco A., Houdart E., Biondi A., y col. Major complications of percutaneous embolization of skull-base tumors. *AJNR* 1999;20:179-81.
- Sanborn GE, Magargal LE: Arterial obstructive disease of the eye. En Tasman W, Jaeger EA (Eds.), *Duane's Clinical Ophthalmology [CD-ROM]*, Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, Volumen 3. Chapter 14, 2006.
- Zein WM, Hadi UM, Bashshur ZF, Nouredin BN. Branch retinal artery occlusion following embolization of a maxillary sinus tumor. *J Med Liban* 2003;51:228-30.
- Wen F, Chen X, Liao R. Branch retinal artery occlusion after thyroid artery interventional embolization. *Am J Ophthalmol* 2000;129:690-1.
- Shimizu T, Kiyosawa M, Miura T, Takahashi A, Tamai M. Acute obstruction of the retinal and choroidal circulation as a complication of interventional angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:43-7.
- Mames RN, Snady-McCoy L, Guy J. Central retinal and posterior ciliary artery occlusion after particle embolization of the external carotid artery system. *Ophthalmology* 1991;98:527-31.
- Perez Villoria J, Ayuela Azcarate JM, Lopez Pueyo MJ, Tellez Garcia JM, Perez Ojeda G, Arias Martinez-Mata J, Busto Saiz P, Fernandez Almeida A. Embolism due to cholesterol crystals. *Rev Esp Cardiol* 1993;46:205-8.
- Farah Nadim, Haddad Walid & Jaber Adib. The differential diagnosis of crystals in the retina. *International Ophthalmology* 2002;24:113-21.
- Soong HK, Newman SA, Kumar AA. Branch Artery occlusion. An unusual complication of external carotid embolization. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1909-11.
- Park SS: The Anatomy and Cell Biology of the Retina. En Tasman W, Jaeger EA (Eds): *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, Volume 1, Chapter 19, CD-ROM, 2006.
- Hayreh SS, Zimmerman MB. Central retinal occlusion: Visual outcome. *Am J Ophthalmol* 2005;140:376-91.

# Orbitopatía Bilateral Aguda en el Síndrome de Reconstitución Inmune en un Paciente HIV+ tratado con HAART

CELESTE GADEA, FEDERICO LUENGO GIMENO,  
LEONARDO P. D'ALESSANDRO

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Presentar un caso de orbitopatía bilateral aguda recurrente en un paciente HIV+ en tratamiento con HAART (Highly active antiretroviral therapy).

**REPORTE DE CASO:** Varón de 42 años HIV+ en tratamiento HAART que consultó por exoftalmía y diplopía binocular, con afectación de todos los músculos extraoculares. Los resultados de estudios de tiroides incluyendo anticuerpos y laboratorio clínico fueron normales. Se sospechó pseudotumor inflamatorio. No pudiendo descartar una enfermedad de Graves se repitieron los estudios de laboratorio con igual resultado. El exoftalmos recidivó al bajar los corticoides y se realizó biopsia muscular que reveló un infiltrado inflamatorio linfocitario sin depósitos de glucosaminoglicanos.

**CONCLUSIONES:** El diagnóstico y tratamiento de la orbitopatía bilateral aguda en un paciente HIV+ es un verdadero desafío y debe ser rigurosamente multidisciplinario. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 25-27*

**PALABRAS CLAVES:** HIV, HAART, enfermedad de Graves, órbita, pseudotumor inflamatorio, miositis, síndrome de reconstitución inmune.

## Bilateral acute orbitopathy after HAART-induced immune recovery syndrome

### ABSTRACT

**PURPOSE:** To present a case of acute bilateral ophthalmopathy in an HIV+ patient with HAART.

**CASE REPORT:** A 42-year-old man with HIV infection receiving HAART developed bilateral exophthalmia and diplopia. Examination and imagen studies revealed all extraocular muscles affected. The results of thyroid function and autoantibodies gave normal results. Inflammatory pseudotumor was suspected. The laboratory tests and MNR were repeated twice to rule out thyroid-associated ophthalmopathy and orbital tumor. After recurrence while tapering corticosteroid therapy, a biopsy of extraocular muscle disclosed a lymphocytic inflammatory infiltrate without extracellular deposits of glycosaminoglycans.

**CONCLUSIONS:** The diagnosis and therapy of acute bilateral orbital inflammatory disease in an HIV+ patient is challenging. Adequate management required a multidisciplinary approach. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 25-27*

**KEY WORDS:** HIV, HAART, Graves' disease, orbit, inflammatory pseudotumor, myositis, immune recovery syndrome.

El tratamiento HAART (Highly active antiretroviral therapy), ha cambiado la historia natural del SIDA, como lo demuestra la importante disminución de eventos oportunistas y de la mortalidad de los pacientes. Este indudable beneficio obedece a la recuperación del sistema inmune que puede objetivarse por el aumento en el recuento de linfocitos CD4+. Durante esta fase de restauración funcional se han descrito diferentes cuadros infecciosos e inmunológicos desencadenados por una desproporcionada respuesta frente a antígenos tisulares. Se consideran factores de riesgo para desarrollar estos síndromes de recuperación inmune (SRI), bajos recuentos de CD4+, cargas virales elevadas y la presencia

de infecciones latentes, fundamentalmente por micobacterias y herpes virus, siendo estos los cuadros más frecuentemente descritos. Además de estas entidades infecciosas los SRI se pueden presentar bajo la forma de patología autoinmune (como la enfermedad de Graves) o tumoral (sarcoma de Kaposi y linfoma no-Hodgkin).

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de orbitopatía bilateral aguda recurrente en un paciente HIV+ bajo tratamiento HAART, sus consideraciones diagnósticas y terapéuticas.

### Reporte del Caso

Paciente masculino de 42 años, con antecedente

Recibido: 23/04/2007  
Aceptado: 19/05/2007  
Clínica Oftalmológica Malbrán,  
Buenos Aires.  
Correspondencia:  
Dr. Leonardo P. D'Alessandro,  
Clínica Oftalmológica Malbrán  
Parera 162 - 1115  
Ciudad de Buenos Aires,  
Argentina  
lpdalessandro@gmail.com



Figure 1. Proptosis bilateral, edema bipalpebral y marcada equimosis y enrojecimiento.



Figure 3. Marcada resolución del cuadro clínico con cierto grado de alteración de la motilidad ocular luego del tratamiento con corticoides.

de HIV+ en tratamiento HAART durante 2 años que es visto en consulta por exoftalmía y diplopía de comienzo abrupto una semana antes. El paciente tenía antecedente de inyección conjuntival y quemosis en AO de 30 días de evolución sin mejoría del cuadro clínico con prednisolona tópica.

El exámen oftalmológico reveló AV de 20/40 OD, y 20/25 OI, que no mejoraba con corrección. Al examen se observó exotropía bilateral de 50D, diplopía horizontal binocular, aumento del volumen periorbitario sin aumento de la temperatura local, con inyección y quemosis conjuntival (Fig. 1). Los movimientos oculares se encontraban restringidos en todas las direcciones. Las pupilas eran isocóricas y reactivas en AO, sin Tyndall en cámara anterior ni sinequias. La PIO fue de 18 mmHg en AO. El fondo de ojo fue normal en AO. La revisión de la TC de órbita reveló aumento del tamaño de todos los músculos extraoculares y de los tendones, sin compromiso del nervio óptico (Fig. 2). En el momento de

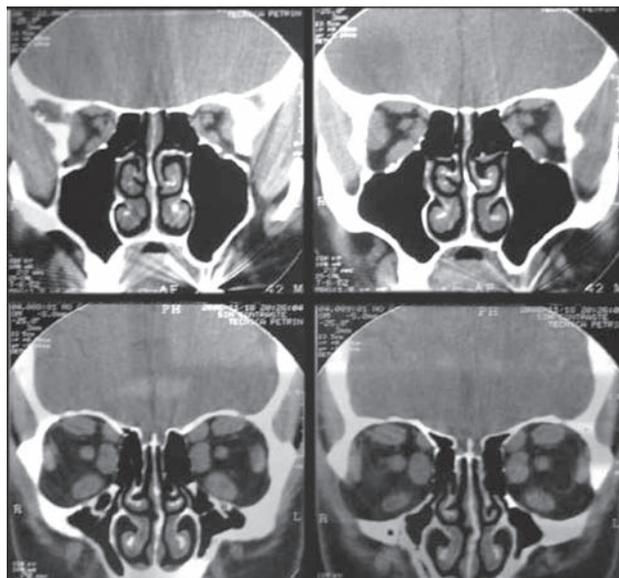


Figure 2. TC scan coronal mostrando el engrosamiento de todos los músculos extraoculares.

la consulta el recuento de linfocitos CD4 era 350 cel/mm<sup>3</sup> (al comenzar el tratamiento HAART era 85 cel/mm<sup>3</sup>). Se indicó tratamiento con meprednisona 80 mg/d vía oral y se solicitó perfil tiroideo sospechando oftalmopatía distiroidea (ODT).

Los resultados de laboratorio para perfil tiroideo fueron normales (T3: 0,90 ng/ml, T4: 0,5 ugr/dl, TSH: 0,99 UI/ml, anticuerpos anti-receptor de TSH: 1% y anticuerpos anti-peroxidasa: 14%) con centellograma tiroideo normal. Ante la ausencia de evidencia de autoinmunidad tiroidea, hemograma normal, y la evaluación clínico-infectológica sin datos positivos, se consideró el diagnóstico de pseudotumor inflamatorio idiopático (PsTII) y se continuó con el mismo tratamiento (Fig. 3).

Durante el periodo de tapering, cuatro semanas más tarde, el paciente presentó un nuevo cuadro con diplopía y proptosis. Al examen la AV 20/20 AO. Se observó diplopía oblicua binocular, hipotropía y exotropía de 45 y 20 dioptrías prismáticas respectivamente, buena excursión palpebral, quemosis conjuntival, pupilas isocóricas y reactivas en AO. La PIO era 17 mmHg en AO y el fondo de ojo normal. Un nuevo examen tiroideo no reveló alteraciones. Las imágenes de RMN de cerebro y órbitas fueron normales. Se reinstauró el tratamiento vía oral con 80 mg/d disminuyendo la dosis durante 6 semanas. Se descartó miastenia gravis con electromiograma y anticuerpos anti-acetilcolina normales, y se consideró PsTII como principal diagnóstico.

En el momento del tapering con 10 mg de meprednisona vía oral, el paciente presentó una segunda recidiva con edema palpebral bilateral, diplopía vertical de 15D, afectación polimuscular e Ishihara de 9/15 OD y 13/15 OI. El resto del examen oftalmológico, sin particularidades. Se realizó nueva

interconsulta con endocrinología, infectología, neurología y clínica médica que no indicaron otra patología. Se realizó una biopsia de músculo extraocular con fines diagnósticos ya para descartar un linfoma. El estudio histopatológico mostró edema intersticial e infiltrado inflamatorio linfocitario con compromiso de músculo estriado. No se observaron depósitos de glucosaminoglicanos en la matriz extracelular.

## Discusión

En el caso previamente descrito, la orbitopatía tiroidea fue la primera impresión diagnóstica por frecuencia, bilateralidad, compromiso de todos los músculos extraoculares y la falta de extensión a otros tejidos orbitarios. Esto fue descartado al no encontrar evidencia clínica o de laboratorio, incluyendo anticuerpos anti-tiroideos. Si bien existen casos de ODT en pacientes eutiroideos, se debería haber encontrado evidencia de enfermedad autoinmune en el laboratorio para certificar el diagnóstico, lo cual no se demostró. Al haber descartado cualquier proceso infeccioso y ante la inmediata y excelente respuesta a los corticoides se pensó en pseudotumor inflamatorio orbitario bajo el subtipo de miositis orbitaria.<sup>1</sup>

La enfermedad orbitaria en pacientes HIV+ es poco frecuente. Hasta hace poco tiempo toda orbitopatía en un paciente HIV+ nos orientaba primordialmente a una patología infecciosa,<sup>2</sup> o neoplásica.<sup>3</sup>

Los SRI en pacientes HIV+ en tratamiento HAART son fenómenos inflamatorios que se ponen de manifiesto al mejorar la respuesta inmune como consecuencia de la terapia anti-retroviral. Estos síndromes incluyen procesos inflamatorios en infecciones preexistentes tratadas o previamente diagnosticadas, o no tratadas o subclínicas y por tanto no diagnosticadas hasta ese momento. Se puede observar también la aparición de nuevas enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Graves.<sup>4</sup>

Benson, Linberg y Weinstein,<sup>5</sup> describieron un caso de pseudotumor inflamatorio ocular en un paciente con SIDA en la era pre-HAART. Es decir, que existe un caso reportado donde la afección inflamatoria orbitaria no es infecciosa ni tumoral y ningún caso de pseudotumor orbitario en pacientes HIV tratados con HAART.

Los criterios propuestos para diagnosticar un SRI incluyen ser HIV positivo, recibir HAART, presentar una disminución de la carga viral y un aumento del recuento de linfocitos CD4 significativos. Debe haber síntomas clínicos consistentes con un proceso inflamatorio y no debe haber una infección oportunista nueva o previa con el curso habitual o esperado, tampoco debe ser una posible respuesta toxicomedicamentosa.<sup>6</sup> Todos estos criterios se cumplen en el caso presentado y por tanto podemos considerar el diagnóstico de pseudotumor inflamatorio orbitario inducido por recuperación inmune. Este cuadro clínico podría ser otra manifestación de SRI que consideramos solo se confirmaría al encontrar otros pacientes con la misma patología.

## Bibliografía

1. Geva M, Geoffrey R, Moseley I, Wright J. Outcome of orbital myositis. *Ophthalmology* 1997;104:409-414.
2. Naik MN, Vemuganti GK, Honavar SG. Primary orbital aspergilloma of the exenterated orbit in an immunocompromized patient. *Indian J Med Microbiol* 2006;24:233-4.
3. Collaco L, Goncalves M, Gomes L, Miranda R. Orbital Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2000;10:88-90.
4. Knysz B, Bolanowski M, Klimczak M, Gladysz A, Zwolinska K. Graves' disease as an immune reconstitution syndrome in an HIV-1-positive patient commencing effective antiretroviral therapy: case report and literature review. *Viral Immunology* 2006;19:102-107.
5. Benson WH, Linberg JV, Weinstein GW. Orbital pseudotumor in a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol* 1988;105:697-8.
6. Shelburne S, Montes M, Hamill R. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;57:167-70.

# Metástasis Retinal y Coroidea de Neoplasias no epiteliales. Reporte de dos casos.

CAROLINA GENTILE; ATILIO LOMBARDI; GUILLERMO PERINI;  
QUINIANO CHÁVEZ RARAZ; JUAN CROXATTO.

## RESUMEN:

**OBJETIVO:** Presentar 2 casos de metástasis oculares de sarcoma uterino y tumor estromal gastrointestinal.

**REPORTE DE CASOS:** Caso 1: Mujer de 55 años con histerectomía por sarcoma uterino consultó por visión borrosa en OD. Se observó un tumor retinal unifocal en OD. La punción con aguja fina confirmó el diagnóstico de metástasis del tumor lúteo uterino. Caso 2: Mujer de 49 años con metástasis hepática por tumor estromal gastrointestinal presentó disminución de visión en su OI. El diagnóstico de tumor estromal gastrointestinal fue realizado por biopsia de la metástasis hepática (CD117 positivo).

**CONCLUSIONES:** Las metástasis de tumores no epiteliales deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial de enfermedad metastásica intraocular, debido a que el tratamiento puede diferir del realizado para metástasis por carcinoma. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 28-31*

**PALABRAS CLAVE:** metástasis coroidea, tumor estromal gastrointestinal, neoplasia, tumores intraoculares, tumores uveales, tumor coroideo, tumor retinal, metástasis uveal, metástasis intraocular, imatinib mesilato, metástasis retinal, sarcoma uterino.

## Retinal and choroidal metastasis from non epithelial tumors. A report of two cases.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To report two cases of retinal and choroidal metastasis from non-epithelial malignancies.

**REPORT OF CASES:** Case 1: A 55-year-old woman with history of hysterectomy for uterine sarcoma complained of blurred vision in her right eye. Fundus examination revealed a circumscribed unifocal retinal tumor. Fine-needle aspiration biopsy of the retinal mass confirmed the diagnosis of metastatic primary uterine tumor. Case 2: A 49-year old woman with liver metastasis from a primary gastrointestinal stroma tumor (GIST) developed loss of vision in her left eye. The liver was biopsied and the diagnosis of GIST, CD117-positive was obtained.

**CONCLUSIONS:** Non-epithelial tumors may be included in the differential diagnosis of metastasis to the eye. An accurate diagnosis is required since therapy may differ from the most common metastatic carcinomas. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 28-31*

**KEY WORDS:** choroidal metastasis, gastrointestinal stromal tumor, neoplasia, intraocular tumor, uveal tumor, choroidal tumor, retinal tumor, uveal metastasis, intraocular metastasis, imatinib mesylate, retinal metastasis, uterine sarcoma.

La enfermedad metastásica es considerada el tumor intraocular más frecuente en adultos. La mayoría de los tumores metastásicos son carcinomas, raramente tumores neuroendócrinos y sarcomas.<sup>1</sup> Los sitios más habituales de origen son mama y pulmón. Las metástasis retinales son infrecuentes en comparación a las coroideas.<sup>2</sup>

El sarcoma uterino es una neoplasia poco frecuente, diagnosticado en la 6ta década de la vida. El tipo histológico predominante es el leiomiomasarcoma.<sup>3</sup> Las metástasis a distancia, la invasión miométrica y la enfermedad residual post-cirugía están asociados a riesgo de recurrencias y muerte.<sup>4</sup> Los sitios más comunes de metástasis son pulmón, retroperitoneo, vena cava inferior, atrium

derecho, colon y ovarios.<sup>5</sup> Raramente se observan metástasis en cerebro, ganglios linfáticos, mama, cráneo y órbita.<sup>6</sup>

Los tumores estromales gastrointestinales (GISTs) constituyen un grupo distinto entre los tumores gastrointestinales cuyo origen son las células intersticiales de Cajal, reguladoras de la peristalsis. El manejo de estos tumores ha evolucionado favorablemente, gracias al imatinib mesilato, un inhibidor del receptor de tirosina quinasa.<sup>7</sup>

Reportamos dos casos de tumores primarios no epiteliales con metástasis intraoculares, un caso de metástasis retinal por sarcoma uterino y el otro de metástasis coroidea por un GIST.

Recibido 4/2/2007  
Aceptado 17/5/2007  
Servicios de Oncología  
Ocular (CG, AL y JOC),  
Retina Clínica y Quirúrgica  
(AL, GP y QC),  
y Anatomía Patológica (JOC),  
Hospital Italiano,  
Buenos Aires, Argentina  
Autor responsable:  
Dra. Carolina María Gentile,  
Unidad de Oncología Ocular  
Departamento de  
Oftalmología  
Hospital Italiano Buenos Aires  
Gascón 450 - 1181  
Ciudad de Buenos Aires  
Argentina  
carolina.gentile@  
hospitalitaliano.org.ar

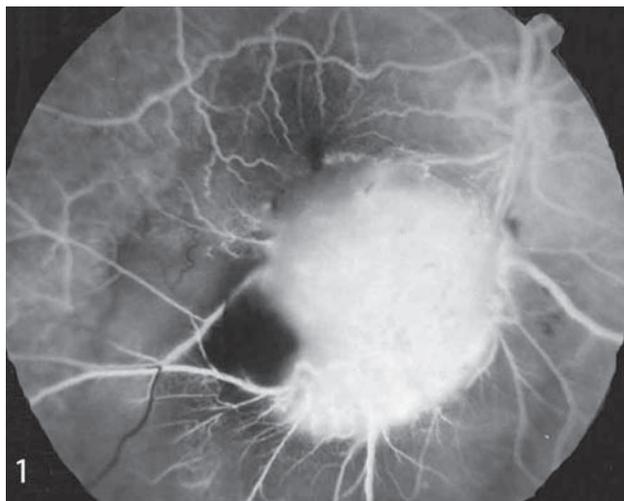


Figura 1: Hipofluorescencia precoz con estrechez arteriolar e ingurgitación capilar. Por debajo del tumor se observan hemorragias intrarretiniales.

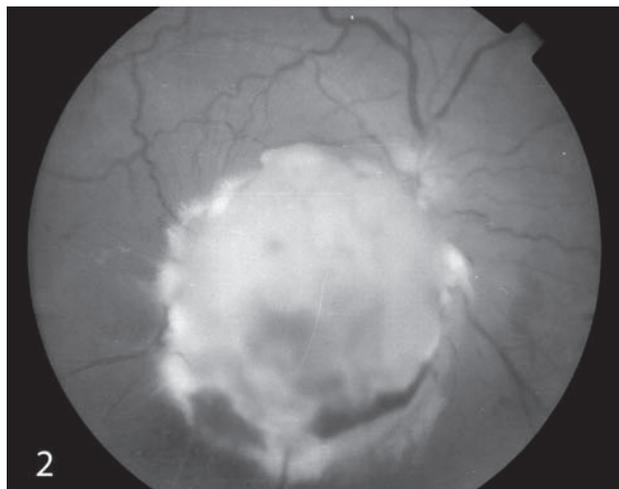


Figura 2. Tumor inferotemporal amarillento-blanquecino con hemorragias en su superficie y oclusión vascular.

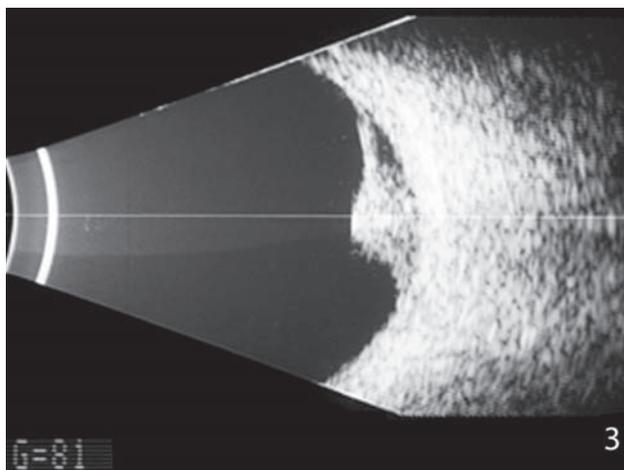


Figura 3: Ecografía modo B, se observa una masa sólida de 5,9 mm de espesor con desprendimiento de retina.

## Reporte de Casos

### Caso 1.

Una mujer de 55 años con antecedente de histerectomía por leiomioma uterino consultó por disminución de la visión en su ojo derecho de 6 meses de evolución. La agudeza visual era de 20/30 en el ojo derecho y 20/20 en el ojo izquierdo. La oftalmoscopia binocular indirecta evidenció una masa inframacular blanco-amarillenta algo elevada en su ojo derecho a un diámetro papilar del disco óptico, con algunas hemorragias por debajo del tumor. El tumor estaba bien circunscrito y vascularizado. La angiografía con fluoresceína reveló hipofluorescencia con ingurgitación capilar y estrechez arteriolar. En el tiempo venoso se evidenció hiperfluorescencia con filtración en los tiempos tardíos (Fig.1).

En las semanas posteriores notó disminución de la visión constatándose una agudeza visual de movimiento de manos.

Al examen con lámpara de hendidura, se evidenció leve tyndall vítreo y un aumento del tamaño del tumor inferotemporal, llegando a la papila y presentando hemorragias subretiniales y hemorragias en llama (Fig. 2). La ecografía ocular estandarizada reveló una masa de 5.9 mm de espesor con mediana a alta reflectividad y desprendimiento de retina rodeando la masa (Fig. 3). Se realizó una tomografía computada la cual demostró diseminación pulmonar y cerebral. En el abdomen no se evidenció tumor residual o recurrencia. Debido a la existencia del tyndall vítreo y la rara posibilidad de una metástasis retinal, se realizó una biopsia por aspiración con aguja fina y reacción en cadena de polimerasa (PCR) para bacterias y hongos. Las PCR fueron negativas. En el examen citológico se observaron células aisladas disociadas, la mayoría fusiforme con núcleo pleomórfico, nucleolo prominente y citoplasma eosinófilo, consistente con sarcoma de células fusiformes. El paciente comenzó con quimioterapia con adriamicina e ifosfamida y radioterapia para las metástasis cerebrales y retinal. Debido a la diseminación de su enfermedad metastásica, la paciente evolucionó en forma desfavorable.

### Caso 2.

Mujer de 49 años, fue evaluada por disminución de visión en su ojo izquierdo. Presentó como antecedente un tumor gastrointestinal mesentérico resecado, con diagnóstico de leiomioma tres años atrás. Un año posterior a la cirugía presentó múltiples metástasis hepáticas, las cuales fueron tratadas con quimioterapia.

El examen fundoscópico reveló una masa coroidea superotemporal, circunscrita no pigmentada. El fondo de ojos del ojo derecho era normal. En la ecografía ocular se observó una masa sólida coroidea de 2,4 mm de espesor.

Debido a la falta de respuesta a la quimioterapia se realizó biopsia de los nódulos hepáticos. El análisis histopatológico

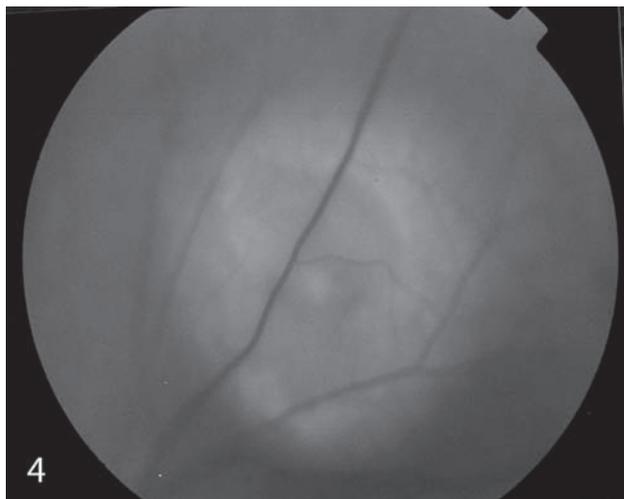


Figura 4: Masa elevada no pigmentada superotemporal, con desprendimiento de retina.

confirmó el diagnóstico de tumor gastrointestinal estromal CD 117 + (GIST). La paciente comenzó tratamiento con imatinib mesilato (Gleevec), 400mg/d.

La masa coroidea permaneció estable hasta que cuatro meses después, se observó en el fondo de ojos un aumento de tamaño del tumor coroideo, rodeado de un desprendimiento de retina (Fig. 4). En la ecografía se observó una masa sólida coroidea de mediana a baja reflectividad, de 4,2 mm de espesor y 11 mm in longitud (Fig.5, A y B). En la tomografía computada cerebral presentó metástasis cerebrales. En la tomografía computada abdominal se observó aumento de lesiones hepáticas y el riñón derecho comprometido con tumor.

La paciente continuó con quimioterapia de mantenimiento e imatinib mesilato. Durante los meses siguientes el examen oftalmológico se mantuvo estable y la paciente se deterioró clínicamente. Falleció nueve meses posteriores al examen oftalmológico inicial.

## Discusión

Los dos casos presentados correspondieron a metástasis intraoculares de tumores no epiteliales; leiomioma uterino en uno y GIST en el otro.

El sarcoma uterino representa menos del 1 % de los tumores uterinos malignos, y entre 2 a 5 % de los tumores ginecológicos. Presenta un pronóstico desfavorable con alta tasa de recurrencia y metástasis debido a la tendencia a la diseminación hemática. El pronóstico se relaciona con el estado de la enfermedad en el momento del diagnóstico.<sup>8</sup> El pronóstico de los pacientes con recurrencias es pobre y las opciones terapéuticas son limitadas, debido a que el tumor tiene baja respuesta a la quimioterapia y la radiación produce solo un beneficio paliativo.

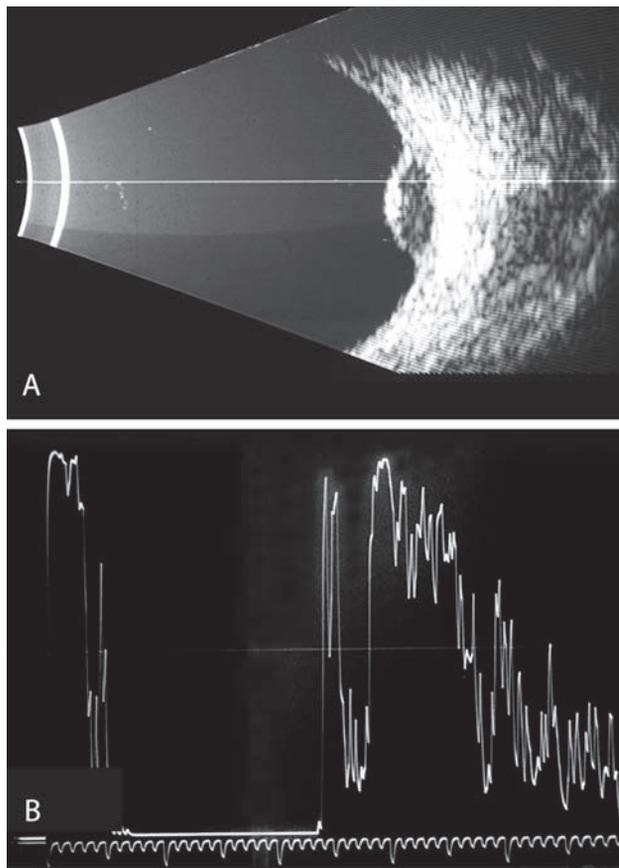


Figura 5: A. Ecografía modo B, se observa una masa coroidea elevada sólida. B. Ecografía modo A estandarizada, se observa tumor de mediana a baja reflectividad.

Las metástasis retinales son raras. La mayoría de los pacientes consultan por disminución de la agudeza visual y flotadores. Se presentan en el fondo de ojos con infiltrados retinales blanco grisáceos asociado con adelgazamiento perivascular y vasculopatía localizada.<sup>9</sup> Es función del oftalmólogo general tener presente el diagnóstico de metástasis retinales ante un paciente con clínica y antecedentes coincidentes, teniendo en cuenta el aumento de la incidencia de tumores y el incremento en la tasa de supervivencia de los pacientes.

Aunque infrecuentes, los GIST son los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto gastrointestinal. Morfológicamente son similares a otras neoplasias malignas estromales, de origen neural o muscular. La edad de aparición es entre los 40 y 70 años.<sup>10</sup> Un 70 % de los tumores estromales gastrointestinales se desarrollan en el estómago, 20% en el intestino delgado y menos de un 10% en el esófago, colon y recto. La tasa de detección del tumor, ha aumentado debido a la disponibilidad de la inmunomarcación del anticuerpo versus el antígeno CD 117 (c-kit), un receptor de tirosina quinasa codificado por el protooncogen c-kit.

Antes del descubrimiento del imatinib mesilato, el cual actúa específicamente en el receptor del factor de crecimiento

de este tumor, la cirugía era la única opción terapéutica, debido a que los GIST no responden bien a la quimioterapia y a la radioterapia.<sup>11</sup> El imatinib ha aumentado el pronóstico de estos tumores.<sup>12</sup> La mayoría de los GISTs recidivan en la cavidad abdominal o desarrollan metástasis hepáticas, raramente en pulmón y hueso.<sup>13</sup> Hughes y col., reportaron un paciente con metástasis cerebrales y sistémicas sin respuesta a la terapéutica con imatinib, que también presentó metástasis intraoculares en forma bilateral.<sup>14</sup> En el caso presentado el crecimiento de la metástasis coroidea fue temporalmente inhibido luego de la terapéutica con imatinib, seguido de recaída y progresión de la enfermedad sistémica. Ha sido demostrado que ciertas mutaciones del kit pueden afectar la susceptibilidad del GIST al imatinib mesylato.<sup>15</sup>

En síntesis, las metástasis de los tumores estromales no epiteliales deben ser incluidas dentro de los diagnósticos diferenciales de metástasis de coroides y retina. Un interrogatorio minucioso y exámenes complementarios pueden ayudar al diagnóstico. Es esencial para el oftalmólogo conocer la enfermedad para luego poder comenzar con el tratamiento adecuado.

#### Bibliografía

- Wharam M Jr; Schachat A. Choroidal metastasis. En: Ryan SJ, ed. Retina. St Louis, Mo: Mosby; 2001, pág. 811-18.
- Apte RS, Dibernardo C, Pearlman JR, et al. Retinal metastasis presenting as a retinal hemorrhage in a patient with adenocarcinoma of the cecum. Arch Ophthalmol 2005;123: 850-3.
- Gonzalez-Bosquet E, Martinez Palones JM, Gonzalez Bosquet J, et al. Uterine sarcoma: a clinicopathological study of 93 cases. Eur Gynaecol Oncol 1997;18:192-5.
- Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, et al. Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. Oncology 2004;67:33-9.
- Yilmaz A, Rush DS, Soslow RA. Endometrial stromal sarcomas with unusual histologic features: a report of 24 primary and metastatic tumours emphasizing fibroblastic and smooth muscle differentiation. Am J Surg Pathol 2002;26:1142-50.
- Logrono R, Inhorn SL, Dortzbach RK, et al. Leiomyosarcoma metastatic to the orbit: diagnosis of fine-needle aspiration. Diagn Cytopathol 1997;17:369-73.
- Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom J, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. Cancer 2005;103:821-9.
- Pautier P, Genestie C, Rey A et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of grading score validated for soft tissue sarcoma. Cancer 2000;88:1425-31.
- Pelzek CD, Schachat AP. Retinal metastases. En: Ryan SJ, ed. Retina. St Louis, Mo: Mosby; 2001, pág. 608-16.
- Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. Am Surg Pathol 1999;23:1109-18.
- Logrono R, Jones DV, Faruqi S, Bhutani MS. Recent advances in cell biology, diagnosis, and therapy of gastrointestinal stromal tumor (GIST). Cancer Biol Ther 2004;3:251-8.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. Hum Pathol 1999;30:1213-20.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000;231:51-8.
- Hughes B, Yip D, Goldstein D, et al. Cerebral relapse of metastatic gastrointestinal stromal tumor during treatment with imatinib mesylate: case report. BMC Cancer 2004;4:74.
- Chen LL, Trent JC, Wu FC, et al. A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res 2004;64:5913-9.

# Metástasis Coroidea Bilateral como Presentación de un Adenocarcinoma Esofágico

RICARDO J. SMITH; CHRISTIAN A. RUARTES SUAREZ;  
ANA L. GRAMAJO; CLAUDIO P. JUÁREZ; JOSÉ D. LUNA.

## RESUMEN

**PROPÓSITO:** Reportar un caso de un paciente de 66 años de edad que se presentó con metástasis coroidea bilateral como manifestación inicial de un adenocarcinoma esofágico.

**MÉTODOS:** Reporte de un caso y revisión de la literatura.

**RESULTADOS:** Paciente de 66 años de edad de sexo masculino fue referido en consulta por disminución progresiva de la agudeza visual de 3 meses de evolución en ojo izquierdo. El examen oftalmológico reveló 2 lesiones coroideas pequeñas en el ojo derecho y una lesión nodular amarillenta en el área macular de dicho ojo. Se sospechó metástasis coroidea bilateral y el examen clínico-oncológico reveló un adenocarcinoma del tercio distal del esófago.

**CONCLUSIONES:** Teniendo en cuenta el incremento en la incidencia de adenocarcinoma esofágico en la población occidental y ante la aparición de una metástasis coroidea sin foco primario diagnosticado debe incluirse a los mismos dentro de los diagnósticos diferenciales, particularmente en aquellos pacientes con una historia prolongada de reflujo gastroesofágico sintomático. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 32-34*

**PALABRAS CLAVES:** Metástasis coroidea, adenocarcinoma esofágico, esófago de Barrett, metástasis coroidea bilateral.

## Bilateral choroidal metastasis from an unknown adenocarcinoma of the esophagus

### ABSTRACT

**PURPOSE:** To describe a case of bilateral choroidal metastasis as a form of presentation of adenocarcinoma of the esophagus.

**CASE REPORT:** A 66-year-old man presented with loss of vision of his left eye of 3 months duration. Ophthalmologic examination revealed two small choroidal nodules in the right eye and a nodular yellowish mass in the left eye consistent with metastases. Oncologic evaluation disclosed an adenocarcinoma of the distal third of the esophagus. He underwent chemotherapy and died 4 months after initial consultation.

**CONCLUSIONS:** Choroidal metastases from adenocarcinoma of the esophagus are rare. In the 5 previously reported cases, choroidal metastases developed after the diagnosis of the primary tumor and were unilateral in all of them. Since the incidence of adenocarcinoma associated with Barrett's esophagus is increasing, this primary tumor should be considered in patients at risk with no history of primary neoplasm. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 32-34*

**KEY WORDS:** choroidal metastasis, bilateral choroidal metastasis, adenocarcinoma, esophagus, Barrett's esophagus.

Los tumores primarios más comunes que pueden dar metástasis al ojo son los carcinomas de mama, pulmón, próstata, y los tumores gastrointestinales, entre los cuales los más frecuentes son aquellos de estómago, colon y, excepcionalmente, esófago.<sup>1</sup>

El cáncer de esófago es una condición extremadamente maligna pero relativamente poco común principalmente asociada al consumo de alcohol, tabaco y reflujo gástrico crónico.<sup>2</sup> Treinta años atrás, el 70% de todos los tumores esofágicos eran carcinomas de células epidermoides, que se originaban en el epitelio escamoso que delimita la luz del esófago y sólo el 30% eran adenocarcinomas. En las últimas décadas, la incidencia de adenocar-

cinoma esofágico se ha incrementado progresivamente en los EEUU y oeste de Europa.<sup>3,4</sup> Casi todos los casos de adenocarcinoma de esófago se originan primariamente de un epitelio columnar displásico en el esófago distal, y el factor etiológico principal es la presencia de una hernia de hiato y la esofagitis por reflujo resultante que deriva en una lesión premaligna conocida como esófago de Barrett.

Los carcinomas de esófago se diseminan más frecuentemente por vía hemática a hígado, pulmón, glándulas adrenales y columna espinal.<sup>4</sup> Las metástasis oculares secundarias a tumores esofágicos son extremadamente raras. Hasta la fecha, sólo se han publicado 5 casos de adenocarcinomas esofá-

Recibido 4/06/2007  
Aceptado 21/06/2007  
Departamento de  
Oftalmología,  
Fundación VER y  
Centro de Ojos  
Romagosa,  
Córdoba, Argentina.  
Correspondencia:  
Dr. José D. Luna  
Departamento de  
Oftalmología,  
Fundación VER,  
Córdoba, Argentina.  
funver@fibertel.com.ar

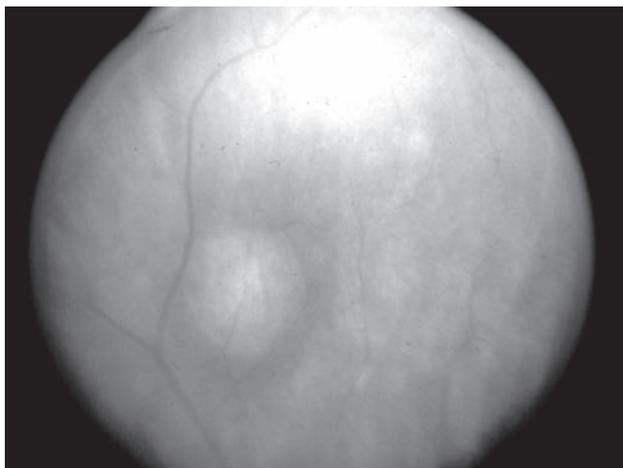


Figura 1. Nódulo coroideo amarillento circunscrito en el ojo derecho.



Figura 2. Angiografía fluoresceínica del ojo izquierdo que revela una lesión con hiperfluorescencia moteada tardía en la localización del tumor coroideo.

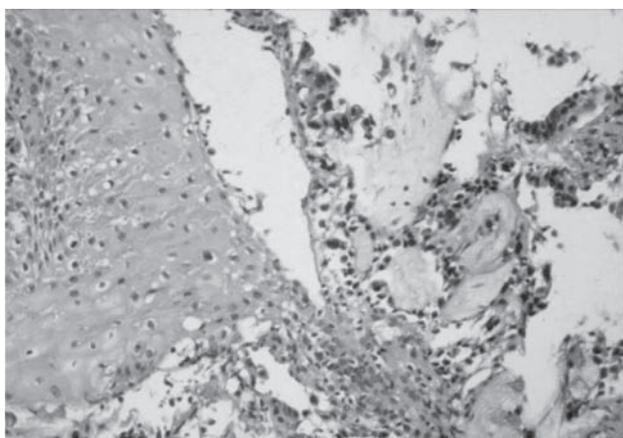


Figura 3. Biopsia que destaca la transición de un epitelio escamoso esofágico sin atipia (izquierda) a estructuras neoglandulares irregulares cubiertas por células epiteliales columnares atípicas con mucinas en su interior (HE, x125).

gicos que hayan metastatizado al globo ocular.<sup>4-6</sup> Es nuestro propósito describir el caso de un paciente de 66 años de edad con historia de reflujo gástrico crónico que desarrolló una disminución progresiva en la agudeza visual de su ojo izquierdo como síntoma inicial de una metástasis coroidea bilateral a partir de un adenocarcinoma de esófago.

### Reporte del Caso

Un paciente de sexo masculino de 66 años de edad se presentó en consulta con historia de disminución progresiva en la agudeza visual de su ojo izquierdo de 3 meses de evolución. El paciente refirió una pérdida de peso considerable en los últimos meses. En su anamnesis destacaba la presencia de reflujo gastroesofágico, hipertensión, consumo moderado (social) de alcohol y consumo de un paquete de cigarrillos por día.

La agudeza visual del paciente con corrección era de 20/25 en ojo derecho (OD), y 20/80 en ojo izquierdo (OI). La

biomicroscopía con lámpara de hendidura demostró corneas clara, cámaras anteriores libres y cataratas nucleares leves en ambos ojos. La pupila derecha era reactiva y la pupila izquierda presentaba un defecto pupilar aferente grado 2. La presión intraocular fue de 17 mmHg en OD y 16 mmHg en OS. El test de Amsler reveló una marcada distorsión central en OI. La oftalmoscopia indirecta reveló dos lesiones coroideas nodulares, amarillentas, moteadas, sobreelevadas en OD; una localizada al final de la arcada vascular temporal-superior y la otra, nasal al disco óptico. Una masa coroidea de cuatro discos de diámetro se evidenció en el área macular del OI. La ultrasonografía en modo B confirmó la presencia de las lesiones coroideas elevadas en ambos ojos (Fig.1). La angiografía fluoresceínica reveló una hipofluorescencia temprana con una hiperfluorescencia moteada tardía en la localización de las masas coroideas en ambos ojos (Fig. 2).

Se sospechó metástasis coroidea bilateral a partir de un tumor primario de origen desconocido y el paciente fue referido a un servicio de oncología para una evaluación de tipo y localización del tumor primario.

El examen físico excepto por una pérdida de peso de 10 Kg en los últimos meses no revelaba alteraciones. Se solicitó radiografía de tórax, glucemia, test de función hepática, evaluación de lípidos séricos, eritrosedimentación, análisis de orina, búsqueda de sangre oculta en heces y antígeno carcinoembrionario. Sólo se halló anemia ferropénica. Un tránsito esofágico anteroposterior con bario demostró un cambio abrupto en el calibre del esófago con una constricción anular, irregular a nivel de la unión gastroesofágica. Se indicó endoscopia gastroesofágica, la cual mostró una masa ulcerada y elevada de forma irregular en el tercio distal del esófago. En el mismo acto se llevó a cabo una biopsia que reveló un adenocarcinoma del tercio distal del esófago (Fig. 3). Una tomografía (axial) computada con contraste de tórax y de abdomen superior demostró metástasis a nivel de

columna cervical (C6 y C7), y un engrosamiento de la pared del esófago distal. La resonancia magnética de cerebro fue normal sin evidencia de metástasis.

El diagnóstico fue el de metástasis coroidea bilateral secundaria a un adenocarcinoma esofágico diseminado y el paciente fue tratado con etopósido, leucovorina, 5-fluorouracilo e hidrocortisona. Cuatro meses después, el paciente falleció por complicaciones de su enfermedad.

## Discusión

Los cánceres gastrointestinales representan cerca del 15 por ciento de todos los cánceres del adulto, y notablemente, sólo rara vez dan metástasis oculares (menos del 5%).

Las metástasis al tracto uveal son la forma más frecuente de neoplasia intraocular en adultos, y casi todos los tumores primarios son carcinomas.<sup>2</sup> Los tumores primarios más comunes que metastatizan al globo ocular son los carcinomas de mama, pulmón, próstata, riñón, y el melanoma cutáneo. Los pacientes con metástasis coroideas pueden presentarse con síntomas varios dependiendo de la localización intraocular del tumor. El síntoma más común es una disminución en la agudeza visual como sucedió en este caso en el OI del paciente descrito en este reporte. Pero estos síntomas, como también las metástasis oculares, usualmente ocurren una vez que el diagnóstico del tumor ya ha sido establecido. Sin embargo, inclusive en el 34% de los pacientes, la metástasis uveal es la primera manifestación de una enfermedad maligna.<sup>8</sup> En nuestro paciente, la disminución en la agudeza visual fue el síntoma inicial que lo llevó a buscar ayuda profesional. Típicamente, la lesión ocular se evidencia como un engrosamiento plano no-pigmentado de la coroides posterior. La superficie del tumor puede aparecer moteada, de bordes usualmente mal definidos, y frecuentemente existe un desprendimiento seroso asociado. El comienzo relativamente súbito de la lesión, su rápido incremento de tamaño, y la presencia de otros focos uni o bilaterales facilitan la diferenciación clínica de un carcinoma metastásico de un melanoma maligno. Desafortunadamente, la metástasis uveal frecuentemente implica una diseminación sistémica más extensa de la enfermedad primaria que una lesión aislada, por lo cual el pronóstico de vida en pacientes con metástasis uveal es generalmente poco favorable, como lo fue en este caso.

En 1992, Parik y colaboradores describieron por primera vez un caso de un hombre de 35 años que desarrolló una metástasis coroidea en OI nueve meses después del diagnóstico histológico de adenocarcinoma esofágico.<sup>5</sup> Desde entonces sólo 4 nuevos casos fueron reportados.<sup>6-8</sup> En todas las instancias las metástasis fueron unilaterales y se desarrollaron varios meses después del diagnóstico definitivo de adenocarcinoma de esófago. En nuestro conocimiento, este es el primer reporte de un paciente que desarrolló metástasis coroidea bilateral

como signo de presentación de un adenocarcinoma esofágico. También, es importante enfatizar que, inclusive cuando el examen sistémico luego de la consulta reveló metástasis en médula ósea, la diseminación coroidea del tumor fue la manifestación inicial del cáncer subyacente en nuestro paciente. Desafortunadamente, el implante uveal secundario casi siempre ocurre en un estadio avanzado de la enfermedad primaria, por lo que la supervivencia a largo plazo en pacientes con metástasis coroidea es pobre.

Al evaluar la terapéutica a emplear, debe tenerse en cuenta el estado general del paciente y el estadio de la enfermedad, como también el tratamiento de la enfermedad primaria por un lado y las características oftalmológicas en el ojo involucrado por el otro. Existen cuatro opciones de tratamiento para la mayoría de las formas de metástasis coroideas desde el punto de vista oftalmológico: observación, radioterapia, quimioterapia y enucleación.<sup>9</sup> Cuando una lesión metastásica es asintomática, se espera que la quimioterapia aplicada para el tratamiento de la enfermedad primaria tenga efectos positivos en los tumores uveales, como también en las metástasis a otras localizaciones. El tratamiento local de una lesión sintomática se realiza generalmente con radioterapia. La enucleación sólo es necesaria cuando el paciente con un tumor secundario coroideo presenta dolor refractario a tratamientos convencionales del mismo..

El incremento en la incidencia de adenocarcinomas de esófago en la población occidental, puede llevar a los médicos a considerar a los mismos dentro del diagnóstico diferencial de un paciente que se presenta con pérdida visual y presencia de metástasis coroideas, particularmente en aquellos con una historia prolongada de reflujo gastroesofágico sintomático

## Bibliografía

1. Stephens RF and Shields JA. Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea: a study of 70 cases. *Ophthalmology* 1979;86:1336-49.
2. Robert y Mayer. Harrison: Cancer Aparato Digestivo. Ed. Mc Graw Hill International. 14<sup>a</sup> Edición. Cap. 93. Pag. 648-59.
3. Yang PC, Davis S. Incidence of cancer of the esophagus in the United States by histologic type. *Cancer* 1988;61:612-7.
4. Powell J, McConkey CC. The rising trend in esophageal adenocarcinoma and gastric cardia. *Eur J Cancer Prev* 1992;1:265-9.
5. Parikh HK, Deshpande RK, Swaroop DV, Desai PB. Choroidal metastasis from primary adenocarcinoma of the esophagus-a case report. *Indian J Cancer* 1992;29:210-4.
6. Buskens CJ, Tan HS, Hulscher JB, de Smet MD, van Lanschot JJ. Adenocarcinoma of the esophagus with choroidal metastasis. *Disease Esophagus* 2001;14:70-2.
7. Knezevic J, Radovanovic A, Simic A et al. Isolated choroidal metastasis from primary adenocarcinoma of the distal esophagus: a case report. *Disease Esophagus* 2003;16:41-3.
8. Samuel J, Flood TP, Agbemadzo B, Renta V, et al. Choroidal metastasis from adenocarcinoma of the esophagus. *Retina* 2003;23:872-4.
9. Shields CL, Shields JA, Gross NE et al. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997;104:1265-76.

# Mixoma recidivante de conjuntiva

ANA RAGGIO, NICOLÁS CHARLES,  
DIEGO WERTHEIMER

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir las características clínicas e histopatológicas de una lesión recidivada presumiblemente quística de conjuntiva que resultó ser una recidiva de mixoma.

**REPORTE DEL CASO:** Mujer de 67 años con antecedente de dos cirugías previas de conjuntiva 40 y 15 años antes, que consultó por lesión conjuntival en ojo izquierdo. En el examen se observó una lesión amarillenta translúcida en conjuntiva nasal superior del ojo izquierdo. La ecografía reveló una lesión quística. El estudio histopatológico de la masa resecada mostró un mixoma de conjuntiva. El examen clínico general no demostró anormalidades.

**CONCLUSIONES:** Usualmente los mixomas de conjuntiva suelen ser circunscritos y fácilmente resecables en su totalidad. La recidiva se debe a resección incompleta y presenta un largo período de crecimiento. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 35-37*

**PALABRAS CLAVE:** mixoma, conjuntiva, recidiva, cirugía, patología

## Recurrent myxoma of the conjunctiva, 40 and 15 years after previous resections

### ABSTRACT:

**PURPOSE:** To describe the clinical and histopathologic features of a recurrent mixoma of the conjunctiva.

**CASE REPORT:** A 67-year-old female with history of resected lesions of the conjunctiva 40 and 15 years previously was examined because of a conjunctival mass in the left eye. Examination revealed a circumscribed yellow cyst in the superonasal quadrant of the conjunctiva in the left eye. The results of ultrasonography confirmed the cystic appearance of the lesion and the mass was excised. Histopathological study showed a tumor composed of a mucinous matrix with a few stellate cells consistent with recurrent myxoma.

**CONCLUSIONS:** Although not previously reported, myxoma of the conjunctiva may recur many years after removal if incompletely excised. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 35-37*

**KEY WORDS:** myxoma, conjunctiva, recurrence, surgery, pathology

El mixoma es un tumor mesenquimático originado en células conectivas que producen abundantes cantidades de glucosaminoglicanos simulando la matriz el cordón umbilical.<sup>1</sup> Es la neoplasia primaria más frecuente del corazón, pero puede localizarse en otros tejidos y órganos. En los tejidos oculares que puede originarse en órbita,<sup>2</sup> párpado,<sup>3</sup> conjuntiva,<sup>4</sup> y excepcionalmente cornea.<sup>5</sup> Aunque en los mixomas cardíacos y en órbita son frecuentes las recidivas, el mixoma de conjuntiva es considerado un tumor de comportamiento benigno no recidivante.<sup>6-7</sup> Presentamos un caso inusual de mixoma de conjuntiva recidivado en dos ocasiones.

### Reporte del Caso

Mujer de 67 años que consultó por recidiva de quiste conjuntival en ojo izquierdo. La paciente tenía antecedentes de lesiones extirpadas de la conjuntiva 40 y 15 años antes. La agudeza visual

corregida era 20/20 en ambos ojos y la presión intraocular 17 mm en ambos ojos. Al examen externo y biomicroscópico se observó una lesión quística de superficie lisa y color amarillo-rosado, translúcida con tabiques internos localizado en el cuadrante nasal superior de la conjuntiva a partir del fondo de saco. La ecografía mostró una cavidad multiloculada de baja reflectividad en el sector nasal superior de la órbita izquierda de aspecto quístico. Los resultados de la tomografía computada revelaron ausencia de anomalías en ambas órbitas, senos paranasales libres y asimetría leve de los tejidos blandos subcutáneos en la región fronto-orbitaria izquierda. Se realizó la excisión observándose bordes netos y aspecto quístico, fácilmente disecable. El estudio histopatológico mostró un tumor de color grisáceo y forma ovoide que medía 1,8 x 1,2 x 1,0 mm, con superficie de corte gelatinosa. El tumor estaba constituido predominantemente por un material amorfo mucinoso levemente basofílico atravesado

Recibido 30/04/2007  
Aceptado 5/06/2007  
Clínica de Ojos Charles,  
Ciudad de Buenos Aires.  
Autor responsable:  
Dr. Nicolás Charles  
Centro Oftalmológico  
Dr. Daniel Charles  
Riobamba 841  
Ciudad de Buenos Aires,  
Argentina.  
nicolas.charles@gmail.com

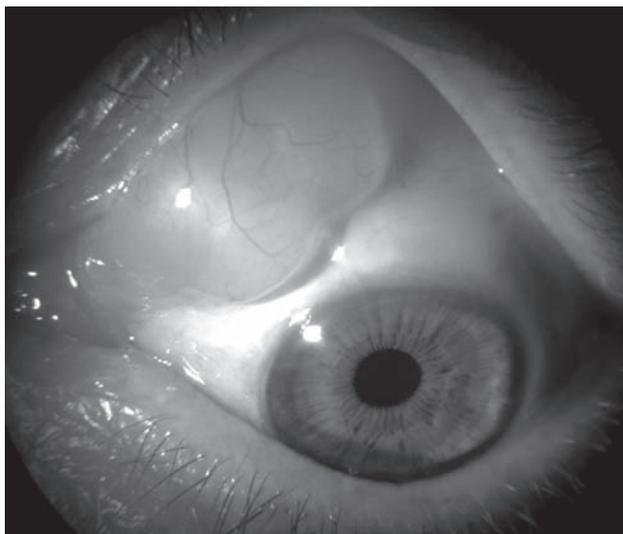


Figura 1. Masa amarillenta translúcida en el cuadrante nasal superior de la conjuntiva en el ojo izquierdo.

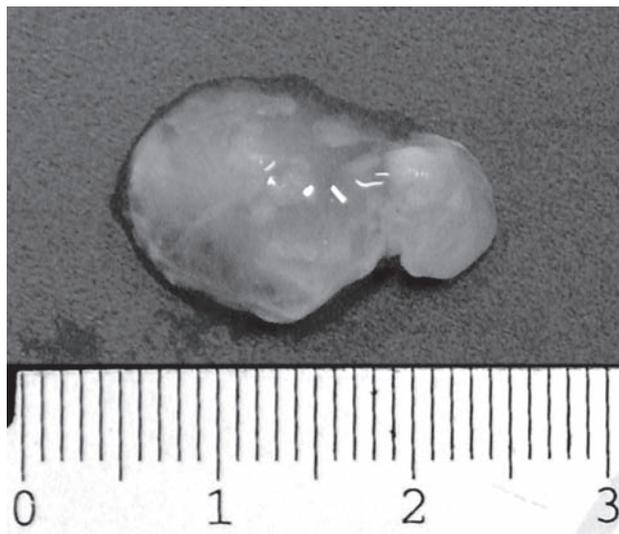


Figura 2. Macroscopia de la lesión resecada de forma ovoide circunscripta y aspecto gelatinoso.

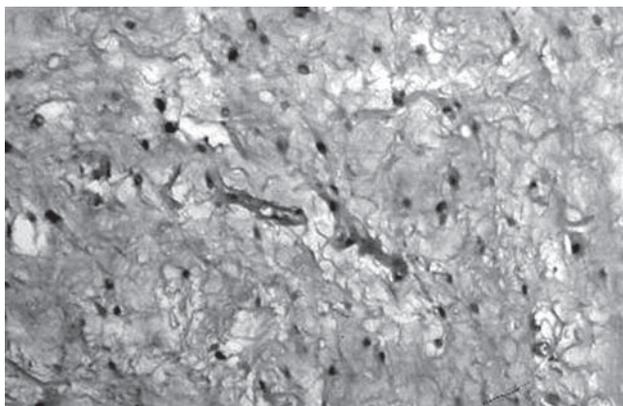


Figura 3. Tumor constituido por matriz mixoide con escasas células (HE, X125).

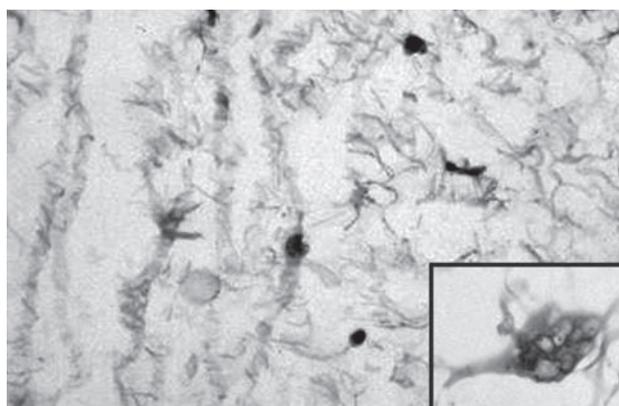


Figura 4. Coloración de azul alciano con tinción de la matriz acelular (AB, X125). Recuadro, células de configuración estrellada con glucosaminoglicanos en el citoplasma (AB, X400).

do por tractos delicados de colágeno y presencia de células de formas estrelladas y fusiformes, núcleo pequeño central y citoplasma con espacios vacuolares. El material extracelular y las vacuolas intracelulares se teñían con azul anciano corroborando el diagnóstico de mixoma. La revisión de la muestra extraída 40 años antes confirmó tener las mismas características histológicas. El examen prequirúrgico como los resultados de una evaluación clínica solicitada luego del diagnóstico anatomopatológico no reveló anomalías cardíacas o sistémicas. En el último examen, 12 meses después de la cirugía no se evidenció recidiva.

### Discusión

El mixoma de conjuntiva es un tumor extremadamente raro. Recientemente, Demirci y colaboradores,<sup>7</sup> presentaron un caso y revisaron las características clínicas, tratamiento y evolución de 22 casos publicados previamente de mixomas

originados en la conjuntiva. La edad media en el momento de la consulta es de 50 años (rango 14 a 80 años) sin predominio de género. Los tumores son generalmente asintomáticos justificando un tiempo largo (media 31 meses) entre el haber sido notado y la consulta clínica. Biomicroscópicamente se presentan como una masa lisa, translúcida, circunscripta de color amarillento-rosado en conjuntiva bulbar y limbo con signos inflamatorios mínimos o ausentes. Solo 2 casos tuvieron una configuración difusa. Son más frecuentemente temporales y superiores. Los dos diagnósticos preoperatorios más frecuentes son dermolipoma por su localización y apariencia, y quiste por la presencia de cavidades dentro la matriz mucinosa. Otros diagnósticos diferenciales incluyen linfangioma, neurofibroma, rabdomiosarcoma. La circunscrición del tumor permite la separación de los tejidos adyacentes facilitando la extirpación completa. En ninguno de los casos con seguimiento (media 29 meses, rango 6-84 meses) se describieron recidivas. Las recidivas en mixomas

de la región ocular y en tejidos blandos extraoculares son raras (3%) con un período de latencia entre escisión y consulta de 8 a 10 meses. En el caso presentado aquí asumimos que la recidiva fue el resultado de tumor remanente luego de las dos escisiones anteriores. Otras causas menos probables mencionadas en publicaciones incluyen el origen multicéntrico, predisposición genética y malignidad. La transformación neoplásica es excepcional.

Es importante destacar que los mixomas oculares pueden ser solitarios o ser parte del complejo de Carney, síndrome de Mazabraud y síndrome de McCune-Albright. El complejo de Carney es un síndrome autonómico dominante que presenta pigmentaciones muco-cutáneas, mixomas cardíacos o extracardíacos, adenoma pituitario, tumores testiculares y schwannomas pigmentados.<sup>8</sup> El único con compromiso conjuntival presentaba mixoma cardíaco, pigmentación del borde del párpado y mixoma de conjuntiva palpebral.<sup>9</sup>

#### Bibliografía

1. Font RL, Croxatto JO, Rao NA. Tumors of the Eye and Ocular Adnexa. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4, Washington DC, American Registry of Pathology, 2006.
2. Hidayat AA, Flint A, Marentette L, y col. Myxomas and angiomyxomas of the orbit. A clinicopathologic study of 6 cases. *Ophthalmology* 2007;114:1012-9.
3. Grossniklaus HE, McLean IW, Gillespe JJ. Bilateral eyelid myxomas in Carney's complex. *Br J Ophthalmol* 1991;15:251-2.
4. Pe'er J, Hidayat A. Myxomas of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1986;102:80-6.
5. Lo GG, Biswas J, Rao NA, Font RL. Corneal myxoma: case report and review of the literature. 1990;9:174-8.
6. Patrinely JR, Green WR. Conjunctival myxoma: a clinicopathologic study of four cases and a review of the literature. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1416-20.
7. Demirci H, Shields C, Eagle RC, Shields JA. Report of a conjunctival myxoma case and review of the literature. *Arch Ophthalmol* 2006;124:733-8.
8. Carney JA. Carney complex: the complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas. *Semin Dermatol* 1995;14:90-8.
9. Kennedy RH, Flanagan JC, Tagle RC Jr, Carney JA. The carney complex with ocular signs suggestive of cardiac mixoma. *Am J Ophthalmol* 1991;111:699-702.

# La pregunta clínica bien construida: el primer paso en la práctica de la Medicina Basada en la Evidencia

GABRIELA PALIS

*“Pidan y se les dará, busquen y encontrarán, llamen y se les abrirá. Porque el que pide, recibe; el que busca, encuentra; y al que llama se le abrirá.”*  
(Evangelio según San Lucas 11:10)

**T**oda vez que recibimos a un paciente en nuestra consulta, surge la necesidad de información con respecto a su diagnóstico, tratamiento o pronóstico. Muchas veces ya contamos con esta información entre nuestros conocimientos, pero otras debemos buscarla en fuentes externas, y el proceso para obtenerla puede no ser sencillo.<sup>1</sup> Para muchos de nosotros el esfuerzo que se requiere, tanto para hacernos preguntas como para buscar sus respuestas es tan grande que, sumado a nuestro escaso tiempo para leer y mantenernos actualizados, muchos de nuestros interrogantes quedan sin resolver.

En este artículo describiremos los tipos de preguntas que surgen en nuestra práctica diaria, en el encuentro con el paciente, y cómo formularlas de la manera más adecuada, de modo de facilitar el proceso de la búsqueda de información relevante para el manejo de nuestros pacientes. Estructurar las preguntas clínicas correctamente es el primer paso en la práctica de la Medicina Basada en la Evidencia.

## Tipos de preguntas

Cuando se nos presenta en consulta un paciente con una patología determinada, se nos plantean habitualmente dos tipos de interrogantes<sup>2</sup>:

**1. Preguntas generales o de base:** son aquellas que nos hacemos cuando nuestros conocimientos sobre la patología que presenta nuestro paciente son escasos, ya sea porque no poseemos experiencia en el tema, o porque es una patología poco frecuente. Se nos plantearán entonces, dudas como “¿Cuál es el diagnóstico de este paciente? ¿Qué causa esta enfermedad? ¿Por qué mecanismo se manifiesta de esta forma? Las respuestas a este tipo de preguntas se encuentran generalmente en los libros de texto actualizados sobre el tema.

**2. Pero puede suceder que sí tengamos experiencia y conozcamos bien la patología que presenta el paciente, pero no estemos seguros de sí, para el tratamiento de esta persona en particular, es mejor tal o cual dosis de esta droga de última generación, o si para el diagnóstico es mejor éste u otro aparato puesto recientemente en uso. Esto puede deberse a que la enfermedad que presenta está en constante investigación y actualización (como el SIDA, la diabetes, la maculopatía relacionada a la edad), o porque tengamos un déficit puntual en nuestro conocimiento sobre el tema. Se nos plantearán entonces **preguntas específicas o de actualización**, que pueden surgir en distintos momentos de la práctica médica<sup>3</sup>:**

Correspondencia:  
Dra. Gabriela Palis  
Servicio de Oftalmología,  
Hospital Italiano  
de Buenos Aires  
Gastón 450 - 1181  
Ciudad de Buenos Aires,  
Argentina  
Gabriela.palis@hospitalitaliano.  
org.ar

Dónde surgen las preguntas específicas	
a.	Al examinar al paciente: ¿cómo debo examinar a este paciente e interpretar los hallazgos correctamente?
b.	Al pensar en el diagnóstico: ¿qué exámenes diagnósticos debo elegir? ¿cómo los interpreto correctamente?
c.	Al evaluar el pronóstico: ¿cómo anticipar la evolución de este paciente?
d.	Al decidir el tratamiento: ¿qué tratamientos debo elegir, que le ocasionen más beneficio que daño?
e.	Si quiero prevenir: ¿cómo rastrear y reducir el riesgo de esta enfermedad?
f.	Si busco educar: ¿cómo aprendo, y le enseño al paciente y su familia?

Las respuestas a este tipo de preguntas específicas debemos buscarlas en los trabajos científicos de actualización de la especialidad; en números posteriores trataremos cómo y qué tipos de trabajos debemos buscar para obtener las mejores respuestas.

Los médicos necesitamos tanto conocimiento general como específico, en proporciones que varían con la experiencia con la patología en cuestión. Cuando nuestra experiencia con una patología es limitada, nos haremos fundamentalmente preguntas **de base**, mientras que a medida que aumente nuestra experiencia en el tema nos surgirán cada vez más preguntas **específicas**.

Veamos ahora un ejemplo:

*Usted presencia el ateneo del Servicio de Oftalmología de su Hospital. Se discute el caso de un paciente de 77 años con glaucoma neovascular, que presenta dolor, ojo rojo y disminución de la visión. No es diabético. En el examen con lámpara de hendidura se observa edema de córnea y rubeosis iridis, y la presión ocular es de 50 mmHg.*

El coordinador del ateneo pide a los médicos del Servicio que hagan las preguntas que necesiten para manejar este paciente.

En primer lugar formulan las preguntas los residentes:

1. ¿Cuáles son las causas del glaucoma neovascular, además de la diabetes?
2. ¿Por qué la presión ocular se eleva a esos valores?
3. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico que ocasiona la formación de neovasos?

Los residentes realizaron **preguntas generales o de base**: preguntas de conocimiento general sobre la patología en cuestión. Este tipo de preguntas poseen habitualmente dos componentes:

Preguntas generales o de base: componentes	
1.	un adverbio con un verbo (ej. ¿qué causa...?, ¿por qué...?)
2.	algún aspecto de la enfermedad (rubeosis, hipertensión ocular).

Los médicos de planta, posteriormente, realizaron estas preguntas:

1. En pacientes con glaucoma neovascular, el examen oftalmológico básico, ¿es suficiente para confirmar o excluir el diagnóstico, o es necesario realizar una retinofluoresceinografía?

2. En pacientes con glaucoma neovascular, ¿debe colocarse un implante para el tratamiento de la hipertensión, o puede comenzarse con una trabeculectomía?

3. En pacientes con glaucoma neovascular, la administración de corticoides intraoculares, comparado con el tratamiento tópico, mejora el pronóstico de la enfermedad?

Los médicos de planta realizaron **preguntas específicas o de actualización** sobre el diagnóstico, manejo o pronóstico de la patología. Cuando están bien construidas (o sea, diseñadas para eficientizar la búsqueda de las respuestas), estas preguntas presentan cuatro componentes (que enumeraremos primero y desarrollaremos a continuación):

Preguntas específicas o de actualización: componentes	
1.	La <b>población</b> o los <b>pacientes</b> relevantes para esta patología.
2.	La <b>intervención</b> principal (incluyendo una exposición, test diagnóstico, factor pronóstico, tratamiento, etc.).
3.	La <b>comparación</b> de las intervenciones (si corresponde).
4.	Los <b>resultados</b> de interés.

*Como regla mnemotécnica, recordemos la regla PICOR:*

*P = Pacientes*

*I = Intervenciones*

*Co = Comparaciones*

*R = Resultados*

#### **Componentes de las preguntas específicas**

Veamos en detalle cada uno de los componentes de una pregunta específica<sup>4</sup>:

- **Paciente o población:** El paciente o población que nos interesa deben definirse claramente (sin estrechar demasiado la definición, ya que corremos el riesgo de no encontrar trabajos sobre el tema).

Por ejemplo: atendemos un paciente con glaucoma, pseudoexfoliación capsular, marcado aumento de la excavación papilar y cuadrantanopsia temporal superior. Si usamos todos estos ítems para definir nuestra población de interés, es probable que encontremos pocos trabajos que incluyan pacientes que se ajusten exactamente a esta descripción. Podríamos definir entonces a nuestra población como “pacientes con glaucoma severo por pseudoexfoliación”.

• **Intervenciones (o exposiciones) y Comparaciones:**

El tratamiento que nos interesa también debe ser definido claramente: si deseamos saber qué droga tiene más efecto que otra, o cuál tiene más efectos adversos, o qué procedimiento quirúrgico presenta más rápida recuperación, y cómo se comparan entre sí o con un placebo.

Por ejemplo: queremos saber cuántos mmHg más baja la presión el timolol al 0,50 ó al 0,25% (comparación entre dos formulaciones de la misma droga), o si produce más bradicardia el timolol que el betaxolol (comparación entre efectos adversos entre dos drogas), o si la recuperación de la agudeza visual en la faoemulsificación es más rápida con la incisión corneal que con la escleral (comparación entre dos técnicas quirúrgicas).

Aclaremos que dentro de las “intervenciones” están incluidos no sólo las drogas o los procedimientos quirúrgicos, sino también los métodos de diagnóstico, las dietas, ejercicios, hábitos de vida, etc.

Puede ocurrir que lo que nos interese no sea un tratamiento, sino encontrar si un factor de exposición se asocia a algún resultado.

Por ejemplo: deseamos saber si los adolescentes que usan la computadora más de 1 hora por día desarrollan miopía.

• **Resultados:** Éstos deben definirse claramente, en cuanto a que deben poder ser “medidos” objetivamente.

No es correcto definir que una droga es “mejor” que otra. “Mejor” y “peor” son términos subjetivos y no mensurables: lo que es “mejor” en algunos aspectos puede ser “peor” en otros.

Por ejemplo: El timolol, ¿es “mejor” o “peor” que el latanoprost? Si hablamos en términos de descenso de la presión ocular, el latanoprost desciende más mmHg. Si lo hacemos en términos económicos, el latanoprost es más caro. Si miramos los efectos adversos, ambos los tienen en diferentes órganos blanco. Depende de lo que estemos buscando, lo correcto es preguntar específicamente: ¿cuál baja más la presión? ¿cuál es más económico? ¿cuál produce bradicardia en pacientes con bloqueo de rama? ¿cuál produce uveitis en afáquicos?

Tampoco es correcto preguntar si una intervención “sirve” para el tratamiento de una determinada patología: debemos especificar en qué aspecto y en qué grado nos interesa que una intervención sea útil.

*Por ejemplo: Queremos saber si los corticoides intravítreos “sirven” para el tratamiento de la maculopatía exudativa. ¿Qué deseamos saber exactamente? Si mejoran una línea la agudeza visual, ¿significa que “sirven”, aunque el paciente no note la mejoría subjetiva? Si aumentan la presión ocular, ¿quiere decir que “no sirven”, aunque la elevación sea transitoria? ¿Qué nos interesa exactamente? Sería más correcto preguntar, por ejemplo, en qué grado mejora la calidad de vida el uso de corticoides intravítreos en los pacientes con maculopatía.*

Veamos otro ejemplo de cómo realizar una pregunta específica:

*Una mujer de 55 años presenta glaucoma. Su control de la presión ocular es bueno con timolol 0,50 y presenta daño moderado del campo visual. En los últimos 6 meses, su presión varía entre los 15 y los 20 mmHg.*

**Pregunta inicial:** Al tratar la hipertensión ocular, ¿a qué presión meta debemos apuntar?

**Profundizando:** Una de las limitaciones en la formulación de esta pregunta es que no especifica la población adecuadamente. Los beneficios del control estricto de la presión ocular varían, por ejemplo, según la edad, los antecedentes familiares, el tipo de glaucoma y el estado del nervio óptico. Cuando hablamos de presión meta, debemos definir si lo que buscamos es mantener la presión lo más baja posible, o impedir el progreso del daño de la papila o el campo visual.

**Pregunta mejorada:** En pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (Población), el tratamiento tópico con un betabloqueante que baja la presión al 30% del valor inicial (Intervención), previene la progresión del daño del nervio óptico y el campo visual (Resultados).

¿Para qué formular las preguntas claramente?

Si bien no existen trabajos controlados aleatorizados que demuestren que formular las preguntas de esta manera lleve a una mejor evidencia, que se encuentre más rápido y se use con mayor criterio en el manejo de los pacientes, diversos autores recomiendan esta forma de diseñar las preguntas específicas por los siguientes motivos<sup>5</sup>:

1. Ayudan a concentrar nuestro escaso tiempo de aprendizaje en evidencia directamente relevante con las necesidades de nuestros pacientes.
2. Ayudan a concentrar nuestro escaso tiempo de aprendizaje en evidencia que responda directamente a nuestras necesidades particulares de conocimiento.
3. Pueden sugerir estrategias de búsqueda efectiva en la literatura médica.

4. Las respuestas útiles para responderlas suelen tener esta misma estructura.

5. Cuando se deriva o recibe un paciente en interconsulta, nos ayudan a comunicarnos claramente con nuestros colegas.

6. Cuando enseñamos, ayudan a nuestros alumnos a comprender mejor el contenido de lo que les enseñamos, además de modelar un proceso adaptativo para el aprendizaje continuo.

7. Cuando respondemos nuestras preguntas, se refuerza nuestra curiosidad, se restaura nuestra resonancia cognitiva\*, y podemos convertirnos en médicos mejores, más rápidos y más felices.

\* Si en una situación clínica necesitamos conocimiento que ya poseemos, experimentamos respuestas intelectuales y emocionales llamadas “resonancia cognitiva”, y podemos tomar rápidas decisiones. Pero si no poseemos el conocimiento, experimentamos una respuesta llamada “disonancia cognitiva”. Esta disonancia es el motivador del aprendizaje, haciéndonos llenar una “brecha negativa” de conocimiento en una “espacio positivo” de preguntas y sus respuestas.

## Conclusiones

Convertir nuestra necesidad de información clínica en una pregunta estructuralmente bien construida, pasible de ser respondida, es el primer paso en la práctica de la Medicina Basada en la Evidencia. Hacerlo correctamente nos ayudará a eficientizar el siguiente paso, que es convertir esa necesidad de información en una estrategia de búsqueda efectiva en la literatura científica.

## Bibliografía

1. Ely JW, Osheroff JA, Ebell MH, Chambliss ML, Vinson DC, Stevermer JJ, Pifer EA: Obstacles to answering doctors' questions about patient care with evidence: qualitative study. *Br Med Journal* 2002;324:710.
2. Guyton G, Rennie D, Hayward R: *Users' Guide to the Medical Literature: Essentials of Evidence-Based Clinical Practice*. JAMA & Archives Journals, American Medical Association, 2002.
3. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS: The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123: A12-3.
4. Kopitowski K: ¿Cómo formular una pregunta efectiva? *Evidencia Actualización en la Práctica Ambulatoria* - Vol. 5 Número 3: Mayo-Junio 2002.
5. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB: *Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM*. 2<sup>nd</sup> Edition 2000, Churchill Livingstone, pág. 13-27.

## EDITORIAL

# Una nueva revista oftalmológica “Oftalmología Clínica y Experimental”

La edición de una nueva revista oftalmológica es un desafío que genera un compromiso para con los autores y con los lectores. Al comenzar a trabajar en este proyecto hace un año atrás por idea y sugerencia del Dr. Ernesto Ferrer, actual presidente del Consejo Argentino de Oftalmología, nos planteamos tres aspectos fundamentales que son la base en que se sustenta esta publicación: 1) independencia del comité editor en el contenido de la revista basado en un estricto sistema de evaluación de los trabajos por expertos de cada área del conocimiento oftalmológico (*peer review*), 2) soporte económico que ofrezca continuidad y periodicidad regular, e 3) indización de la revista en bases de datos internacionales. Es evidente que estos tres elementos constitucionales están interrelacionados entre sí. No es posible llegar a la indización en Medline/PubMed sin los dos primeros y el estímulo para que los investigadores clínicos y básicos envíen trabajos de primer nivel científico para su consideración depende de este último.

En los países desarrollados económicamente y otros de economías emergentes el progreso académico de los profesionales depende fundamentalmente de sus publicaciones. La competitividad profesional ha llevado a un número creciente de trabajos que arriban a las editoriales de las revistas indizadas por PubMed<sup>1</sup>. El número de revistas en la especialidad no puede adaptarse a esta tendencia porque se debe priorizar la calidad a la cantidad. El resultado de esto es el creciente impacto en la relación entre trabajos aceptados y rechazados que en algunas publicaciones llega a menos del 30%<sup>2</sup>. Los trabajos no son necesariamente rechazados por que hayan sido mal realizados o por falta de originalidad. A esto se le agrega las dificultades del idioma. Es un hecho que un trabajo de difusión internacional debe leerse en inglés. Para cumplimentar este requisito cada artículo publicado en la revista tendrá el título y el resumen en ambos idiomas, pudiendo ser más extenso el resumen en inglés.

El nombre de la revista “Oftalmología Clínica y Experimental” es pretencioso. Las distintas secciones de la revista incluirán trabajos originales: clínicos, quirúrgicos, experimentales, epidemiológicos, de salud visual y prevención de la ceguera; comunicaciones breves sobre resultados preliminares trascendentes, técnicas quirúrgicas, complicaciones, etc.; informes de series y de casos inusuales u originales; revisiones sistemáticas por invitación y editoriales sobre medicina basada en la evidencia y metodología de la investigación.

Queremos estimular a la comunidad oftalmológica a participar activamente en la lectura crítica y positiva de los trabajos enviando cartas de lectores sobre los artículos publicados en la revista. La sección de noticias difundirá aquellos acontecimientos académicos que lo soliciten. Tendremos también una sección de actualización permanente por medio de preguntas formuladas en base a los trabajos publicados que serán transformadas en créditos de educación médica continua.

En otro editorial el Dr. Gallo comenta los resultados de un trabajo sobre la frecuencia absoluta y comparada de publicaciones de países latinoamericanos y revela el bajo nivel de publicaciones de origen argentino en relación con Brasil y Méjico. Creo que esto no se debe sólo a que aquí no se hacen trabajos, sino que falta la “costumbre” o el hábito de escribir, rindiéndose fácilmente ante las dificultades técnicas y formales de la escritura científica. Hemos considerado también este factor y daremos el apoyo editorial necesario a aquellos que tengan un proyecto realizado considerado viable de ser publicado, para luego ser evaluado para su posible aceptación en la forma establecida.

Somos concientes que en una primera etapa los trabajos de nivel excepcional realizados en el país y en otros países hispanoparlantes serán enviados a revistas indizadas con un factor de impacto que sirva a los fines del progreso académico de los autores. Pero también en esta etapa inicial se permitirá que los autores puedan mostrar dichos

## EDITORIAL

resultados a sus colegas más cercanos en forma de informes breves o comunicaciones.

Utilizando los recursos disponibles, el proceso que va desde la recepción del manuscrito pasando por los revisores, aceptación y publicación se hará por medios electrónicos a través de la página web de la revista para facilitar y agilizar los tiempos que cada una de estas etapas requieren, evitando demoras innecesarias hasta la versión impresa.

Finalmente, esta revista no hubiera surgido si no hubiésemos estado convencidos que en Argentina y en toda Latinoamérica tenemos excelentes pro-

fesionales con la capacidad necesaria para mantener ocupados a los editores con manuscritos originales y acompañar con sus revisiones a los editores en este proyecto.

Comité Editor

## Referencias

1. Rennie I, Singh AD, Lotery A. Publishing in Eye: The current status. *Eye* 2007; 21: 1-2.
2. Schachat A. Peers review, editors decide, and then, what? *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 677-8.

## Publicaciones científicas: una tendencia preocupante

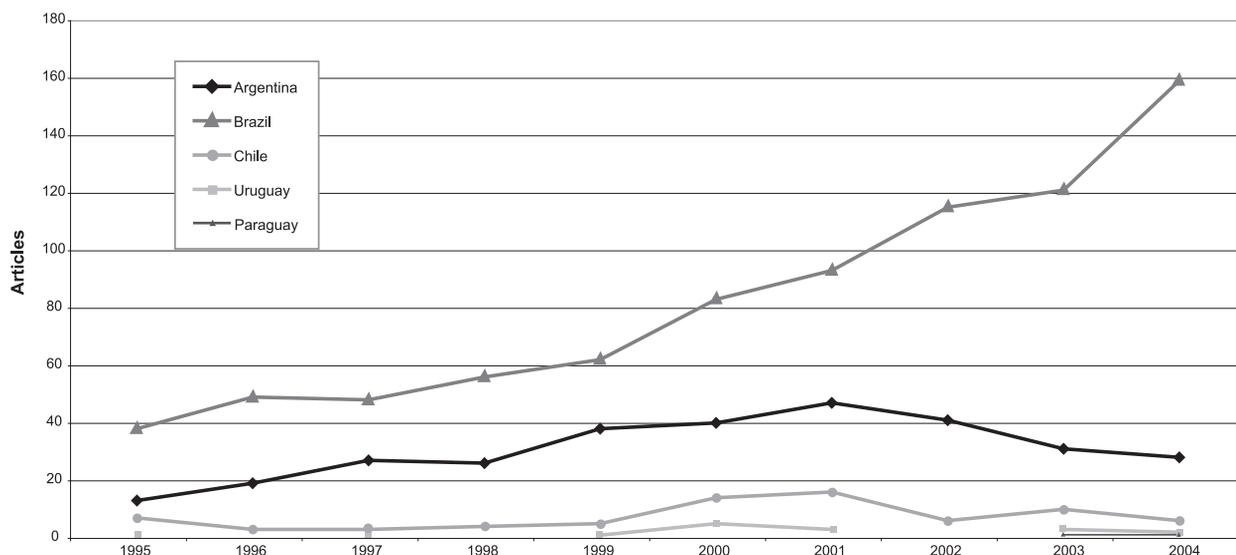
El año pasado fué publicado el artículo "Comparative study of scientific publications in Ophthalmology and Visual Sciences in Argentina, Brazil, Chile, Paraguay and Uruguay (1995-2004)" en Archivos Brasileiros de Oftalmología, por un grupo de investigadores argentinos.<sup>1</sup> El objetivo del estudio fue medir y analizar la producción científica en visión y oftalmología durante un período de 10 años, la evolución geográfica y temporal, y el hallazgo de posibles tendencias. Para realizar dicho estudio se utilizó la base de datos Medline/Pubmed, la más usada en Argentina, donde figuran las revistas internacionales de mayor prestigio internacional.

Los resultados mostraron que Brasil incrementó 4 veces el número de artículos publicados entre los años 1995 y 2004, mientras Argentina los duplicó. El crecimiento de Argentina llegó a su número máximo de publicaciones en el año 2001 y a partir de ahí se inició un descenso, ampliándose más la diferencia con Brasil (Fig. 1). Chile y Uruguay tuvieron una evolución con pocos cambios a lo largo del período. Es importante señalar que el comienzo del descenso de producción científica en Argentina coincidió con la crisis socioeconómica acaecida a comienzos de esta década.

Las universidades fueron el lugar donde se llevó

a cabo la mayor producción de artículos científicos, sin embargo, gran parte de la producción argentina -a diferencia de los otros países- se realizó en fundaciones privadas o asociaciones. Es interesante destacar que las dos revistas con más trabajos publicados de Brasil son editadas en el mismo país en idioma inglés. En cambio, las dos publicaciones con más artículos publicados de Argentina pertenecen a los Estados Unidos. Este hecho requiere análisis y reflexión. Asimismo, el incremento de Brasil en el número de publicaciones científicas en visión y oftalmología coincide con el hecho de figurar entre los 20 países con mayor producción científica del mundo en salud.<sup>2</sup> Por otra parte la revista Archivos Brasileiros de Oftalmología comenzó a ser indexada en Medline/Pubmed a partir del año 2005, favoreciendo el aumento de la visibilidad de artículos científicos en el ámbito internacional.<sup>3</sup>

Estos resultados y tendencias nos hacen pensar y considerar soluciones para cambiar el desarrollo científico de la oftalmología y visión en nuestro país. El lanzamiento de la revista científica del Consejo Argentino de Oftalmología, impresa y en formato electrónico, es un paso en la dirección correcta, y tiene la posibilidad de convertirse en un instrumento que facilite la difusión de trabajos científicos argentinos y mejore su visibilidad



internacional, pero no nos olvidemos que iniciar y mantener a una revista científica no es tarea fácil.

Los Maestros de la oftalmología Argentina se destacaron internacionalmente y sus trabajos fueron leídos y comentados en distintas partes del mundo. Aún en medio dificultades supieron formar discípulos. Esta rica tradición científica de nuestra especialidad nos debería estimular a esforzarnos por cambiar la tendencia de los últimos años. Indudablemente hace falta disponer de mayores recursos para la formación científica de oftalmólogos, incrementando la oferta de pasantías en el extranjero y de perfeccionamiento en nuestro país, logrando, a ser posible, contratos de dedicación parcial en tareas de investigación. Tal vez haya llegado el momento de reavivar la carrera de doctorado para el médico oftalmólogo, programa educativo de gran impacto en la formación de recursos humanos que

continúa vigente en muchos países desarrollados. Se ve necesario desarrollar nuevas políticas para investigación y desarrollo, que sean flexibles y que incluyan también la formación del científico clínico. Destruir se realiza en poco tiempo, construir lleva años, especialmente en cuestiones de educación y ciencia.

Dr. Juan E. Gallo

#### Bibliografía

1. Ragghianty CP, Martinez R, Martins J, Gallo JE. Comparative study of scientific publication in ophthalmology and visual sciences in Argentina, Brasil, Chile, Paraguay, and Uruguay (1995 - 2004). *Arq Bras Oftalmol* 2006;69:719-23.
2. Paraje G, Sadana R, Karam G. Public Health. Increasing international gaps in Health Related Publications. *Science* 2005;308 (5724): 959-60.
3. Bicas HEA, Muccioli C, Goldchmit M, y col. Prestigiosa validasao de nossos padroes editoriais. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68: 5-6.

NOTICIAS

## IV Congreso de la Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología

Organizado por la Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología, que se desarrollará en la Ciudad de Buenos Aires entre los días 7 y 9 de diciembre de 2007.

---

**E**ste congreso constituye la 4ta reunión de investigadores básicos y clínicos en el área de la oftalmología. Cabe señalar que desde su 1era reunión, realizada en el ámbito de la Sociedad Argentina de Investigaciones Clínicas en noviembre de 2004, el interés y la participación de profesionales del área ha crecido en forma exponencial. En el año 2006, esta reunión se realizó en forma conjunta con el International Congress of Eye Research, lo que ha contribuido a estrechar lazos con la comunidad científica internacional. De hecho, la constitución de la AIVO ha sido un aspecto clave en la elección de nuestro país como sede de esta reunión internacional, así como de la constitución de un International Chapter de la Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), la asociación internacional más prestigiosa en el área. La formación de este capítulo redundará en notables beneficios para la comunidad científica (básica y clínica) local, que se manifestará entre otros aspectos, en la obtención de financiamiento para asistir a las reuniones de ARVO, así como en una interacción fluida con miembros de la comunidad internacional. El ámbito de este congreso nacional constituye una instancia única en la que investigadores básicos en áreas vinculadas a la oftalmología, en etapas incipientes o avanzadas de formación, podrán tomar contacto íntimo con el ámbito más representativo de las investigaciones clínicas oftalmológicas que se realizan en nuestro país, así como en la interacción con investigadores que se desempeñan en el exterior. La posibilidad de estrechar vínculos en forma concreta entre investigadores básicos y clínicos con intereses académicos comunes, redundará en un beneficio dialéctico e indiscutible para los miembros de ambas disciplinas.

Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología (AIVO)

Email: grupoivo2005@gmail.com

# Instrucciones para los autores

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

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

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

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

secretaria@oftalmologos.org.ar.

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

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

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

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

## Instrucciones generales

Todos los trabajos deben ser escritos con el programa Word (Microsoft Office) en páginas tipo carta 21,6 x 26,9 cm dejando 2,5 cm de espacio en los cuatro márgenes y utilizando el tipo de letra Times New Roman, tamaño de cuerpo 12, en formato "normal" (sin negrita ni cursiva) y con renglones a doble espacio. Cada página debe ser numerada consecutivamente desde la primera hasta la última con un título abreviado del trabajo y números correlativos automáticos. Aunque la 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 marzo de 2007]). Aquellos manuscritos con análisis estadísticos deben mencionar los procedimientos utilizados y en la carta de presentación aclarar quién realizó el análisis estadístico.

Las abreviaturas deben ser aquellas de uso frecuente y utilizando las siglas generalmente mencionadas en publicaciones de la especialidad. Se desaconseja la creación de nuevas abreviaturas de uso común. La primera vez que aparece la abreviatura debe estar precedida por la/s palabra/s originales. 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) Bibliografía de acuerdo con formato de las publicaciones médicas. Numeradas en forma consecutiva según orden de mención en el texto.

Ejemplos:

### • Artículo en revista:

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

### • Libro:

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

**INSTRUCCIONES****• Texto electrónico en CD:**

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

**• Sitios web en internet:**

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

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

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

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

**Ilustraciones**

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

*Gráficos.*

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

**Instrucciones particulares para los distintos formatos**

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

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

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

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

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

*Casos en formato de ateneo.* Los manuscritos deben incluir: 1) página inicial (igual que en los demás trabajos), 2) presentación del caso con la información necesaria para realizar un diagnóstico

**INSTRUCCIONES** presuntivo, 3) discusión incluyendo diagnósticos diferenciales y procedimientos que pueden colaborar en la realización del diagnóstico, 4) resultados de los procedimientos diagnósticos, 5) diagnóstico, 6) seguimiento, 7) comentarios y 8) bibliografía. En lugar de resumen al final del manuscrito se realizará una síntesis sumaria del caso presentado.

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

### Información suplementaria:

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

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

## Lista de cotejo

Antes de enviar el manuscrito sugerimos cotejar y marcar que cada uno 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 al orden de mención en el texto.
- Figuras cada una con su leyenda en forma consecutiva de acuerdo al orden de mención en el texto.
- Título de no más de 120 caracteres y sin abreviaturas, en español y en inglés.
- Nombre y apellido completo de todos los autores y filiación académica de cada uno.
- Nombre completo, institución, dirección de correo, teléfono y email del autor a quien debe ser dirigida la correspondencia.
- Resúmenes en español y en inglés de no más de 250 palabras, estructurados de acuerdo con las instrucciones para los autores.
- Cada figura (fotos, dibujos, gráficos y diagramas) están en el formato y tamaño solicitado y se envían cada uno en archivos independientes.
- Cada archivo electrónico por separado y nombrado con el nombre del primer autor, título breve, texto/carta (de presentación)/fig#. Ejemplo: raggio.mixomaconjuntiva.fig1.xxx (extensión automática del archivo, ya sea .doc, .tiff, etc).





**CAO** | Consejo Argentino  
de Oftalmología

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