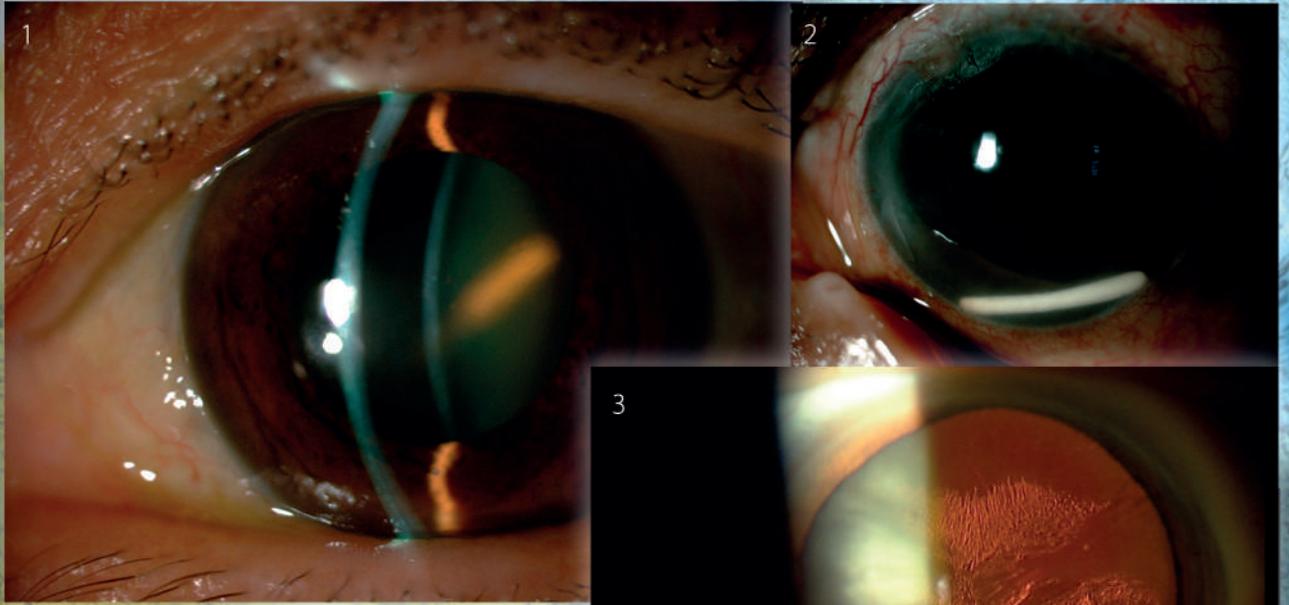


# Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología



**AÑO 2017**

**Número 28**



SOCIEDAD CANARIA DE  
**OFTALMOLOGIA**

[sociedadcanariadeoftalmologia.com](http://sociedadcanariadeoftalmologia.com)

# POTENTE. PRECISO. PROBADO.



JPC  
JERINGA  
PRECARGADA



Anti-VEGF disponible  
en dos formatos  
y con 5 indicaciones  
aprobadas<sup>1</sup>



Acción **POTENTE** y selectiva para  
mantener la visión<sup>1-5</sup>



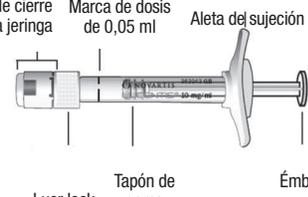
Acción **PRECISA**: Diseñado específicamente para  
el ojo y con una exposición sistémica mínima<sup>1,6,7</sup>



Más de 200 ensayos clínicos y 10 años de  
resultados **PROBADOS**<sup>1,8</sup>

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Lucentis 10 mg/ml solución inyectable. Lucentis 10 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un ml contiene 10 mg de ranibizumab\*. \*Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante. **Vial:** Cada vial contiene 2,3 mg de ranibizumab en 0,23 ml de solución. Esto aporta una cantidad utilizable que proporciona una dosis única de 0,05 ml, que contiene 0,5 mg de ranibizumab. **Jeringa precargada:** Una jeringa precargada contiene 0,165 ml, equivalente a 1,65 mg de ranibizumab. El volumen extraíble de una jeringa precargada es 0,1 ml. Esto aporta una cantidad utilizable que proporciona una dosis única de 0,05 ml, que contiene 0,5 mg de ranibizumab. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Solución acuosa transparente, de color amarillo pálido. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Lucentis está indicado en adultos para: • El tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa). • El tratamiento de la alteración visual debida a neovascularización coroidea (NVC)(\*). • El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD). • El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR) (oclusión de la rama venosa retiniana u oclusión de la vena central retiniana). **Posología y forma de administración.** Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. La dosis recomendada de Lucentis es 0,5 mg administrada en forma de inyección intravítrea única. Esto corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dos dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser como mínimo de cuatro semanas. El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta alcanzar la agudeza visual máxima y/o no haya signos de actividad de la enfermedad, es decir ningún cambio en la agudeza visual ni en otros signos y síntomas de la enfermedad bajo tratamiento continuado. En pacientes con DMAE exudativa, EMD y OVR inicialmente pueden ser necesarias tres o más inyecciones consecutivas administradas mensualmente. A partir de ese momento, los intervalos de monitorización y tratamiento se deben determinar según criterio médico y en base a la actividad de la enfermedad, valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. Se debe interrumpir el tratamiento con Lucentis si bajo criterio del médico, los parámetros visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado. La monitorización para determinar la actividad de la enfermedad puede incluir examen clínico, control funcional o técnicas de imagen (p. ej. tomografía de coherencia óptica o angiografía con fluoresceína). Si se está tratando a los pacientes de acuerdo a un régimen de tratar y extender, una vez se ha alcanzado la agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad, los intervalos de tratamiento se pueden espaciar de forma gradual hasta que vuelvan a aparecer signos de actividad de la enfermedad o alteración visual. En el caso de la DMAE exudativa el intervalo de tratamiento no debe espaciarse en más de dos semanas cada vez y en el caso del EMD se puede espaciar hasta un mes cada vez. Para la OVR, los intervalos de tratamiento también pueden espaciarse de forma gradual, sin embargo los datos que hay no son suficientes para determinar la duración de estos intervalos. Si vuelve a aparecer actividad de la enfermedad, se debe acortar el intervalo de tratamiento de manera consecutiva. El tratamiento de la alteración visual debida a NVC se debe determinar para cada paciente de forma individualizada en base a la actividad de la enfermedad. Algunos pacientes pueden necesitar sólo una inyección durante los primeros 12 meses; otros pueden necesitar tratamiento con mayor frecuencia, incluyendo una inyección mensual. En el caso de NVC secundaria a miopía patológica (MP), muchos pacientes pueden necesitar sólo una o dos inyecciones durante el primer año. **Lucentis y fotocoagulación con láser en EMD y en edema macular secundario a oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR).** Existe alguna experiencia con Lucentis administrado concomitantemente con fotocoagulación con láser. Cuando se administran en el mismo día, Lucentis se debe administrar como mínimo 30 minutos después de la fotocoagulación con láser. Lucentis puede administrarse en pacientes que han recibido fotocoagulación con láser previamente. **Lucentis y la terapia fotodinámica con verteporfina en la NVC secundaria a MP.** No hay experiencia en la administración concomitante de Lucentis y verteporfina. **Poblaciones especiales. Insuficiencia hepática.** Lucentis no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es necesaria ninguna consideración especial en esta población. **Insuficiencia renal.** No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. **Pacientes de edad avanzada.** No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existe experiencia limitada en pacientes con EMD mayores de 75 años. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lucentis en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos disponibles en pacientes adolescentes de 12 a 17 años con alteración visual debida a NVC están descritos en la sección 5.1. **Forma de administración.** Vial: Vial para un solo uso. Únicamente para vía intravítrea. Dado que el volumen que contiene el vial (0,23 ml) es superior a la dosis recomendada (0,05 ml), antes de la administración se debe desechar una parte del volumen que contiene el vial. **Jeringa precargada:** Jeringa precargada para un solo uso. Únicamente para vía intravítrea. La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 0,5 mg. El volumen extraíble de la jeringa precargada (0,1 ml) no se administrará en su totalidad. El exceso de volumen se debe expulsar antes de la inyección. Si se inyecta todo el volumen de la jeringa precargada puede dar lugar a una sobredosis. Para expulsar las burbujas de aire y el exceso de medicamento, presione lentamente el émbolo hasta que el borde inferior de la cúpula que forma el extremo del tapón de goma quede alineado con la línea negra de dosificación de la jeringa (equivalente a 0,05 ml, es decir, 0,5 mg de ranibizumab). Antes de la administración de Lucentis se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración. El procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, de acuerdo con la práctica local. La aguja para inyección se deberá introducir 3,5 a 4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente deberá liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes deberán aplicarse cada vez en un punto escleral distinto. Cada jeringa precargada se debe usar exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo. Para consultar la información relativa a la preparación de Lucentis, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes. Pacientes con infecciones oculares o perioculares o con sospecha de éstas. Pacientes con inflamación intraocular grave. **Advertencias y precauciones especiales de empleo. Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea.** Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Lucentis, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección Reacciones adversas). Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas. Además, deberá realizarse un seguimiento de los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente. **Aumento de la presión intraocular.** Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han identificado aumentos sostenidos de la PIO (ver sección Reacciones adversas). Tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico, se deben monitorizar y tratar adecuadamente. Se debe informar a los pacientes de los síntomas de estas reacciones adversas potenciales e instruirlos para que informen a su médico en caso de aparición de signos tales como dolor ocular o aumento del malestar en el ojo, empeoramiento del enrojecimiento del ojo, visión borrosa o disminución de la visión, aumento del número de pequeñas manchas en su visión o aumento de la sensibilidad a la luz (ver sección Reacciones adversas). **Tratamiento bilateral.** Los escasos datos existentes sobre el tratamiento bilateral con Lucentis (incluyendo la administración en el mismo día) no sugieren un riesgo incrementado de efectos adversos sistémicos en comparación con el tratamiento unilateral. **Inmunogenicidad.** Hay un potencial de inmunogenicidad con Lucentis. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares. **Uso concomitante con otros anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular).** Lucentis no se deberá administrar de forma concurrente con otros medicamentos anti-VEGF (sistémicos u oculares). **Aplazamiento del tratamiento con Lucentis.** La administración se deberá aplazar y el tratamiento no deberá reanudarse antes del siguiente tratamiento programado en caso de: • una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de  $\geq 30$  letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual; • una presión intraocular de  $\geq 30$  mmHg; • una rotura retiniana; • una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fóvea, o, si el tamaño de la hemorragia es  $\geq 50\%$  del área total de la lesión; • cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores. **Desgarro del epitelio pigmentario de la retina.** Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa y potencialmente también para otras formas de NVC, incluyen un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina extenso y/o elevado. Cuando se inicie la terapia con ranibizumab se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina. **Desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares.** El tratamiento se debe interrumpir en sujetos con desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares en estadios 3 ó 4. **Poblaciones con datos limitados.** Sólo existe experiencia limitada en el tratamiento de sujetos con EMD debida a diabetes tipo 1. Lucentis no ha sido estudiado en pacientes que hayan recibido previamente inyecciones intravítreas, en pacientes con infecciones sistémicas activas, retinopatía diabética proliferativa, ni en pacientes con enfermedades oculares simultáneas tales como desprendimiento de retina o agujero macular. Tampoco existe experiencia en el tratamiento con Lucentis en pacientes diabéticos con un HbA1c por encima del 12% e hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información al tratar a tales pacientes. No hay datos suficientes que permitan establecer una conclusión acerca del efecto de Lucentis en pacientes con OVR que presentan pérdida irreversible de la función visual isquémica. No hay datos suficientes que permitan establecer una conclusión acerca del efecto de Lucentis en pacientes con OVR que presentan pérdida irreversible de la función visual isquémica. En pacientes con MP, hay datos limitados del efecto de Lucentis en pacientes que han sido sometidos previamente a un tratamiento de terapia fotodinámica con verteporfina (FTDv) sin ext. Además, mientras que en sujetos con lesiones subfoveales y juxtafoveales se observó un efecto consistente, no hay datos suficientes para establecer conclusiones sobre el efecto de Lucentis en sujetos con MP y lesiones extrafoveales. **Efectos sistémicos tras el uso intravítreo.** Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF. Existen datos limitados sobre seguridad en el tratamiento de pacientes con EMD, edema macular debida a OVR y NVC secundaria a MP que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios. Se debe tener precaución cuando se traten tales pacientes (ver sección Reacciones adversas). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones formales. Para el uso conjunto de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y Lucentis en la DMAE exudativa y en la MP, ver sección 5.1. Para el uso conjunto de fotocoagulación con láser y Lucentis en EMD y ORVR, ver secciones 4.2 Posología y 5.1. En ensayos clínicos para el tratamiento de la alteración visual debida al EMD, el tratamiento concomitante con tiazolidinedionas en pacientes tratados con Lucentis, no afectó el resultado en relación a la agudeza visual o al grosor del subcampo central de la retina (GSCR). **Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres.** Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. **Embarazo.** No se dispone de datos clínicos de exposición a ranibizumab en embarazadas. Los estudios en monos cromosómicos no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo o desarrollo embrional/fetal. La exposición sistémica a ranibizumab tras la administración ocular es baja, pero debido a su mecanismo de acción, ranibizumab debe considerarse como potencialmente teratogénico y feto-tóxico. Por ello ranibizumab no se deberá usar durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto. Para mujeres que deseen quedarse embarazadas y hayan sido tratadas con ranibizumab, se recomienda esperar como mínimo 3 meses tras la última dosis de ranibizumab antes de concebir un hijo. **Lactancia.** Se desconoce si Lucentis se excreta en la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el uso de Lucentis. **Fertilidad.** No hay datos disponibles sobre fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La forma de administrar este tratamiento puede producir alteraciones visuales transitorias, que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver sección Reacciones adversas). Los pacientes que experimenten estos signos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichas alteraciones visuales transitorias remitan. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La mayoría de las reacciones adversas notificadas tras la administración de Lucentis están relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea. Las reacciones adversas oculares tras la inyección de Lucentis notificadas más frecuentemente son: dolor ocular, hiperemia ocular, aumento de la presión intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco, y prurito ocular. Las reacciones adversas no oculares notificadas más frecuentemente son cefalea, nasofaringitis y artralgia. Las reacciones adversas notificadas con menor frecuencia, pero de mayor gravedad, incluyen endoftalmitis, ceguera, desprendimiento de retina, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). En la siguiente tabla se resumen las reacciones adversas ocurridas tras la administración de Lucentis en los ensayos clínicos. **Tabla de reacciones adversas\*** Las reacciones adversas se listan con un sistema de clasificación de órganos y frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Infecciones e infestaciones. **Muy frecuentes.** Nasofaringitis. **Frecuentes.** Infección de las vías urinarias\*. Trastornos de la sangre y del sistema linfático. **Frecuentes.** Anemia. Trastornos del sistema inmunológico. **Frecuentes.** Hipersensibilidad. Trastornos psiquiátricos. **Frecuentes.** Ansiedad. Trastornos del sistema nervioso. **Muy frecuentes.** Cefalea. Trastornos oculares. **Muy frecuentes.** Vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, dolor ocular, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular. **Frecuentes.** Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, agudeza visual reducida, hemorragia vítrea, trastorno del cuerpo vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punctata, abrasión corneal, células flotantes en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el lugar de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival. **Poco frecuentes.** Ceguera, endoftalmitis, hipopion, hipema, queratopatía, adhesión del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en el lugar de inyección, irritación en el lugar de inyección, sensación normal en el ojo, irritación palpebral. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. **Frecuentes.** Tos. Trastornos gastrointestinales. **Frecuentes.** Náuseas. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. **Frecuentes.** Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema). Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. **Muy frecuentes.** Artralgia. Exploraciones complementarias. **Muy frecuentes.** Aumento de la presión intraocular. \* Las reacciones adversas se definieron como acontecimientos adversos (en al menos 0,5 puntos porcentuales de pacientes) que ocurrieron con una frecuencia superior (como mínimo 2 puntos porcentuales) en los pacientes que recibieron el tratamiento con Lucentis 0,5 mg respecto a los que recibieron el tratamiento control (tratamiento simulado (sham) o TFD con verteporfina). \* observado sólo en población con EMD. **Reacciones adversas de clase terapéutica.** En los ensayos fase III en DMAE exudativa, la frecuencia global de hemorragias no oculares, un efecto adverso potencialmente relacionado con la inhibición sistémica del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), fue ligeramente superior en los pacientes tratados con ranibizumab. Sin embargo, no hubo un patrón consistente entre las distintas hemorragias. Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluyendo accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En los ensayos clínicos con Lucentis se observó una incidencia baja de acontecimientos tromboembólicos arteriales en pacientes con DMAE, NVC, EMD y OVR y no hubo ninguna diferencia destacable entre los grupos tratados con ranibizumab comparado con el control. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **Sobredosis.** Se han notificado casos de sobredosis accidental procedentes de los ensayos clínicos en DMAE exudativa y de los datos post-comercialización. Las reacciones adversas que se asociaron a estos casos notificados fueron aumento de la presión intraocular, ceguera transitoria, agudeza visual reducida, edema corneal, dolor corneal y dolor ocular. En caso de sobredosis, se deberá realizar un seguimiento y tratamiento de la presión intraocular, si el médico lo considera necesario. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.**  $\alpha$ - $\alpha$ -trehalosa dihidrato. Hidrocloruro de histidina

monohidrato. Histidina. Polisorbato 20. Agua para inyectables. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Vial: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Antes de usar, el vial sin abrir se puede conservar a temperatura ambiente (25°C) durante un máximo de 24 horas. **Jeringa precargada:** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la jeringa precargada en su bandeja sellada en la caja para protegerlo de la luz. Antes de usar, la bandeja sin abrir se puede conservar a temperatura ambiente (25°C) durante un máximo de 24 horas. **Naturaleza y contenido del envase.** Vial: Vial + kit para la inyección. Un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo) que contiene 0,23 ml de solución estéril, 1 aguja roma con filtro (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), 1 aguja para inyección (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) y 1 jeringa (polipropileno) (1 ml). Envase solo con vial. Un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo) que contiene 0,23 ml de solución estéril. Envase de vial + aguja con filtro. Un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo) que contiene 0,23 ml de solución estéril y 1 aguja roma con filtro (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm). **Jeringa precargada:** 0,165 ml de solución estéril en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con un tapón con émbolo de goma de bromobutilo y una cápsula de cierre de la jeringa que consiste en un cierre rígido blanco con precinto de seguridad con un tapón de goma de bromobutilo gris y que incluye un adaptador Luer Lock. La jeringa precargada tiene un émbolo y una aleta de sujeción, y se envasa en una bandeja contenedora sellada. Tamaño de envase: una jeringa precargada. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Vial: Vial + kit para la inyección. El vial, la aguja para inyección, la aguja con filtro y la jeringa son para un solo uso. La reutilización puede dar lugar a una infección u otra enfermedad/lesión. Todos los componentes son estériles. No debe utilizarse ningún componente cuyo envase muestre signos de deterioro o manipulación. La esterilidad sólo se puede garantizar si el sellado del envase de los componentes se mantiene intacto. Envase solo con vial. El vial es para un solo uso. Tras la inyección se debe desechar cualquier sobrante de producto no utilizado. No debe utilizarse ningún vial que muestre signos de deterioro o manipulación. La esterilidad sólo se puede garantizar si el sellado del envase se mantiene intacto. Para la preparación y la inyección intravítrea se necesitan los siguientes productos sanitarios (para un solo uso): - una aguja con filtro de 5 µm (18G). - una jeringa estéril de 1 ml (que incluya una marca en 0,05 ml). - una aguja para inyección (30G x ½"). Estos productos sanitarios no se incluyen en este envase. Envase de vial + aguja con filtro. El vial y la aguja con filtro son para un solo uso. La reutilización puede dar lugar a una infección u otra enfermedad/lesión. Todos los componentes son estériles. No debe utilizarse ningún componente cuyo envase muestre signos de deterioro o manipulación. La esterilidad sólo se puede garantizar si el sellado del envase de los componentes se mantiene intacto. Para la preparación y la inyección intravítrea se necesitan los siguientes productos sanitarios (para un solo uso): - una aguja con filtro de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), suministrada). - una jeringa estéril de 1 ml (que incluya una marca en 0,05 ml, no incluida en este envase). - una aguja para inyección (30G x ½"; no incluida en este envase). Para la preparación de Lucentis para administración intravítrea, siga las siguientes instrucciones: 1. Antes de extraer la solución, se debe desinfectar la parte exterior del tapón de goma del vial. 2. Incorporar una aguja con filtro de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) a una jeringa de 1 ml usando técnicas asepticas. Insertar la aguja roma con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja toque el extremo inferior del vial. 3. Extraer todo el líquido del vial, manteniendo el vial en posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa. 4. Al vaciar el vial, asegurar que el émbolo se retire hacia atrás lo suficiente de forma que se vacíe por completo la aguja con filtro. 5. Dejar la aguja roma con filtro en el vial y desconectarla de la jeringa. La aguja con filtro se debe desechar tras extraer el contenido del vial, y no se debe utilizar para la inyección intravítrea. 6. Incorporar una aguja para inyección (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) a la jeringa con firmeza y de forma aseptica. 7. Quitar la cápsula de cierre de la aguja para inyección cuidadosamente sin desconectar la aguja para inyección de la jeringa. Nota: Sujetar la aguja para inyección por el cono mientras se retira la cápsula de cierre. 8. Expulsar el aire junto con el exceso de solución y ajustar la dosis hasta la marca de 0,05 ml en la jeringa cuidadosamente. La jeringa está lista para la inyección. Nota: No secar la aguja para inyección. No tirar del émbolo hacia atrás. Tras la inyección, no taponar la aguja con la cápsula de cierre ni separarla de la jeringa. Eliminar la jeringa usada junto con la aguja en un contenedor para objetos punzantes o eliminar de acuerdo con la normativa local. **Jeringa precargada:** La jeringa precargada es para un solo uso. La jeringa precargada es estéril. No use el producto si el envase está deteriorado. La apertura de la bandeja sellada y los siguientes pasos se deben realizar bajo condiciones asepticas. **Nota: La dosis a administrar se debe ajustar a 0,05 ml.**

<b>Introducción</b>	Lea todas las instrucciones detenidamente antes de usar la jeringa precargada. La jeringa precargada es para un solo uso. La jeringa precargada es estéril. No usar el producto si el envase está deteriorado. La apertura de la bandeja sellada y los siguientes pasos se deben realizar bajo condiciones asepticas. <b>Nota: La dosis a administrar se debe ajustar a 0,05 ml.</b>	
<b>Descripción de la jeringa precargada</b>	<div style="text-align: center;">  <p>Figura 1</p> </div>	
<b>Preparar</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Asegurarse que el envase contiene: <ul style="list-style-type: none"> <li>una jeringa precargada estéril en una bandeja sellada.</li> </ul> </li> <li>Quitar la cubierta de la bandeja contenedora de la jeringa y, usando una técnica aseptica, extraer la jeringa cuidadosamente.</li> </ol>	
<b>Comprobar la jeringa</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Comprobar que: <ul style="list-style-type: none"> <li>la cápsula de cierre de la jeringa no esté separado del Luer lock.</li> <li>la jeringa no esté deteriorada.</li> <li>la solución tenga un aspecto transparente, de incolora a amarillo pálido y no contenga ninguna partícula.</li> <li>Si alguno de los puntos anteriores no es cierto, desechar la jeringa precargada y usar una nueva.</li> </ul> </li> </ol>	
<b>Quitar la cápsula de cierre de la jeringa</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Tirar y desprender la cápsula de cierre de la jeringa (no lo gire ni lo retuerza) (ver Figura 2).</li> <li>Desechar la cápsula de cierre de la jeringa (ver Figura 3).</li> </ol>	  <p>Figura 2                      Figura 3</p>
<b>Conectar la aguja</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Conectar con firmeza a la jeringa una aguja para inyección estéril 30G x ½", enroscando bien la aguja en el Luer lock (ver Figura 4).</li> <li>Quitar la cápsula de cierre de la aguja cuidadosamente, tirando directamente de él hacia fuera (ver Figura 5).</li> </ol> <p><b>Nota: No secar la aguja en ningún momento.</b></p>	  <p>Figura 4                      Figura 5</p>
<b>Extraer las burbujas de aire</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Mantener la jeringa en posición vertical con la aguja dirigida hacia arriba.</li> <li>Si hay alguna burbuja de aire, golpear suavemente la jeringa con el dedo hasta que las burbujas asciendan a su parte superior (ver Figura 6).</li> </ol>	
<b>Ajustar la dosis</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Mantener la jeringa a la altura de los ojos y presionar cuidadosamente el émbolo hasta que el borde inferior de la cúpula que forma el extremo del tapón de goma quede alineado con la marca de dosis (ver Figura 7). Con esto se expulsará el aire y el exceso de solución y se ajustará la dosis a 0,05 ml. <b>Nota: El émbolo no está unido al tapón de goma – esto es para evitar la entrada de aire en la jeringa.</b></li> </ol>	
<b>Inyección</b>	<p>El procedimiento de inyección debe llevarse a cabo bajo condiciones asepticas. <b>12.</b> La aguja para inyección se debe introducir 3,5 - 4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. <b>13.</b> Inyectar lentamente hasta que el tapón de goma llegue a la parte inferior de la jeringa, con el fin de administrar el volumen de 0,05 ml. <b>14.</b> Las inyecciones siguientes se deben aplicar cada vez en un punto escleral distinto. <b>15.</b> Tras la inyección, no taponar la aguja con la cápsula de cierre ni separarla de la jeringa. Eliminar la jeringa usada junto con la aguja en un contenedor para objetos punzantes o eliminar de acuerdo con la normativa local.</p>	

---

# SOCIEDAD CANARIA DE OFTALMOLOGÍA

---

## **JUNTA DIRECTIVA**

PRESIDENTE: *Francisco Cabrera López*  
VICEPRESIDENTA: *Cristina Mantolán Sarmiento*  
SECRETARIO: *Francisco Medina Rivero*  
TESORERA: *Elena de las Heras Acevedo*

## VOCALES:

Gran Canaria: *Miguel Ángel Reyes Rodríguez*  
Tenerife: *Huneidi Abdul Razzak Sultan*  
Lanzarote: *Félix Bonilla Aguilar*  
Fuerteventura: *Raji Mohrez Muvdi*  
La Palma: *Francisco Andrés León Hernández*  
La Gomera: *Mónica García Somalo*  
El Hierro: *José Luis Delgado Miranda*

## **EX-PRESIDENTES**

*Juan Murube del Castillo*  
*Antonio Ojeda Guerra*  
*Manuel González de la Rosa*  
*Francisco Pérez Hernández*  
*Carlos Piñana Darías*  
*Miguel Ángel Serrano García*  
*Pedro Abreu Reyes*  
*Julio Méndez González*  
*José Augusto Abreu Reyes*  
*José Alfonso Rodríguez Pérez*  
*José Juan Aguilar Estévez*

---

## **ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD CANARIA DE OFTALMOLOGÍA**

### **ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD CANARIA DE OFTALMOLOGÍA**

---

## **EDITORES:**

*David Viera Peláez, Las Palmas de Gran Canaria*  
*Luis Cordovés Dorta, Santa Cruz de Tenerife*

## **Revisores:**

*Rodrigo Abreu González, Valentín Tinguaro Díaz Alemán, Daniel Perera Sanz, Francisco Medina Rivero,*  
*David Pérez Silguero, Miguel Ángel Reyes Rodríguez, Joaquín Rutllán Civit*

## **Ex-editores:**

*Prof. Juan Murube del Castillo, Prof. Manuel Antonio González de la Rosa, Dr. José A. Abreu Reyes,*  
*Dr. José A. Rodríguez Pérez, Dr. Alfredo Amigó Rodríguez, Dr. Miguel Ángel Pérez Silguero,*  
*Dr. José Alberto Muiños Gómez-Camacho y Dr. Francisco Cabrera López*

## **Fotos de portada:**

1. Implante de dexametasona «intracristaliniano». Alicia Pareja Ríos, Andrés Blasco Alberto, Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. 2. Migración de implante de dexametasona a cámara anterior. Lourdes Palazón Ortiz, Daniel Hernández Obregón. Hospital U. de Gran Canaria Dr. Negrín. Gran Canaria. 3. Inyección de triamcinolona transcristaliniana. Luis Cordovés Dorta. Hospital Universitario de Canarias. 4. Endoftalmitis tras inyección intravítrea de anti-VEGF. Luis Cordovés Dorta. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

**Traducción:** *Dña. Ana Alonso Esteve*

## **Dirección de la Revista en Internet:**

<http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/archivos-de-la-sociedad-canaria-de-oftalmologia/>

La correspondencia relacionada con la Redacción de Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología deberá dirigirse a los editores: E-mail: [revistasco@gmail.com](mailto:revistasco@gmail.com)

La Dirección de la Revista, en ningún caso, se responsabiliza de las ideas y conceptos de los artículos publicados.

# AREDSan®

3 PRESENTACIONES  
PARA LLEGAR A  
TODOS LOS PACIENTES



## AREDSan® DUO

EL AREDSAN DE SIEMPRE, AHORA  
EN CÁPSULAS PEQUEÑAS PARA  
UNA FÁCIL DEGLUCIÓN



## AREDSan® lutein

CALIDAD Y ALTA CONCENTRACIÓN DE  
ANTIOXIDANTES AL MENOR PRECIO\*



## AREDSan®

FÓRMULA COMPLETA CON  
EPA, DHA Y ANTIOXIDANTES

ANGELINI  
FD-innova

## **Normas para publicación en los Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología**

1. Puede solicitar la publicación de trabajos en estos Archivos, revista oficial de la Sociedad Canaria de Oftalmología, cualquier persona interesada. Se publicarán artículos originales de investigación clínica o básica, comunicaciones cortas de casos clínicos o innovaciones técnicas, cartas al director, editoriales, revisiones y notas. A la publicación se tendrá también acceso a través de <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/archivos-de-la-sociedad-canaria-de-oftalmologia/>
2. Las solicitudes de publicación será remitidas a los editores a través del siguiente e-mail: [revistasco@gmail.com](mailto:revistasco@gmail.com)
3. Los trabajos podrán estar escritos en español o en inglés, serán enviados antes del día 15 de marzo, para que la edición del número de Archivos correspondiente al año, coincida con la celebración del Congreso anual de la Sociedad Canaria de Oftalmología y deberán ajustarse a las normas contenidas en los siguientes apartados.
4. *Redacción del texto y presentación.*– Se enviará en formato Microsoft Word con las imágenes incorporadas en el texto y también como archivos independientes (jpeg, tiff), correctamente identificadas. La presentación incluirá los siguientes apartados: 1. Identificación (ver punto 5); 2. Resumen y palabras clave (ver punto 6); 3. Texto; 4. Bibliografía (ver punto 7); 5. Leyendas de ilustraciones; 6. Ilustraciones (ver punto 8).  
  
Se debe enviar como un único archivo (salvo las ilustraciones que también irán como ficheros independientes) cuyo nombre debe seguir las siguientes reglas: APELLIDO PRIMER AUTOR. PALABRA CLAVE. FECHA VERSION AÑO-MES-DIA (GONZALEZ.UVEITIS.20160123), tanto para el archivo inicialmente remitido como para las revisiones posteriores, con el fin de poder realizar un adecuado seguimiento.
5. *Hoja de identificación.*– Deberá incluir: a) el título del trabajo en español y después en inglés; b) el nombre y uno o dos apellidos de cada autor, con el grado académico más alto y la afiliación a una institución; c) el nombre del departamento/s e institución/es responsables; e) el nombre, la dirección y el e-mail del autor responsable; f) mención opcional de que el trabajo ha sido presentado en algún congreso, lugar y fecha; g) manifestación de cualquier interés financiero de los autores en el producto, equipamiento o proceso del que trate el trabajo o de la competencia o de cualquier ayuda económica recibida por alguna compañía implicada en el trabajo. Finalmente se escribirá: «El autor/es certifica/n que este trabajo no ha sido publicado ni está en vías de consideración para publicación en otra revista. Asimismo, transfiere/n los derechos de propiedad (copyright) del presente trabajo a la Sociedad Canaria de Oftalmología» firmando por orden los autores.
6. *Resumen y palabras clave.*– Deberá tener una versión española y una inglesa de idéntico contenido con una extensión no superior a 250 palabras para los artículos originales indicando Objetivo, Métodos, Resultado y Conclusiones; y de 100 palabras para las comunicaciones cortas indicando Objetivo/método, Resultados/conclusiones (o bien Caso clínico, Discusión). Debajo de cada versión del resumen se identificarán hasta 5 palabras clave.
7. *Bibliografía.*– Se ordenará y numerará por su orden de aparición en el texto. Para las citas se debe seguir el estilo Vancouver, el usado por la NLM (National Library of Medicine) en el Index Medicus – PubMed.
8. *Ilustraciones: Tablas, gráficos e imágenes.*– El número de éstos deberá limitarse a los fundamentales. Las fotografías en color para la edición impresa correrán a cargo del autor/es. Las leyendas de las ilustraciones deben aparecer también en el punto 5 del archivo. Las imágenes deberán acompañarse como ficheros independientes (jpeg, tiff) debidamente numeradas.
9. *Caracteres de imprenta.*– Sólo se admitirán en el texto los estilos de los caracteres de imprenta cursiva y negrita.
10. *Examen de manuscritos.*– Los trabajos, una vez recibidos, pasarán al comité editorial y al revisor asignado para informe.
11. *Revisiones.*– Deberán devolverse, debidamente corregidas, en el plazo que haya determinado el comité editorial. Pasado este plazo sin recibirse, el trabajo puede perder su turno de publicación.

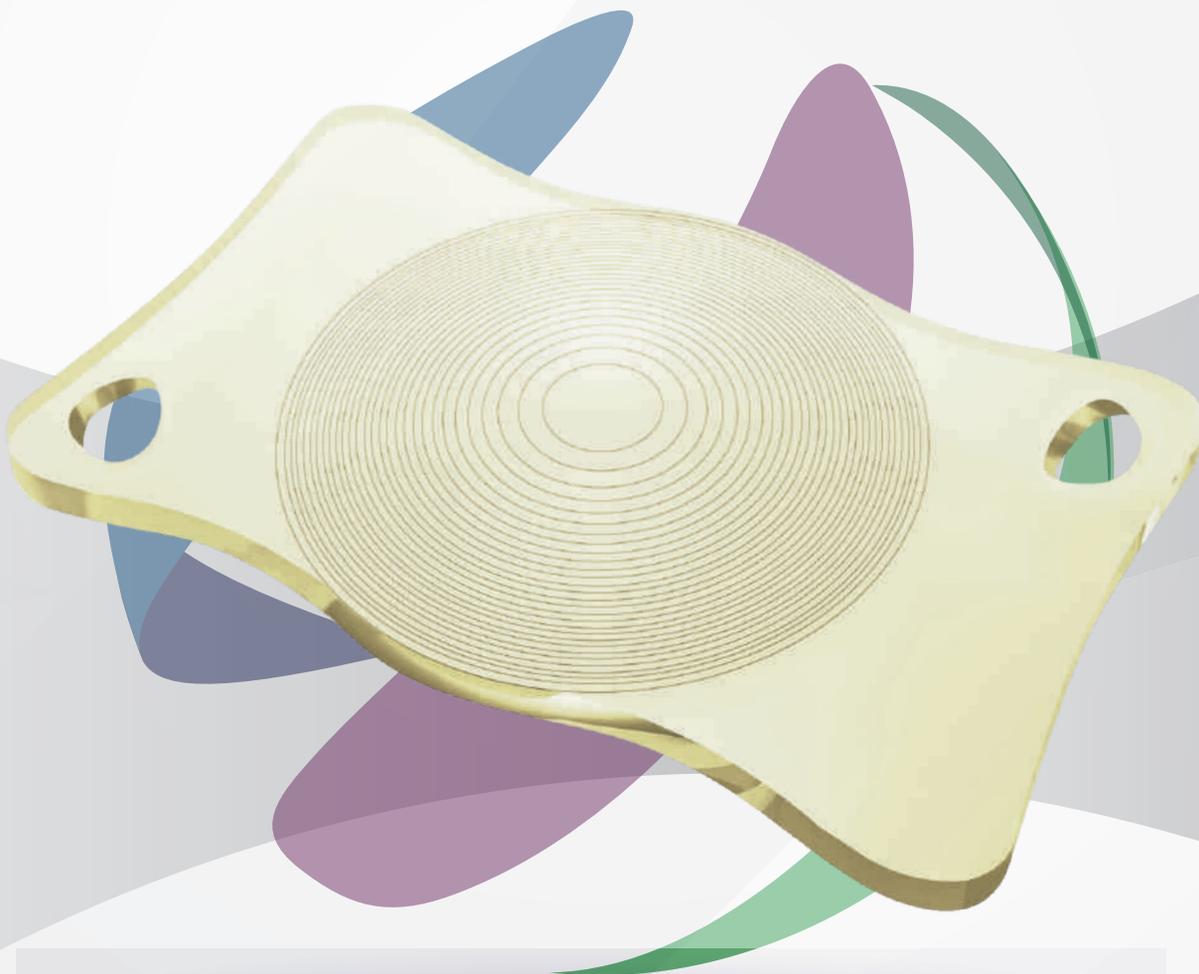


# Versario<sup>®</sup> 3F

MULTIFOCAL 3F

La lente intraocular trifocal  
de BAUSCH + LOMB

Para una visión cómoda a todas  
las distancias y una transición natural



**BAUSCH + LOMB**

A Valeant Pharmaceuticals International, Inc. Company.

# Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología

2017

Publicación anual

N.º 28

## Índice

### NORMAS

#### EDITORIAL

Luis Cordovés y David Viera (Editores) ..... 1

#### REVISIÓN

Mitigando la limitación del campo amplio de la OCT-Angiografía  
*Dealing with OCT-Angiography wide-field limitation*  
Abreu González R, Donate López J, Dolz Marco R, López Guajardo L, Gallego Pinazo R ..... 3

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

Terapia fotodinámica: indicaciones y resultados de su aplicación en nuestro centro  
*Photodynamic therapy: indications and results of its application in our center*  
Hernández Marrero D, Gil Hernández MA, Cordovés Dorta L, Abreu Reyes P ..... 8

Tratamiento con ocriplasma en el síndrome de tracción vítreo-macular en nuestra práctica clínica  
*Treatment with ocriplasmin in the vitreous-macular traction syndrome in our clinical practice*  
Díaz Rodríguez R, Abreu González R, Gil Hernández MA, Abreu Reyes P ..... 21

Tracción vitreomacular. Del optimismo del uso de la ocriplasma y la inyección de gas intraocular a la realidad en la clínica diaria  
*Vitreomacular traction. From the optimism of the use of ocriplasmin and intraocular gas injection to reality in the daily clinic*  
Blasco Alberto A, Pérez Negrín E, Ángel Pereira D, Rodríguez Talavera I, Cordovés Dorta L ..... 26

Neurorretinitis asociada a infección por Bartonella henselae: casos clínicos y revisión  
*Neurorretinitis associated with Bartonella Henselae infection: review and cases report*  
Espinosa Barberi G, Combarro Túniz M, Reyes Rodríguez MÁ, Hernández FF ..... 32

Uveítis intermedia como posible primera manifestación de Esclerosis múltiple: a propósito de 2 casos  
*Intermediate uveitis as a possible first manifestation of multiple sclerosis: about 2 cases*  
Díaz Rodríguez R, Rodríguez Gil R, Alberto Pestano MM, Abreu Reyes P ..... 38

Debut ocular de neuro-Behçet no parenquimatoso  
*Onset ocular neuro-Behçet's non parenchymal*  
Rocha Cabrera P, Ángel Pereira D, Losada Castillo MJ, Rodríguez Lozano B, Lozano López V, Lorenzo J. Morales ..... 42

Uveítis herpéticas: descripción de una serie de casos  
*Herpetic uveitis: description of cases series*  
García García UD, Tejera Santana M, Rodríguez González F, Reyes Rodríguez MÁ Hernández FF ..... 46

Toxoplasmosis atípica en paciente inmunocomprometido  
*Atypical toxoplasmosis in immunocompromised patient*  
Tejera Santana M, Marrero Saavedra D, Reyes Rodríguez MA, García García UD ..... 54

Edema macular transitorio tras cirugía de catarata no complicada probablemente relacionado con inyección de cefuroxima.  
A propósito de un caso  
*Transient Macular edema after non complicated cataract surgery, probably related to intracameral cefuroxime injection. Report of a case*  
Álvarez Marín J, Rodríguez Gil R, Capote Yanes E, Bahaya Álvarez Y ..... 59

Extracción de perfluorocarbono líquido subfoveal: a propósito de un caso <i>Removal of subfoveal perfluorocarbon liquid: about a case</i> Alberto Pestano MM, Díaz Rodríguez R, Abreu González R .....	63
Espectro clínico de la Enfermedad de Stargardt <i>Clinical spectrum in Stargardt disease</i> Bernal Montesdeoca L, Manrique de Lara A .....	67
Evolución de un melanoma coroideo <i>Choroidal melanoma evolution</i> Delgado JL, Sánchez A, Acosta B, Garrido S, Sánchez JJ .....	72
Manejo de las hemorragias prerretinianas <i>Management of Preretinal Hemorrhages</i> Magalhães Oliveira A, Bernal L, Trujillo M, Aldunate J, Rodríguez M, Cabrera F .....	77
Resultados de la formación continuada para médicos de atención primaria en la lectura de retinografías en el programa de cribado RETISALUD <i>Effect of continuing training for general practitioners in a diabetic retinopathy screening program in Canary Islands, RETISALUD</i> Alonso Plasencia M, Abreu González R, Solé González L, Hernández Marrero D .....	83
Desprendimiento de retina regmatógeno: estudio epidemiológico <i>Regmatogenous retinal detachment: epidemiological study</i> Peñate Santana H .....	89
Hallazgos oftalmológicos de la diabetes mellitus tipo 2 de inicio en la infancia <i>Ophthalmologic findings in type 2 diabetes with childhood onset</i> Hernández Marrero D, Gómez Álvarez B, Alonso Plasencia M, Gil Hernández MA, Abreu Reyes P .....	97
Neuritis óptica inflamatoria recurrente crónica. Caso clínico y revisión bibliográfica <i>Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy. Clinical case and bibliography review</i> Pinto Herrera C, Santos Bueso E, Porta-Etessam J, Vinuesa Silva MJ, García Sánchez J .....	105
Nuevos tratamientos para la queratitis por Acanthamoeba: revisión de casos clínicos <i>New treatments for Acanthamoeba keratitis: review of clinical cases</i> Espinosa Barberi G, Miranda Fernández S, Tandón Cárdenes L .....	110
Hipoplasia del nervio óptico en el contexto de un síndrome de De Morsier <i>Optic Nerve Hypoplasia in context of De Morsier syndrome</i> Rubio Rodríguez CG, Rodríguez Gil R .....	116
¿Es la Ciliaroplastia ultrasónica UCP una alternativa válida en el tratamiento del glaucoma?: Análisis retrospectivo de nuestros primeros 11 tratamientos <i>Is Ultrasonic Ciliaroplasty (UCP) a valid alternative in the treatment of glaucoma? Retrospective analysis of our first 11 treatments</i> Álvarez Marín J, Rodríguez Gil R, Capote Yanes E, Bahaya Alvarez Y .....	123
Amiloidosis primaria (AL) con presentación orbitaria. Caso clínico y revisión de la literatura <i>Primary amyloidosis with orbital presentation. Case report and literature review</i> Agustino Rodríguez J, De Armas Ramos E, Medina Mesa E, Armas Domínguez K, Méndez Medina R, Ruiz de la Fuente Rodríguez P, Abreu Reyes A, Martín Barrera F .....	131
Queratopatía bullosa tras capsulotomía con láser Nd:YAG. Una patología inusual <i>Bullous keratopathy after YAG laser capsulotomy. An unusual pathology</i> Rocha Cabrera P, Abreu Reyes JA, Pérez Martín W, Cordovés Dorta L, Aguilar Estévez JJ .....	137
<b>Relación de socios de la Sociedad Canaria de Oftalmología .....</b>	<b>141</b>

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml colirio en suspensión **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** 1 ml de suspensión contiene 10 mg de brinzolamida y 2 mg de tartrato de brimonidina, equivalente a 1.3 mg de brimonidina. **Excipiente(s) con efecto conocido:** Cada ml de suspensión contiene 0,03 mg de cloruro de benzalconio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Colirio en suspensión (colirio). Suspensión uniforme de color entre blanco y blanquecino, pH 6,5 (aproximadamente). **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en los que con la monoterapia produce una reducción insuficiente de la PIO (ver sección 5.1). **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. *Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada.* La dosis recomendada es de una gota de SIMBRINZA dos veces al día en el ojo(s) afectado(s). **Insuficiencia hepática y/o renal.** No se ha estudiado el tratamiento con SIMBRINZA en pacientes con insuficiencia hepática por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 4.4). No se ha estudiado el tratamiento con SIMBRINZA en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes con acidosis hiperclorémica. Como el componente de SIMBRINZA, la brinzolamida y su principal metabolito se excretan mayoritariamente por vía renal, SIMBRINZA está contraindicado en estos pacientes (ver sección 4.4). No se recomienda en niños o adolescentes (ver sección 4.4). No se debe usar SIMBRINZA en neonatos y niños menores de 2 años de edad por motivos de seguridad (ver sección 4.3). **Forma de administración.** Vía oftálmica. Se debe indicar a los pacientes que agiten bien el frasco antes de utilizarlo. Después de la instalación es recomendable cerrar suavemente los ojos o ocluir el conducto nasolagrimal durante 2 minutos para reducir la absorción sistémica. De este modo se puede conseguir una disminución de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local (ver sección 4.4). Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la suspensión, se debe tener la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Indique a los pacientes que se debe mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice. SIMBRINZA se puede utilizar concomitantemente con otros medicamentos oftálmicos para reducir la presión intraocular. Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos se deben espaciar al menos 5 minutos. Si se olvida una dosis, se debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis que estaba prevista. La dosis no debe exceder de 1 gota 2 veces al día en el ojo (s) afectado(s). **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a las sulfonamidas (ver sección 4.4) Pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver sección 4.5) Pacientes tratados con antidiuréticos que afectan la transmisión noradrenérgica (p.ej. antidiuréticos tricíclicos y mianserina) (ver sección 4.5) Pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4) Pacientes con acidosis hiperclorémica Neonatos y niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.4) **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Este medicamento no se debe inyectar. Se debe indicar a los pacientes que no ingieran SIMBRINZA. **Efectos oculares.** No se ha estudiado la administración de SIMBRINZA en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, por lo que no se recomienda su utilización en estos pacientes. No se ha establecido el posible papel de la brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con córneas alteradas (especialmente en pacientes con recuento de células endoteliales bajo). En particular, no se han estudiado pacientes portadores de lentes de contacto por lo que se recomienda un seguimiento cuidadoso de estos pacientes cuando utilicen brinzolamida, ya que los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la hidratación corneal y el uso de lentes de contacto podría aumentar el riesgo corneal. Se recomienda monitorización estricta en pacientes con córneas alteradas, tales como pacientes con diabetes mellitus o distrofas corneales. Con una monitorización estricta, se puede utilizar SIMBRINZA mientras se utilicen lentes de contacto (ver debajo de "Cloruro de benzalconio"). El tartrato de brimonidina puede producir reacciones alérgicas oculares. Si se observan reacciones alérgicas, se debe suspender el tratamiento. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con tartrato de brimonidina, en algunos casos asociadas a un aumento de la PIO. No se han estudiado los efectos potenciales después de la finalización del tratamiento con SIMBRINZA. Aunque no se ha estudiado la duración del efecto de disminución de la PIO de SIMBRINZA, es de esperar que el efecto de disminución de la PIO de la brinzolamida se mantenga durante 5-7 días. El efecto de disminución de la PIO de brimonidina puede ser más prolongado. **Efectos sistémicos.** SIMBRINZA contiene brinzolamida, una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica que, aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a este nivel sistémico. Tras administración oftálmica, pueden aparecer las mismas reacciones adversas que las atribuidas a las sulfonamidas. En caso de que aparezcan signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, se debe interrumpir el uso de este medicamento. **Trastornos cardíacos.** En algunos pacientes se observaron pequeños descensos de la presión sanguínea después de la administración de SIMBRINZA. Se recomienda precaución cuando se utiliza concomitantemente con SIMBRINZA medicamentos tales como antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos o en pacientes con enfermedad cardiovascular grave o inestable y no controlada (ver sección 4.5). SIMBRINZA se debe utilizar con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangiitis obliterante. **Trastornos ácido-base.** Se ha notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. SIMBRINZA contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica que, aunque se administra vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Tras administración oftálmica, pueden aparecer las mismas reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores de la anhidrasa carbónica (p.ej. trastornos ácido-base) (ver sección 4.5). Se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica. SIMBRINZA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3). **Insuficiencia hepática.** No se ha estudiado el tratamiento con SIMBRINZA en pacientes con insuficiencia hepática por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 4.2). **Estado de alerta mental.** En pacientes de edad avanzada, los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden empeorar la capacidad para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación física. Puesto que SIMBRINZA se absorbe sistémicamente, estos efectos se pueden presentar tras su administración oftálmica (ver sección 4.7). **Cloruro de benzalconio.** SIMBRINZA contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación y se sabe que altera el color de las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Se debe instruir a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de SIMBRINZA y esperen al menos 15 minutos después de la instalación de la dosis antes de volver a colocarlas. También se ha notificado que el cloruro de benzalconio produce queratopatia puntata y/o queratopatia ulcerativa tóxica. Se recomienda monitorización estrecha si se utiliza con frecuencia o durante periodos prolongados. **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIMBRINZA en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad. En neonatos y niños que recibían colirio de brimonidina como parte de tratamiento médico para el glaucoma congénito, se han notificado síntomas de sobredosis de brimonidina (incluyendo pérdida de conciencia, hipotensión, hipotermia, bradicardia, hipotermia, cianosis y apnea). Por lo que, SIMBRINZA está contraindicado en niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.3). No se recomienda el tratamiento en niños de 2 años y mayores (especialmente en aquellos de edad comprendida entre 2-7 años y/o que pesen < 20 kg) debido a los potenciales efectos adversos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.9). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con SIMBRINZA. SIMBRINZA está contraindicado en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa y en pacientes tratados con antidiuréticos que afectan la transmisión noradrenérgica (p.ej. antidiuréticos tricíclicos y mianserina), (ver sección 4.3). Los antidiuréticos tricíclicos pueden bloquear la respuesta hipotensora ocular de SIMBRINZA. Se recomienda precaución cuando se administra junto con depresores del SNC (p.ej. alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos) debido a la posibilidad de aparición de un efecto aditivo o de potenciación. No se dispone de datos sobre el nivel de catecolaminas circulantes después de la administración de SIMBRINZA. No obstante, se recomienda precaución en pacientes tratados con medicamentos que afecten al metabolismo y a la recaptación de aminas circunscritas (p.ej. clorpromazina, metilfenidato, reserpina, inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina). La clase de fármacos agonistas alfa adrenérgicos (p.ej. tartrato de brimonidina) puede reducir el pulso y la presión sanguínea. En algunos pacientes se observaron pequeños descensos de la presión sanguínea después de la administración de SIMBRINZA. Se recomienda precaución cuando se utiliza concomitantemente con SIMBRINZA medicamentos tales como antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos. Se recomienda precaución cuando se inicie (o modifique la dosis) de medicamentos sistémicos administrados de forma concomitante (independientemente de la forma farmacéutica), que puedan interactuar con agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos o interferir con su actividad, es decir, agonistas o antagonistas de receptores adrenérgicos (p.ej. isoprenalina, prazosina). La brinzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Se han notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica orales. Se debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones en pacientes tratados con SIMBRINZA. En pacientes tratados con un inhibidor de la anhidrasa carbónica oral y brinzolamida oftálmica, existe un potencial de un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de inhibición de la anhidrasa carbónica. No se recomienda la administración concomitante de SIMBRINZA e inhibidores de la anhidrasa carbónica orales. Los isoenzimas del citocromo P-450 responsables del metabolismo de brinzolamida son CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Es de esperar que inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y troleandomicina inhiban el metabolismo de brinzolamida debido al CYP3A4. Se aconseja precaución si se administran inhibidores del CYP3A4 de forma concomitante. Sin embargo, dado que la principal vía de eliminación es la renal, es poco probable que se produzca acumulación de brinzolamida. La brinzolamida no es un inhibidor de los isoenzimas del citocromo P-450. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay datos o estos son limitados relativos al uso de SIMBRINZA en mujeres embarazadas. La brinzolamida tras administración sistémica fue teratogénica en ratas, pero no en conejos. Los estudios en animales con brimonidina administrada vía oral no sugieren efectos perjudiciales directos en términos de toxicidad para la reproducción. En estudios con animales, la brimonidina atravesó la placenta y entró en la circulación fetal en grado limitado. No se recomienda utilizar SIMBRINZA durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. **Lactancia.** Se desconoce si SIMBRINZA oftálmica se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tras administración oral, se excretan niveles mínimos de brinzolamida en la leche materna. La brimonidina se excreta en la leche materna tras administración oral. No se debe utilizar SIMBRINZA en madres en periodo de lactancia. **Fertilidad.** Datos no clínicos no muestran ningún efecto de la brinzolamida ni de la brimonidina sobre la fertilidad. No se dispone de datos sobre el efecto de la administración oftálmica de SIMBRINZA en la fertilidad humana. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de SIMBRINZA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. SIMBRINZA puede producir mareo, fatiga y/o somnolencia que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instalación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral pueden empeorar la capacidad de pacientes de edad avanzada para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación física (ver sección 4.4). **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos con SIMBRINZA, administrado dos veces al día, fueron hiperemia ocular y reacciones de tipo alérgico ocular, que ocurrieron aproximadamente en el 6-7% de los pacientes y disgeusia (sabor amargo o extraño en la boca después de la instalación) que ocurrió aproximadamente en el 3% de los pacientes. El perfil de seguridad de SIMBRINZA fue similar al de los componentes por separado (brinzolamida 10 mg/ml y brimonidina 2 mg/ml). **Tabla resumen de reacciones adversas.** Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante estudios clínicos con SIMBRINZA administrado dos veces al día y durante estudios clínicos y vigilancia post-comercialización con los componentes por separado, brinzolamida y brimonidina. Se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) Las reacciones adversas se enumeran en orden creciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** La reacción adversa sistémica notificada con más frecuencia relacionada con el uso de SIMBRINZA fue disgeusia (3,4%). Posiblemente está causada por el paso del colirio a la nasofaringe a través del conducto nasolagrimal y se atribuye principalmente a la brinzolamida, componente de SIMBRINZA. La incidencia de este efecto puede reducirse con la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos suavemente (ver sección 4.2). SIMBRINZA contiene brinzolamida, una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica con absorción sistémica. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica sistémicos generalmente se asocian a efectos gastrointestinales, del sistema nervioso, hematológicos, renales y metabólicos. Tras administración oftálmica, pueden aparecer las mismas reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales. Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con uno de los componentes de SIMBRINZA, la brimonidina, incluyeron reacciones de tipo alergia ocular, fatiga y/o somnolencia, y boca seca. El uso de brimonidina se ha relacionado con mínimos descensos en la presión sanguínea. Algunos pacientes a los que se les administró SIMBRINZA experimentaron descensos de la presión sanguínea similares a los observados con el uso de brimonidina como monoterapia. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** Si se produce una sobredosis con SIMBRINZA, el tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento. Se debe mantener las vías respiratorias del paciente despejadas. Debido a un uso de los componentes de SIMBRINZA, la brinzolamida, puede aparecer desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado ácidoctico y posibles efectos sobre el sistema nervioso. Se deben monitorizar los niveles séricos de electrolitos (especialmente potasio) y el pH sanguíneo. En adultos, hay información muy limitada respecto a la ingestión accidental de uno de los componentes de SIMBRINZA, la brimonidina. El único efecto adverso notificado hasta la fecha fue hipotensión. Se notificó que el episodio hipotensivo fue seguido por hipertensión de rebote. Se ha descrito que sobredosis orales de otros agonistas  $\alpha$ -2 causan síntomas tales como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotermia, hipotermia, depresión respiratoria y convulsiones. **Población pediátrica.** Se han notificado reacciones adversas graves en sujetos pediátricos después de la ingestión accidental con uno de los componentes de SIMBRINZA, la brimonidina. Los sujetos experimentaron síntomas típicos de depresión del SNC, coma temporal o bajo nivel de conciencia, letargo, somnolencia, hipotermia, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión respiratoria y apnea, y requirieron el ingreso en cuidados intensivos con intubación cuando procedía. Se notificó que todos los sujetos se

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes: nasofaringitis <sup>1</sup> , faringitis <sup>1</sup> , sinusitis <sup>2</sup> No conocida: rinitis <sup>1</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: recuento disminuido de hematies <sup>2</sup> , cloruro elevado en sangre <sup>2</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: hipersensibilidad <sup>1</sup>
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: apatía <sup>2</sup> , depresión <sup>2,3</sup> , estado de ánimo deprimido <sup>2</sup> , insomnio <sup>1</sup> , libido disminuida <sup>2</sup> , pesadilla <sup>2</sup> , nerviosismo <sup>2</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: somnolencia <sup>1</sup> , mareo <sup>1</sup> , disgeusia <sup>1</sup> Poco frecuentes: cefalea <sup>1</sup> , disfunción motora <sup>1</sup> , amnesia <sup>2</sup> , alteración de la memoria <sup>2</sup> , parestesia <sup>2</sup> Muy raras: síncope <sup>3</sup> No conocida: temblor <sup>2</sup> , hipostesia <sup>2</sup> , ageusia <sup>2</sup>
Trastornos oculares	Frecuentes: alteración ocular <sup>1</sup> , queratitis <sup>1</sup> , dolor ocular <sup>1</sup> , molestia ocular <sup>1</sup> , visión borrosa <sup>1</sup> , visión anormal <sup>1</sup> , hiperemia ocular <sup>1</sup> , palidez conjuntival <sup>1</sup> Poco frecuentes: erosión corneal <sup>1</sup> , edema corneal <sup>1</sup> , blefaritis <sup>1</sup> , depósitos corneales (precipitado querático) <sup>1</sup> , trastorno conjuntival (papilar) <sup>1</sup> , fotofobia <sup>1</sup> , fotopsia <sup>1</sup> , hinchazón ocular <sup>1</sup> , edema palpebral <sup>1</sup> , edema conjuntival <sup>1</sup> , ojo seco <sup>1</sup> , secreción ocular <sup>1</sup> , agudeza visual disminuida <sup>2</sup> , lagrimeo aumentado <sup>2</sup> , pterigión <sup>2</sup> , eritema del párpado <sup>2</sup> , meibomitis <sup>2</sup> , diplopia <sup>2</sup> , deslambriamiento <sup>2</sup> , hipostesia ocular <sup>2</sup> , pigmentación de esclerótica <sup>2</sup> , quiste subconjuntival <sup>2</sup> , sensación anormal en el ojo <sup>2</sup> , astenopia <sup>1</sup> Muy raras: uveítis <sup>1</sup> , miosis <sup>1</sup> No conocida: alteraciones visuales <sup>2</sup> , madarosis <sup>2</sup>
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes: vértigo <sup>1</sup> , acúfenos <sup>2</sup>
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes: distrés cardiorrespiratorio <sup>2</sup> , angina de pecho <sup>2</sup> , arritmia <sup>1</sup> , palpitaciones <sup>2,3</sup> , frecuencia cardíaca irregular <sup>1</sup> , bradicardia <sup>2,3</sup> , taquicardia <sup>2</sup>
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: hipertensión <sup>1</sup> Muy raras: hipotensión <sup>2</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes: disnea <sup>2</sup> , hiperactividad bronquial <sup>2</sup> , dolor faringolaringeo <sup>2</sup> , garganta seca <sup>1</sup> , tos <sup>2</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , congestión del tracto respiratorio alto <sup>2</sup> , congestión nasal <sup>1</sup> , rinorrea <sup>2</sup> , irritación de garganta <sup>2</sup> , sequedad nasal <sup>1</sup> , goteo postnasal <sup>1</sup> , estornudos <sup>2</sup> No conocida: asma <sup>2</sup>
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: boca seca <sup>1</sup> Poco frecuentes: dispepsia <sup>1</sup> , esofagitis <sup>2</sup> , molestia abdominal <sup>1</sup> , diarrea <sup>2</sup> , vómitos <sup>2</sup> , náuseas <sup>2</sup> , movimientos intestinales frecuentes <sup>2</sup> , flatulencia <sup>2</sup> , hipostesia oral <sup>1</sup> , parestesia oral <sup>1</sup>
Trastornos hepato biliares	No conocida: anomalías en las pruebas de la función hepática <sup>2</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: dermatitis de contacto <sup>1</sup> , urticaria <sup>2</sup> , erupción <sup>2</sup> , erupción maculopapular <sup>2</sup> , prurito generalizado <sup>2</sup> , alopecia <sup>2</sup> , adelgazamiento de la piel <sup>2</sup> No conocida: edema de cara <sup>2</sup> , dermatitis <sup>2,3</sup> , eritema <sup>2,3</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes: dolor de espalda <sup>2</sup> , espasmos musculares <sup>2</sup> , mialgia <sup>2</sup> No conocida: artralgia <sup>2</sup> , dolor de extremidades <sup>2</sup>
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes: dolor renal <sup>2</sup> No conocida: poliquiuria <sup>2</sup>
Trastornos del aparato reproductivo y de la mama	Poco frecuentes: disfunción eréctil <sup>1</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: dolor <sup>2</sup> , dolor torácico <sup>2</sup> , sensación anormal <sup>2</sup> , sensación de inquietud <sup>1</sup> , irritabilidad <sup>2</sup> , residuo de medicamento <sup>1</sup> No conocida: dolor torácico <sup>2</sup> , edema periférico <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>reacción adversa observada con Simbrinza

<sup>2</sup>reacción adversa adicional observada con monoterapia de brinzolamida

<sup>3</sup>reacción adversa adicional observada con monoterapia de brimonidina

recuperaron totalmente, generalmente dentro de las siguientes 6-24 horas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, Preparados antiglaucoma y mióticos Código ATC: S01EC54 **Mecanismo de acción.** SIMBRINZA contiene dos principios activos: brinzolamida y tartrato de brimonidina. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto (GAA) e hipertensión ocular (HTO) por reducción de la formación de humor acuoso en los procesos ciliares del ojo. A pesar de que ambos, brinzolamida y brimonidina, disminuyen la PIO por reducción de la formación de humor acuoso, lo hacen por diferentes mecanismos de acción. La brinzolamida actúa por inhibición de la enzima anhidrasa carbónica (AC-II) en el epitelio ciliar del ojo, que reduce la formación de iones bicarbonato lo que conlleva una reducción del transporte de sodio y fluido a través del epitelio ciliar. El resultado es una disminución de la formación de humor acuoso. La brimonidina, un agonista alfa-2 adrenérgico, inhibe la enzima adenilato ciclasa y suprime la formación del humor acuoso dependiente de la cAMP. Adicionalmente, la administración de brimonidina produce un aumento del flujo de salida uveoescleral. **Efectos farmacodinámicos. Eficacia clínica y seguridad.** En un estudio clínico de contribución de los elementos, controlado, de 6 meses de duración, en el que participaron 560 pacientes con glaucoma de ángulo abierto (incluyendo pseudoexfoliación o síndrome de dispersión pigmentaria) y/o hipertensión ocular en los que, en opinión del investigador, estaba insuficientemente controlada con monoterapia o con varios medicamentos para reducir la PIO, y que presentaban una PIO basal media diurna de 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO diurna de SIMBRINZA, administrado dos veces al día, fue de aproximadamente 8 mmHg. Se observaron con SIMBRINZA reducciones estadísticamente superiores en la PIO media diurna, en comparación con brinzolamida 10 mg/ml o brimonidina 2 mg/ml, administradas dos veces al día, en todas las visitas a lo largo del estudio (Figura 1). Figura 1. Media Diurna (9 a.m., +2h, +7h) Cambio de la PIO respecto al valor basal (mmHg) - Estudio de contribución de los elementos: \*Medias de los mínimos cuadrados derivadas de un modelo estadístico que se aplica al centro estudiado, estrato PIO basal 9 a.m. y medidas de PIO correlacionadas por paciente. Todas las diferencias de tratamiento (SIMBRINZA frente los componentes por separado) fueron estadísticamente significativas con p=0,0001 o inferior. Las reducciones medias respecto a la PIO basal en cada tiempo y en cada visita fueron mayores con SIMBRINZA (de 6 a 9 mmHg) que en monoterapia con brinzolamida (de 4 a 7 mmHg). El porcentaje medio de reducciones de la PIO respecto al valor basal con SIMBRINZA osciló entre el 23 y 34%. Los porcentajes de pacientes con un valor de la PIO inferior a 18 mmHg fueron mayores en el grupo de SIMBRINZA que en el grupo de brinzolamida en 9 de los 12 controles durante el Mes 6 y fueron mayores en el grupo de SIMBRINZA que en el grupo de brimonidina en todos los 12 controles durante el Mes 6. En el punto de control + 2 h (el tiempo correspondiente al pico de eficacia de la mañana) de la visita de eficacia primaria en el Mes 3, el porcentaje de pacientes con una PIO inferior a 18 mmHg fue de 61,7% en el grupo de SIMBRINZA, 40,1% en el grupo de brinzolamida y 40,0% en el grupo de brimonidina. En un estudio clínico de no inferioridad, controlado, de 6 meses de duración, en el que participaron 890 pacientes con glaucoma de ángulo abierto (incluyendo pseudoexfoliación o síndrome de dispersión pigmentaria) y/o hipertensión ocular en los que, en opinión del investigador, estaba insuficientemente controlada con monoterapia o con varios medicamentos para reducir la PIO, y que presentaban una PIO basal media diurna de 26 a 27 mmHg, la no inferioridad de SIMBRINZA frente a brinzolamida 10 mg/ml + brimonidina 2 mg/ml, administradas conjuntamente, respecto a la reducción de la PIO media diurna respecto a la basal se demostró en todas las visitas a lo largo del estudio (Tabla 1). Tabla 1. Comparación del cambio de la PIO Media Diurna (mmHg) respecto al valor basal - Estudio de no inferioridad \*Medias de los mínimos cuadrados derivadas de un modelo estadístico que se aplica al centro estudiado, estrato PIO basal 9 a.m. y medidas de PIO correlacionadas por paciente. Las reducciones medias respecto a la PIO basal en cada tiempo y en cada visita fueron similares (de 7 a 10 mmHg) con SIMBRINZA y con los componentes por separado, administrados concomitantemente. El porcentaje medio de reducciones de la PIO respecto al valor basal con SIMBRINZA osciló entre el 25 y 37%. Los porcentajes de pacientes con un valor de la PIO inferior a 18 mmHg fueron similares en los grupos de SIMBRINZA y brinzolamida + brimonidina a lo largo de las visitas del estudio en el mismo punto de control durante el Mes 6. En el punto de control + 2 h (el tiempo correspondiente al pico de eficacia de la mañana) de la visita de eficacia primaria en el Mes 3, el porcentaje de pacientes con una PIO inferior a 18 mmHg fue de 65,6% en el grupo de SIMBRINZA y 63,7% en los grupos brinzolamida+brimonidina. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con SIMBRINZA en los diferentes grupos de población pediátrica en el tratamiento de glaucoma e hipertensión ocular (ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico). **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** Después de la administración oftálmica, la brinzolamida se absorbe a través de la córnea. Esta sustancia también se absorbe en la circulación sistémica donde se une fuertemente a la anhidrasa carbónica de los eritrocitos. Las concentraciones plasmáticas son muy bajas. En humanos, la semivida de eliminación en sangre total es prolongada (>100 días) debido a la unión de la anhidrasa carbónica de los eritrocitos. Después de la administración oftálmica, la brimonidina se absorbe rápidamente en el ojo. En conejos, en la mayoría de los casos, las concentraciones máximas oculares se alcanzaron en menos de una hora. Las concentraciones plasmáticas máximas en humanos son <1 ng/ml y se alcanzaron en <1 hora. Los niveles plasmáticos descendieron con una semivida de aproximadamente 2-3 horas. No se produce acumulación durante la administración crónica. En un estudio clínico por vía oftálmica comparando la farmacocinética sistémica de SIMBRINZA, administrada dos o tres veces al día, con brinzolamida y brimonidina administradas por separado usando ambas posologías, el estado estacionario en sangre de brinzolamida y las farmacocinéticas de N-desetilbrinzolamida fueron similares entre la asociación y la brinzolamida administrada por separado. Asimismo, el estado estacionario farmacocinético en plasma de brimonidina en asociación fue similar al observado con la administración por separado de brimonidina, con excepción del grupo tratado con SIMBRINZA dos veces al día, con una media de AUC<sub>0-24</sub> alrededor de un 25% inferior a la administración por separado con brimonidina dos veces al día. **Distribución.** Estudios en conejos mostraron que tras administración oftálmica, las concentraciones máximas oculares de brinzolamida aparecen en los tejidos anteriores como la córnea, conjuntiva, humor acuoso y cuerpo ciliar e iris. La retención en los tejidos oculares se alarga debido a la unión con la anhidrasa carbónica. La brinzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas humanas (alrededor del 60%). La brimonidina presenta afinidad por tejidos oculares pigmentados, especialmente cuerpo ciliar e iris, debido a su conocida propiedad para unirse a la melanina. Sin embargo, los datos de seguridad clínicos y/o clínicos muestran que presenta buena tolerancia y seguridad durante la administración crónica. **Biotransformación.** La brinzolamida se metaboliza por isoenzimas hepáticas del citocromo P-450, en particular CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. N-desetilbrinzolamida es el metabolito principal seguido de los metabolitos N-desmetilpropil y O-desmetil, así como un análogo del ácido N-propionico formado de la oxidación de la cadena lateral de la O-desmetilbrinzolamida. La brinzolamida y el N-desetilbrinzolamida no inhiben las isoenzimas del citocromo P-450 a concentraciones de como mínimo 100 veces superiores a los niveles sistémicos máximos. La brimonidina se metaboliza extensamente por el aldehído oxidasa hepática con la formación de los principales metabolitos 2-oxobrimonidina, 3-oxobrimonidina y 2,3-dioxobrimonidina. También se ha observado ruptura oxidativa del anillo imidazolona a 5-bromo-6-guanidinoquinoxalina. **Eliminación.** La brinzolamida se elimina principalmente por la orina de forma inalterada. En humanos, la brinzolamida y N-desetilbrinzolamida en orina representa cerca del 60 y 6% de la dosis, respectivamente. Los datos en ratas muestran cierta excreción biliar (alrededor del 30%), principalmente por la forma de metabolitos. La brimonidina se elimina principalmente por la orina en forma de metabolitos. En ratas y monos, los metabolitos en orina representan de un 60 a 75% de las dosis orales o intravenosas. **Linealidad/No-linealidad.** La farmacocinética de brinzolamida es inherentemente no lineal debido a la saturación de la unión con la anhidrasa carbónica en sangre y varios tejidos. La exposición en el estado estacionario no aumenta de forma proporcional con la dosis. En cambio, la brimonidina muestra una farmacocinética lineal respecto al rango de la dosis clínica terapéutica. **Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas.** SIMBRINZA está indicado para una acción local dentro del ojo. No es factible la valoración de la exposición ocular humana con dosis eficaces. No se ha establecido la relación farmacocinética/farmacodinámica en humanos para la disminución de la PIO. **Otras poblaciones especiales.** No se han realizado estudios con SIMBRINZA para determinar los efectos de la edad, raza e insuficiencia renal o hepática. Un estudio de brinzolamida en Figura 1

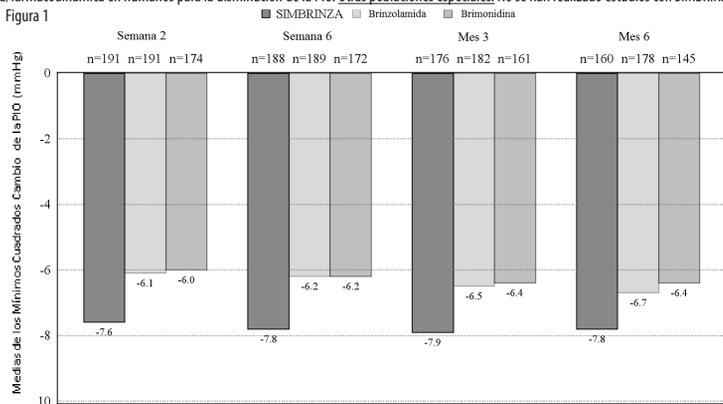


Tabla 1

Visita	SIMBRINZA Media <sup>a</sup>	Brinzolamida + Brimonidina Media <sup>a</sup>	Diferencia Media <sup>a</sup> (95% IC)
Semana 2	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4, 0,3)
Semana 6	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4, 0,2)
Mes 3	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5, 0,2)
Mes 6	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3, 0,4)

**Referencias:** 1. Gandolfi SA et al. Randomized Trial of Brinzolamide/Brimonidine Versus Brinzolamide Plus Brimonidine for Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Adv Ther. 2014 Nov;31:1213-1227. 2. Ficha Técnica Simbrinza (fecha revisión del texto: marzo 2015).

Fecha Revisión del Material: noviembre 2016.  
1161104511



**UN COLIRIO. NUEVAS OPCIONES**

Estimados compañeros,

Queríamos aprovechar este, nuestro penúltimo número de nuestra revista como editores, para comentarles que hace falta que otros dos socios, en principio una de la provincia de Santa Cruz de Tenerife y otra de la provincia de Las Palmas, pasen a ocupar nuestro lugar en la coordinación y supervisión de la revista a partir del año que viene.

Durante estos últimos años hemos recogido lo que heredamos de nuestros predecesores y hemos intentado organizarlo de una manera más estructurada. Creamos una dirección de correo electrónico de la revista, un disco virtual donde almacenar los artículos durante su proceso de revisión, redactamos unas normas de publicación más concretas (a menudo no seguidas por los autores) e intentamos crear una red de revisores que pudiesen ayudar a mejorar la calidad de esta, nuestra revista.

Algunos objetivos quizá demasiado ambiciosos no han visto la luz, porque nuestro trabajo como editores es un añadido más a nuestra a menudo ajetreada vida profesional y personal, pero animamos a los futuros nuevos editores a que intenten mejorar la revista de nuestra sociedad, y pueden contar con nosotros para apoyarles en todo lo que podamos.

La portada de este año la hemos dedicado a las complicaciones de uno de los procedimientos que se han hecho dueños de una parte muy importante de nuestra actividad, las inyecciones intravítreas. Inicialmente las realizaban sólo unos pocos oftalmólogos, casi siempre a nivel hospitalario, pero el tremendo aumento del número de las mismas ha hecho que muchos compañeros no dedicados concretamente al mundo de la retina las estén realizando con bastante frecuencia.

Técnicamente es un proceso «sencillo» pero hay que manejarlo siempre con cuidado y respeto para evitar que aparezcan complicaciones que pueden tirar por la borda el gran esfuerzo que a menudo supone el manejo de estos pacientes. De especial relevancia son las endoftalmitis tras las inyecciones, que, aunque poco frecuentes (aproximadamente un 0,02% por inyección), van a aparecer de vez en cuando, dado el ingente número de procedimientos de este tipo realizados. Muchas de ellas, además, se deben a gérmenes más virulentos que los habitualmente encontrados en las endoftalmitis postoperatorias, con desastrosos resultados visuales, como el que tuvo el paciente del caso de la foto de portada.

Nuestro agradecimiento a los autores que han colaborado con sus artículos y que han trabajado para adaptarse a las correcciones que les hemos pedido y, de manera muy especial, a los revisores –cuyos nombres están en la página de créditos de la revista– que se tienen que enfrentar a la tarea de criticar los trabajos de compañeros que conocen, a menudo de forma cercana.

Un afectuoso saludo a todos.

Los editores:  
**Dr. Luis Cordovés**  
**Dr. David Viera**

# MEDICALMIX

PASIÓN POR LA OFTALMOLOGÍA

## FINEVISION

LA PRIMERALENTE TRIFOCALE

# LA EXCELENCIA DE LO AUTÉNTICO



**TRES DISTANCIAS FOCALES EN UNA SOLALENTE**

**Un único procedimiento seguro y fiable para el tratamiento de  
Catarata, Presbicia, Miopía, Hipermetropía y Astigmatismo**



[www.medicalmix.com](http://www.medicalmix.com)

# Mitigando la limitación del campo amplio de la OCT-Angiografía

## *Dealing with OCT-Angiography wide-field limitation*

ABREU GONZÁLEZ R<sup>1</sup>, DONATE LÓPEZ J<sup>2</sup>, DOLZ MARCO R<sup>3</sup>, LÓPEZ GUAJARDO L<sup>4</sup>, GALLEGO PINAZO R<sup>5</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir las posibilidades de los sistemas de OCT-angiografía en la generación automática de imágenes panorámicas.

**Material y métodos:** Se realiza una revisión de las características de los sistemas OCT-A disponibles comercialmente, basándose en la información disponible de las diferentes compañías.

**Resultados:** La generación de imágenes panorámicas, de forma automática, sólo está disponible actualmente en dos sistemas: Avanti (Optovue, Fremont, CA, EEUU) y RS-3000 Advance (Nidek Co, Aichi, Japón), ofreciendo imágenes de 12 x 6 mm y 12 x 9 mm respectivamente.

**Conclusión:** La limitación del campo amplio actualmente es posible superarla con equipos comercialmente disponibles y debe ser una prioridad a la hora de valorar las características de un equipo de OCT-angiografía.

**Palabras clave:** OCT, angiografía, campo amplio.

### SUMMARY

**Objective:** To describe OCT-angiography systems capability to generate automatic wide field images.

**Material and Methods:** A review of the technical characteristics of commercially available OCT-A systems based on manufacturer's information was performed.

**Results:** Wide field automatic OCT-A images are only available in two systems: Avanti (Optovue, Fremont, CA, EEUU) and RS-3000 Advance (Nidek Co, Aichi, Japón). They generate 12 x 6 mm and 12 x 9 mm images respectively.

**Conclusion:** Nowadays, commercially available systems make it possible to deal with wide-field limitation, and it should be prioritised when assessing the characteristics of an OCT-A system.

**Key words:** OCT, angiography, wide field.

---

<sup>1</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario La Candelaria, Tenerife.

<sup>2</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario San Carlos, Hospital La Luz. Grupo Quirón Salud. Madrid.

<sup>3</sup> Servicio de Oftalmología, FISABIO-Oftalmología Médica, Valencia.

<sup>4</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.

<sup>5</sup> Unidad de Mácula, Clínica Oftalvist, Valencia.

Correspondencia:

Rodrigo Abreu González

Servicio de Oftalmología

Hospital Universitario Ntra. Sra de La Candelaria

Carretera Del Rosario, 145 - 38009 Santa Cruz De Tenerife. España

rodrigoabreug@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La angiografía mediante tomografía de coherencia óptica (OCT-A) es una tecnología emergente basada en la aplicación de algoritmos de detección del movimiento en los sistemas de tomografía de coherencia óptica (OCT) (1).

La OCT-A es una tecnología que se está incorporando paulatinamente a la práctica clínica habitual, desplazando parcialmente a la angiografía con fluoresceína, la cual ha sido el estándar para el estudio de la circulación retiniana desde hace más de 50 años (2).

En este trabajo hacemos una revisión de las características de los principales sistemas OCT-A disponibles en el mercado, prestando especial atención a la capacidad de generar, de forma automática, imágenes panorámicas o de campo amplio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una revisión de las características de los sistemas OCT-A, de las principales marcas del mercado, centrándonos en la capacidad de obtener imágenes panorámicas

OCT-A de forma automática, sin necesidad de utilizar procedimientos manuales o programas adicionales. Se ha realizado una búsqueda de información en las diferentes webs de los fabricantes y en caso de duda se ha consultado directamente con los mismos.

Los sistemas incluidos en este trabajo son los siguientes:

- Spectralis OCT2® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania).
- RS-3000 Advance® (Nidek Co, Aichi, Japón).
- Avanti® (Optovue, Fremont, CA, EEUU).
- DRI OCT Triton® (Topcon Medical Systems INC, Oakland, NJ, EEUU).
- Angioplex® (Zeiss, Dublin, CA, EEUU).

## RESULTADOS

Las características principales de los equipos incluidos en este estudio se presentan en la tabla 1.

De los 5 sistemas estudiados, sólo uno de ellos utiliza tecnología Swept Source, frente al resto que utiliza Spectral Domain. El rango de tamaño de las imágenes de OCT estructural obtenidas con el protocolo de adquisición

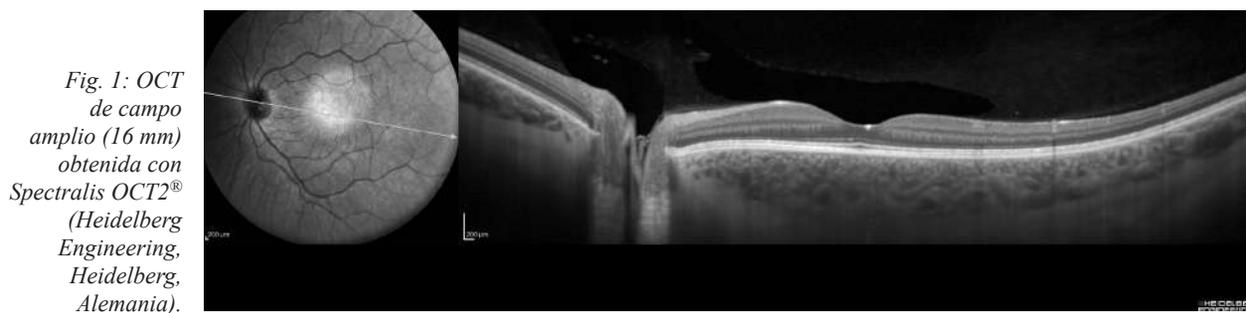


Fig. 1: OCT de campo amplio (16 mm) obtenida con Spectralis OCT2® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania).

Tabla 1: Características técnicas de los principales sistemas OCT-A disponibles comercialmente

	HEIDELBERG	NIDEK	OPTOVUE	TOPCON	ZEISS
<b>Sistema OCT</b>	Spectralis OCT2®	RS-3000 Advance®	Avanti®	Triton®	Cirrus 5000®
<b>Nombre OCT-A</b>	–	Angioscan®	Angiovue®	–	Angioplex®
<b>Tipo OCT</b>	Spectral Domain	Spectral Domain	Spectral Domain	Swept Source	Spectral Domain
<b>Tracker ocular</b>	TruTrack®	Eye Tracer®	Dual Trac®	SmartTrack®	FastTrac®
<b>Tecnología tracker</b>	SLO (Doble laser)	SLO (Doble laser)	IR	IR	SLO
<b>Tamaño cubo macular</b>	4,5-16 mm	9-12 mm	9-12 mm	9-12 mm	6 mm
<b>Tamaño máximo captura OCT-A</b>	6x6	9x9 mm	8x8 mm	9x9 mm	8x8 mm
<b>Fusión automática OCT-A</b>	–	Sí	Sí	–	–
<b>Tamaño imagen OCT-A fusión automática</b>	–	12x9 mm	12x6 mm	–	–

de cubo macular va de 6 a 16 mm, siendo el más pequeño el del sistema Cirrus y el mayor el de Spectralis (fig. 1).

Todos los equipos disponen de sistema de «tracker» (seguimiento) basados en tecnología de imagen infrarroja (IR) u oftalmoscopia láser de barrido (SLO), pero sólo Spectralis y RS-3000 advance utilizan doble láser.

Los equipos que en la actualidad ofrecen las imágenes **OCT-A** de menor tamaño son el Spectralis OCT 2 (6 x 6 mm) y las de mayor tamaño el RS-3000 Advance y el Triton con 9 x 9 mm (fig. 2).

En lo que se refiere a la obtención de imágenes **OCT-A panorámicas o de campo amplio**, hay que destacar que todos los equipos realizan varias capturas de dimensiones menores para luego realizar la composición de mayor tamaño, a diferencia de algún equipo de OCT estructural, como el Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania), en el que se coloca una lente de campo amplio si queremos obtener cortes de OCT de hasta 16 mm. Sin embargo, si tenemos en cuenta la generación de imágenes panorámicas, de forma automática, sólo existen dos equipos que la ofrecen: Avanti® (12 x 6 mm – 2 imágenes de 6 x 6 mm) (fig. 2) y RS-300 Advance® (12 x 9 mm – 12 imágenes de 3 x 3 mm) (fig. 3).

## DISCUSIÓN

La OCT es una tecnología que ha cambiado la manera de explorar a nuestros pacientes. Si bien la bases técnicas datan de los años 80, el desarrollo ha sido incesante, desde las primeras aplicaciones clínicas en 1991 con una resolución de 30 micras, hasta los equipos de hoy en día con resoluciones de hasta 1 micra. Tanto con tecnología Swept-Source<sup>4</sup> o Spectral Domain (5) podemos hacer análisis ultraestructurales de cada una de las capas de la retina, y el último avance lo constituye la OCT-A. El fundamento de la OCT-A se basa en, por un lado la posibilidad de hacer imágenes en face (imágenes coronales) gracias a la reconstrucción de los C-Scan; y por otro lado, en la capacidad de adquirir múltiples B-Scans, que nos permiten hacer reconstrucciones tridimensionales, con gran resolución y a gran velocidad y sobre las que aplicar protocolos que comparan dos imágenes consecuti-

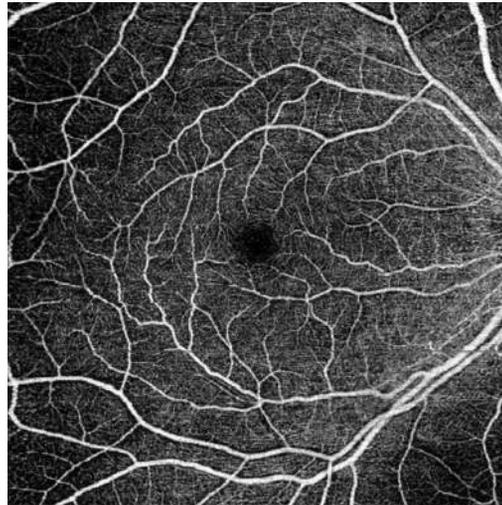


Fig. 2: OCT-A de 9 x 9 mm obtenida con DRI OCT Triton® (Topcon Medical Systems INC, Oakland, NJ, EEUU).

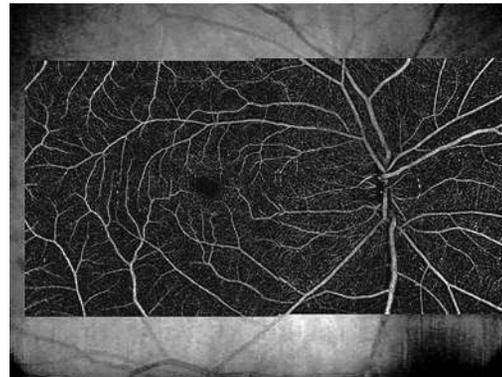


Fig. 3: Imagen OCT-A panorámica de 12 x 6 mm obtenida, de forma automática, con Avanti® (Optovue, Fremont, CA, EEUU).

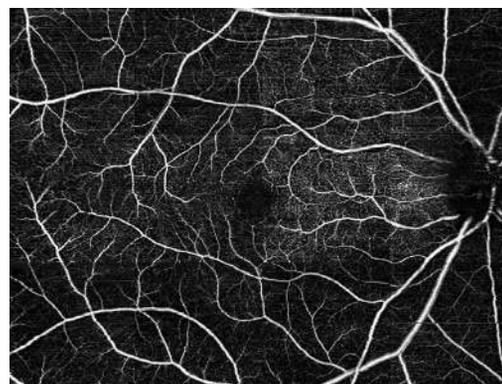


Fig. 4: Imagen OCT-A panorámica de 12 x 9 mm obtenida, de forma automática, con RS-3000 Advance® (Nidek Co, Aichi, Japón).

vas sobre una misma región, para así identificar qué estructuras están en movimiento (elementos formes del torrente sanguíneo) y qué estructuras son estáticas (tejido estructural); son diversos los protocolos utilizados: SSADA (Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography) (1), OMAG (Optical Micro Angiography), FSADA (Full Spec-

trum Amplitude Decorrelation Angiography), Complex, etc.

La OCT-A, actualmente, presenta ventajas y desventajas frente a la angiografía convencional con fluoresceína (AGF) o verde indocianina (AVI), las cuales podríamos resumir de la siguiente forma:

#### – **Ventajas:**

- *Análisis estructural:*

- Diferencia la circulación del nervio óptico, la retina y la coroides.

- Distingue las neovascularizaciones coroides tanto por encima como por debajo del epitelio pigmentario de la retina.

- Podemos realizar secciones y proyecciones en cualquier plano.

- *Cuantitativa:* Podemos calcular índice de flujos y áreas de vascularización.

- *No precisa inyección de contraste:* Simplifica el proceso, el paciente no corre el riesgo de presentar vómitos ni reacción anafiláctica y la podemos repetir las veces necesarias de forma consecutiva y realizar cualquier tipo de tratamiento basado en láser sobre la retina tras la realización de la misma.

- *Mayor resolución:* sobre todo en la red de capilares retinianos perifoveales.

#### – **Desventajas:**

- *Campo limitado:* la mayor parte de los equipos realiza de forma estándar imágenes sobre campos de 3-4 mm, aunque es ampliable hasta los 12 mm en algunos equipos, pero enlentece el proceso. El aumento de la velocidad de los equipos de OCT podrá solventar esta limitación.

- *No hay visualización de puntos de escape ni difusión de fluidos:* Es una de las principales limitaciones actuales, debido a que esta propiedad de la AGF/AVI es lo que las hace clínicamente valiosas en el diagnóstico de la patología vascular e inflamatoria de la retina y la coroides.

Hemos conseguido pues, avanzar en la exploración de la retina, más bien en la exploración de una parte de la retina, a menudo de la mácula, disponiendo de una avalancha de datos de la estructura, y de la morfología de

la misma. Hemos adaptado los tratamientos a los hallazgos tomográficos y los pronósticos condicionados a ellos (7).

Sin embargo, hemos arrinconado en muchas patologías a técnicas que nos permitían tener una impresión más global de la retina, no sólo estructural, sino en ocasiones, con el propósito de entender la fisiopatología, por ejemplo, en los casos de retinopatías diabéticas, oclusiones vasculares, vasculitis, etc... Es el caso de las angiografías y retinografías en cada una de sus modalidades.

Este camino, en algunas especialidades, se ha recorrido en la misma dirección en cuanto a la tecnología y en la actualidad se busca esa visión global que nos permitiría a un solo clic de distancia poder manejar la enfermedad. Por ejemplo, las angio-tomografías de coherencia óptica de hasta 46 mm usando tomógrafos swept-source estáticos, de modo experimental para estudios en cerebro de animales (8).

En los estudios de retina, una vez alcanzada la resolución que necesitamos para la clínica habitual, alcanzado con una u otra técnica la resolución en profundidad (SS-OCT Vs. SD-OCT) (9), hemos empezado la carrera para ampliar los campos a estudiar. Desde los OCT de 3 mm hasta los 6 mm habituales o considerando campo amplio los 9, 12 o los 16 de Heidelberg; o los ultra wide-field experimentales que nos ofrecen casi imágenes de ora a ora. Hemos de reconquistar la retina extramacular para poner todas las imágenes a la disposición de los facultativos, también en las angiografías por OCT, que sin duda con la mejor comprensión de las observaciones, nos cambiará de nuevo las pautas de tratamiento y el manejo en general de la patología.

Según la revisión de Falavarjani KG (10) podemos inferir que el interés por la visualización de la retina en una imagen global, bien retinografía o bien angiografía con cualquier contraste, tiene más interés que el meramente artístico, o el efecto que trasmite de gravedad en cada uno de los casos, siendo muy útil para las decisiones terapéuticas como son todas las vasculopatías, diabéticas, oclusiones, etc.

Este razonamiento, llevado a los conocimientos que vamos adquiriendo en algunos diagnósticos como las referidas en lo relativo a las angiografías por OCT (11), hace imprescindible que tengamos en consideración las opciones diferentes de las que actualmente disponemos para la realización de estas prue-

bas más allá de los 3 mm centrales. Si bien, en el momento actual, la presión comercial nos puede llevar a tomar decisiones equivocadas en la adquisición del equipo que marcará nuestras indicaciones. Así, en la actualidad el concepto campo amplio es diferente en función del mensajero, y va desde los 6 x 6 mm que ofrece la mayoría hasta los 9 x 9 mm que a fecha de hoy tan sólo nos ofrecen Nidek y Topcon incluso, 12 x 9 mm si aplicamos software «panorama» de Nidek que nos obliga a hacer más capturas, pero no exige trabajo extra que, lógicamente, podemos hacer con cualquiera de las opciones del mercado.

Una objeción, lógicamente, puede ser la necesidad de conseguir imágenes de campo amplio en tiempos razonables sin sacrificar resolución. La mejor de todos los equipos (5,7 micras lateral x 3,9 axial) es la que oferta Heidelberg, pero aunque para sus campos de 6 x 6 mm la velocidad de captura podemos considerarla aceptable, inferior a 90 segundos en condiciones favorables, en el caso de hacer exploraciones más extensas todo parece indicar que aún están algo alejados de una práctica ágil.

Los equipos de Zeiss y Topcon para las capturas de 6 x 6 ofrecen imágenes de alta resolución, pero inferior al patrón de 3 x 3, con tiempos muy buenos, inferior a 45 segundos en ambos casos, pero sin posibilidad, tampoco, de disponer hoy de imágenes más allá de esos valores en el caso de Zeiss, si bien Zeiss promete campos de 9 x 9 sin sacrificar la resolución.

El veterano del grupo, Optovue Avanti, dispone de campos de 8 x 8 mm, y se sitúa tras el Nidek Advance RS 3000 como el mejor campo amplio del grupo, al menos a fecha de hoy, con una resolución inferior a la referida por los anteriores. Así, podemos concluir que el equipo de RS3000 Advance de Nidek y el Avanti de Angiovue son las únicas opciones para la obtención, de forma totalmente automática, de imágenes panorámicas, o lo que podemos aspirar como campo amplio hoy en día, con los equipos de OCT-A que a fecha de hoy están en el mercado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jia Y, Tan O, Tokayer J et al. Split-spectrum amplitude decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012; 20: 4710-4725.
2. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*. 1961; 24: 82-86.
3. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22; 254(5035): 1178-81.
4. H. Lim, J. de Boer, B. Park, E. Lee, R. Yelin, S. Yun Optical frequency domain imaging with a rapidly swept laser in the 815-870 nm range. *Opt Express*, 14 (2006), pp. 5937-5944.
5. Spaide R, Koizumi H, Pozzoni M. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146: 496-500.
6. J. Ruiz-Medrano, I. Flores-Moreno, R. Gutierrez-Bonet, J. Chhablani, J.M. Ruiz-Moreno. Update of choroidal imaging techniques: Past, present and future. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, Volume 92, Issue 3, March 2017, Pages 128-136.
7. Gallego-Pinazo R. El valor de la imagen multimodal en diagnóstico de la enfermedad retiniana. *Arch Soc Esp Oftalmología*. 2016; 91(9): 457.
8. Jingjiang Xu, Shaozhen Song, Wei Wei, and Ruikang K. Wang. Wide field and highly sensitive angiography based on optical coherence tomography with akinetic swept source. *Biomed Opt Express*. 2017 Jan 1; 8(1): 420-435.
9. Abreu-González R, Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Donate López J, López Guajardo LSwept Source OCT versus Spectral Domain OCT: mitos y realidades *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2016; 91(10): 459-460.
10. Ghasemi Falavarjani K, Wang K, Khadamy J. Ultra-wide-field imaging in diabetic retinopathy; an overview *Journal of Current Ophthalmology* 28 (2016) 57.
11. Abreu-González R, Alberto-Pestano M, Abreu Reyes P. Angiografía mediante tomografía de coherencia óptica en patología macular vascular. *Ach Soc Esp Oftalmol*. Available on line February 2017.

# Terapia fotodinámica: indicaciones y resultados de su aplicación en nuestro centro

## *Photodynamic therapy: indications and results of its application in our center*

HERNÁNDEZ MARRERO D<sup>1</sup>, GIL HERNÁNDEZ MA<sup>2</sup>, CORDOVÉS DORTA L<sup>3</sup>,  
ABREU REYES P<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir las indicaciones y resultados de la aplicación de la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfín en nuestro centro durante el periodo 2000-2016.

**Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo de pacientes que han sido tratados mediante TFD durante dicho periodo. Se excluyeron aquellos pacientes con falta de datos completos en su historia.

**Resultados:** Han recibido TFD 103 ojos, de los cuales han sido incluidos 97 de ellos. Las indicaciones han sido: DMAE neovascular (47,4%), neovascularización coroidea (NVC) miópica (8,2%), coriorretinopatía central serosa (CCS) (35%), vasculopatía polipoidea (5%), maculopatía miópica en *cúpula* (3%), telangiectasia macular idiopática (1%). Los mejores resultados los hemos encontrado en aquellos pacientes con CCS, con resolución del fluido subretiniano en la última visita del 61,7%. Se detectó recidiva del desprendimiento neurosensorial en el 18% de los ojos.

**Conclusiones:** La terapia con antiangiogénicos intravítreos ha relegado a un segundo puesto la aplicación de TFD en pacientes con DMAE neovascular y NVC miópica. La TFD ha mostrado buenos resultados en pacientes con coriorretinopatía central serosa y discretos en la maculopatía en *cúpula*, en la vasculopatía polipoidea y en la telangiectasia macular idiopática. Destaca como principal limitación de nuestro trabajo su carácter retrospectivo.

**Palabras clave:** terapia fotodinámica, indicaciones, resultados, coriorretinopatía central serosa.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the indications and results of the application of photodynamic therapy (PDT) with verteporfín in our center during the period 2000-2016.

**Methods:** Retrospective descriptive study of patients treated with PDT during this period. Patients with absence of complete data in their medical record were excluded.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina. Servicio de oftalmología. H. Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC).

<sup>2</sup> Doctora en Medicina y Cirugía. Servicio de oftalmología. HUNSC.

<sup>3</sup> Licenciado en Medicina y Cirugía. Servicio de oftalmología. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

Correspondencia:

Dayra Hernández Marrero

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Ntra. Sra de Candelaria

Carretera del Rosario, 145. 38009 Santa Cruz de Tenerife. España

dayrahm87@gmail.com

**Results:** 103 eyes were treated with PDT, of which 97 have been included. The indications were the following: neovascular macular degeneration (47.4%), myopic choroidal neovascularization (8.2%), central serous chorioretinopathy (CCS) (35%), polypoid vasculopathy (5%), dome shaped myopic macula (3%), idiopathic macular telangiectasia (1%). The best results were found in those patients with CCS, with subretinal fluid resolution at the last visit of 61.7%. Relapse of neurosensory detachment was detected in 18% of the eyes.

**Conclusions:** Intravitreal antiangiogenic therapy has relegated to a second place the application of PDT in patients with neovascular AMD and myopic CNV. PDT has shown good results in patients with central serous chorioretinopathy and discrete in dome-shaped macula, polypoid vasculopathy and idiopathic macular telangiectasia. The main limitation of our study is its retrospective character.

**Keywords:** photodynamic therapy, indications, results, central serous chorioretinopathy.

## INTRODUCCIÓN

La Terapia Fotodinámica (TFD) es una modalidad de tratamiento en la que un compuesto no tóxico, sensible a la luz, llamado fotosensibilizador es administrado y posteriormente activado por la exposición a la luz para producir efectos en el área de tratamiento.

Este agente fotosensibilizante, en presencia de oxígeno, crea especies reactivas de oxígeno y radicales libres que conducen a la oclusión vascular local, daño celular y, en determinadas condiciones, la muerte celular (1,2). En el caso ocular, fue el verteporfín (Visudyne®) el primero activado por la luz aprobado para uso ocular en el año 2000 (1,3). Su indicación inicial fue la neovascularización coroidea secundaria a la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) y a la miopía patológica (1), extendiéndose más recientemente su uso en otras patologías como la coriorretinopatía central serosa.

Presentamos una revisión del uso de TFD en nuestro centro, con sus indicaciones realizadas y resultados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo descriptivo de pacientes a los que se les ha realizado tratamiento mediante TFD que aparecen recogidos en la historia clínica electrónica, que se corresponde con aquellos realizados desde el año 2000 hasta el 2016 en el Hospital Universitario Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC). En la actualidad, al ser nuestro centro el de referencia para este tratamiento, se han incluido también

pacientes procedentes del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC). Se han recogido las siguientes variables: datos epidemiológicos, indicaciones para su uso, tratamiento adicional previo o posterior, modalidad de TFD empleada (protocolo estándar de verteporfín o dosis media), número de sesiones realizadas y tiempo transcurrido entre ellas, cuando procediera. El protocolo de TFD definido como estándar ha sido el siguiente: dosis de verteporfín de 6 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal (sc), fluencia de energía de 50 J/cm<sup>2</sup>, intensidad de 600 mW/cm<sup>2</sup> y duración de la aplicación de 83 segundos. El protocolo que lleva la mitad de dosis incluye todos los demás parámetros del protocolo estándar iguales, salvo por la dosis que es de 3 mg por m<sup>2</sup> de sc.

Para la valoración de los resultados de la aplicación de la terapia, se ha dividido según la indicación. Para la vasculopatía coroidea, el criterio de éxito lo hemos definido si cumple alguno de los siguientes ítems: ganancia visual de al menos 1 línea de visión, descenso de al menos 100 micras en el cuadrante central del mapa macular del tomógrafo de coherencia óptica (OCT) o ausencia de fluido/actividad objetivado por OCT.

Para la CCS, hemos definido el éxito si existe resolución completa del fluido subretiniano (FSR) a lo largo de todos los cortes del cubo macular. Para este grupo de pacientes con CCS, se recogió además el tiempo de evolución del fluido antes de iniciar la TFD, la presencia de recidivas durante el seguimiento, el tiempo transcurrido hasta la resolución completa del FSR tras la aplicación de la TFD y el tiempo de seguimiento posterior desde su tratamiento.

Para la maculopatía miópica en cúpula, si ha habido resolución del FSR, y para la telangiectasia macular idiopática, si ha existido resolución completa del edema macular.

Al ser hoy en día la terapia intravítrea con anti-angiogénicos (anti-VEGF) el tratamiento de elección para la DMAE neovascular y la NVC miópica, no hemos analizado el resultado de su aplicación en estos pacientes, sino solamente hemos descrito las características epidemiológicas y la modalidad de tratamiento mediante TFD empleada.

Se han incluidos todos aquellos pacientes a los que se les ha realizado TFD durante el periodo especificado, y de ellos se han excluido aquellos con falta de datos completos relativos al proceso o diagnóstico.

La recogida de datos se ha realizado mediante revisión de historia clínica electrónica de todos los pacientes del HUNSC e historia en papel y electrónica de los pacientes remitidos desde el CHUC. Los tomógrafos empleados han sido los sistemas OCT de Cirrus® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) y Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania). El análisis de datos se ha realizado mediante el paquete estadístico SPSS v.24 (SPSS Inc, Chicago, IL, EEUU).

## RESULTADOS

En total, han sido tratados 103 ojos en nuestro centro mediante TFD con verteporfin durante el periodo 2000-2016. De ellos, se excluyeron 6 por falta de datos completos relativos al diagnóstico o al proceso, siendo analizados 97 ojos en total (94,1%).

Recibieron TFD para el tratamiento de la **DMAE neovascular** un total de 46 ojos (47,4% del total), de los cuales el 97,8% (N=45) fueron tratados durante el periodo 2000-2007, y solo uno de ellos en el 2015. Estos pacientes presentaban una edad media de 74 años ( $\pm 10,2$ ) al tratamiento, siendo la relación mujer/hombre 1:1. A todos estos ojos se les administró el protocolo estándar de verteporfin. El número de sesiones media fue de 2,11 ( $\pm 1$ ), con un tiempo medio entre sesión de 4,62 meses ( $\pm 4,95$ ) para aquellos pacientes que recibieron más de una sesión. Solo 16 de estos pacientes (35%) recibieron una única sesión de TFD. Recibieron tratamiento con anti-VEGF previo a la realización de TFD

solo 3 ojos (6,5%, media de 4 inyecciones  $\pm 4,4$ ) mientras que lo recibieron posterior a la TFD 25 ojos (54,3%, media de 2,9 inyecciones ( $\pm 2$ ). Solo el 28% de los ojos fueron tratados con TFD en monoterapia. Con respecto al anti-VEGF empleado, se incluyen tanto el pegaptanib (Macugen®), bevacizumab (Avastin®) como el ranibizumab (Lucentis®), en función del momento de su aprobación en nuestro centro (años 2006, 2005 y 2007, respectivamente). Solo ha habido un paciente con DMAE neovascular tratado mediante TFD tras la estandarización en nuestro centro de la terapia intravítrea para el tratamiento de esta patología por refractariedad al mismo. Se trataba de un paciente con ojo único que tras 9 inyecciones de anti-VEGF y 2 implantes de dexametasona sin respuesta, se realizó TFD con mitad de dosis de verteporfin, junto con 5 dosis más de anti-VEGF y otro implante de dexametasona, consiguiéndose la inactividad neovascular.

Fueron tratados mediante TFD por presentar **NVC miópica** 8 ojos (8,2% del total) durante el periodo 2005-2010. Su edad media fue de 50,1 años ( $\pm 9$ ), siendo en su mayoría mujeres (63%). Fueron tratados todos ellos con mitad de dosis de verteporfin, el 75% (N=6) mediante una única sesión y el resto (25%, N=2) con 4 sesiones, con un tiempo medio entre sesiones de 2,3 meses ( $\pm 0,6$ ) (datos para N=1). Solo un paciente (12,5%) recibió tratamiento anti-VEGF previo a la TFD (4 inyecciones), mientras que el 62,5% (N=5) lo recibió posterior a ella, con una media de 2,4 inyecciones ( $\pm 1$ ).

El resumen con las características de estos pacientes tratados con DMAE neovascular y NVC miópica se expone en la tabla 1.

A partir de la generalización de la terapia antiangiogénica para el tratamiento de la DMAE neovascular y la NVC miópica, el grueso de pacientes que ha recibido TFD en nuestro centro han sido aquellos con CCS (35%, N= 34), seguido de aquellos con vasculopatía polipoidea (5%, N=5), maculopatía en *cúpula* (3%, N=3) y un caso de telangiectasia macular idiopática tipo IA (1%, N=1). El resumen con las características de estos pacientes tratados durante este periodo se expone en la tabla 2 para los pacientes con CCS y en la tabla 3 para el resto.

Se llevó a cabo TFD con verteporfin para el tratamiento de la CCS (tabla 2) en 34 ojos

Tabla 1: Características de pacientes tratados con TFD durante el periodo 2000-2009

Indicación	N.º ojos	Edad media (años)	Protocolo TFD	N.º medio sesiones TFD	Tiempo medio entre sesiones (meses)	N.º medio anti-VEGF previo TFD	N.º medio anti-VEGF post- TFD
DMAE Neovascular	45	73,8 (± 10,1)	Dosis completa (N=45) Dosis media (N=1)	2,13 (± 1)	4,62 (± 4,95)	1,5 en el 4,5% de los ojos	2,8 en el 53,3% de los ojos
NVC miópica	8	50,1 (± 9)	Mitad dosis	1,75 (± 1,4)	2,3 en el 25% de los ojos	4 en el 12,5% de los ojos	2,4 en el 62,5% de los ojos

Nvc: neovascularización.

(35% del total) durante el periodo 2012-2016. La edad media de estos pacientes fue de 48,8 años ( $\pm 9,3$ ), en su mayoría varones (79,4%, N=27). La TFD se indicó en casos crónicos con una media de evolución del FSR de 18,2 meses ( $\pm 13,8$ ) en el 55,8% de la muestra (N=19) y en casos recurrentes en el 17,6% (N=6). Para el resto de pacientes (26,5%, N=9) se desconoce el tiempo exacto de evolución.

El 14,7% de los ojos (N=5) requirieron de una segunda sesión de TFD a los 10 meses de media ( $\pm 8$ ) de la primera sesión, ya fuera por recidiva del FSR o por ausencia de respuesta completa. Todos los pacientes recibieron el protocolo con mitad de dosis de verteporfin (3 mg/m<sup>2</sup>), salvo un ojo en cuya segunda se-

sión se aplicó la dosis completa (6 mg/m<sup>2</sup>), con resolución posterior del fluido.

Recibieron tratamiento previo a la TFD con anti-VEGF 12 ojos (35%), con nepafenaco tópico 2 ojos (5,8%), con espironolactona o eplerenona oral 2 ojos (5,8%) y con láser focal otros 2 ojos (5,8%); el resto (47%) no recibió ningún tratamiento previo o no se especificó en la historia. Fueron tratados tras la aplicación de la TFD con anti-VEGF 5 ojos (14,7%) y con espironolactona o eplerenona oral 2 ojos (5,8%), todos ellos en casos en los que no se resolvió el FSR o recidivó. Fueron tratados exclusivamente con TFD el 47% de los ojos.

Se encontró resolución completa del FSR a lo largo de todo el cubo macular en 22 ojos (64,7%) en la revisión del quinto mes de media ( $\pm 7,4$ ). De ellos, se detectó recidiva del FSR en el 18% de los ojos (N=4) a los 6 meses de media ( $\pm 1$ ) de la inicial resolución, de los cuales la mitad se resolvió posteriormente y en la otra mitad persistía el desprendimiento neurosensorial en la última visita de seguimiento. De los pacientes con recidiva y posterior resolución, uno de ellos recibió otra sesión de TFD así como 3 anti-VEGF, mientras que el otro paciente no recibió ningún tratamiento posterior. Del segundo grupo con recidiva del FSR pero sin aún resolución, uno de ellos recibió otra segunda sesión de TFD así como tratamiento con eplerenona oral y el otro paciente no ha recibido aún tratamiento adicional.

En la última visita de seguimiento son 21 los ojos (61,7%) que no presentan FSR en ningún área del cubo macular, mientras que 13 no han respondido de manera completa a la TFD (38,2%); de estos últimos, el 38,5% sí presenta resolución a nivel subfoveal. Por tanto, suman el 76,5% los pacientes cuyo desprendimiento del neurepitelio se ha resuelto a nivel subfoveal. Cabe destacar que uno de estos pacientes

Tabla 2: Resumen con las características de los pacientes con CCS tratados mediante TFD

Patología	Coriorretinopatía central serosa
N.º ojos	34
Edad media	48,8 ( $\pm 9,3$ )
Indicación	55,8% (N=19) (18,2 meses de media)
• Crónico (>6 meses)	
• Recurrente	17,6% (N=6)
• Tiempo exacto desconocido	26,5% (N=9)
• N.º Sesiones	1,4 ( $\pm 1,7$ )
Protocolo TFD	Mitad dosis: 100% Dosis completa: 1 paciente en su segunda sesión
Tratamiento previo TFD	
• Nepafenaco tópico	5,8% (N=2)
• Espironolactona/eplerenona	5,8% (N=2)
• Láser focal	5,8% (N=2)
Tratamiento post TFD	
• Anti-VEGF	14,7% (N=5)
• Espironolactona/eplerenona	5,8% (N=2)
Resolución FSR cubo macular	61,7% (N=21)
Resolución FSR subfoveal	76,5% (N=26)
Recidiva	18% (N=4)
DEP presentes	53% (N=18)
Tiempo seguimiento (meses)	14,7 ( $\pm 12$ )

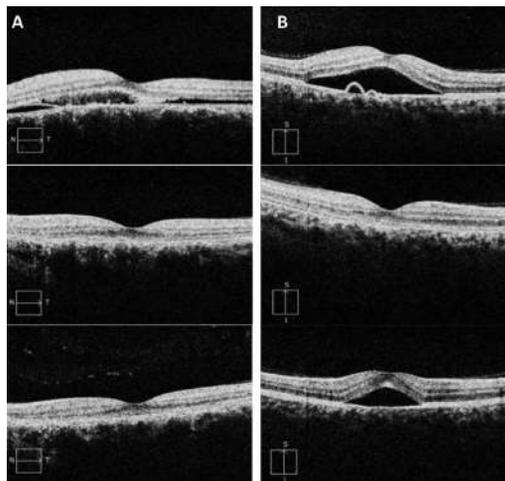
DEP: Desprendimiento epitelio pigmentario de la retina.

**Tabla 3: Resumen de las características de los pacientes tratados mediante TFD por vasculopatía polipoidea, maculopatía en domo y telangiectasia macular idiopática**

Indicación	Vasculopatía polipoidea	Maculopatía en domo	Telangiectasia macular idiopática tipo IA
N.º ojos	5	3	1
Edad media (años)	63 ( $\pm 6$ ).	45 ( $\pm 7,5$ )	61
Protocolo TFD	Mitad dosis (80%) Dosis completa (20%)	Mitad dosis	Mitad
N.º medio de sesiones TFD	1,2 ( $\pm 0,4$ )	1	1
Anti-VEGF previo TFD	100% (media 6,6 inyecciones)	66,6% (media de 3,5 inyecciones)	2 inyecciones
Anti-VEGF post TFD	100% (media 8,2 inyecciones)	0%	0%
<b>Espesor foveal central por OCT</b>			
• Disminución $\geq 100$ micras	60% (N=3)	66,6% (N=2)	-
• Estabilidad	-	33,3% (N=1)	100% (N=1)
• Aumento $\geq 100$ micras	40% (N=2)	-	-
<b>Agudeza visual</b>			
• Disminución $\geq 1$ línea	40% (N=2)	33,3 % (N=1)	-
• Estabilidad	40% (N=2)	33,3 % (N=1)	100% (N=1)
• Mejoría $\geq 1$ línea	20% (N=1)	33,3 % (N=1)	-
<b>Resolución completa FSR/actividad</b>	20% (N=1)	0%	0%
<b>Tiempo medio seguimiento (meses)</b>	33	15	40,8

FSR: Fluido subretiniano.

*Fig. 1: Pacientes tratados mediante TFD por CCS. TFD: Terapia fotodinámica. CCS: Coriorretinopatía central serosa. DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina. FSR: Fluido subretiniano. A: FSR de 10 meses de evolución con DEP asociado (arriba). A los 2 meses de la TFD presenta resolución completa del FSR y del DEP (centro), con estabilidad hasta los 11 meses tras la aplicación de la TFD (abajo). B: Desprendimiento del neuroepitelio con DEP asociado (arriba). Resolución completa del FSR y de los DEP a los 4 meses de la TFD (centro), con recidiva 7 meses más tarde, sin aún resolución (abajo).*



con resolución subfoveal pero no de todo el cubo se encontraba bajo tratamiento corticoideo sistémico crónico por otra patología. Presentaban desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) asociado el 53% de los ojos. Tras el análisis mediante la prueba del Chi cuadrado, no se detectó asociación estadísticamente significativa ( $p=0,29$ ) entre la presencia o no de DEP con la resolución o no final del FSR. La agudeza visual media en la última visita ha sido de 0,66 ( $\pm 0,3$ , N=31 ojos analizados). El periodo de seguimiento realizado ha sido de 14,7 meses de media ( $\pm 12$ ). En la figura 1 se muestran los resultados de dos pacientes.

El grupo de pacientes con **vasculopatía polipoidea** (tabla 3) estaba constituido por 5 ojos (5% del total), en su mayoría varones (60%) de una edad media de 63 años ( $\pm 6$ ). Recibieron el protocolo con mitad de dosis de verteporfin el 80% (N=4) de ellos, y el 20% restante la dosis completa. Solo uno de los ojos recibió dos sesiones de TFD, ambas con la dosis completa, con 8 meses de diferencia entre ellas. Recibieron tratamiento con anti-VEGF previo a la TFD todos los pacientes con una media de 6,6 inyecciones ( $\pm 2,3$ ) y posterior a ella también toda la muestra con 8,2 pinchazos de media ( $\pm 7$ ). La agudeza visual mejoró en al menos una línea de visión en un ojo (20%), hubo estabilidad en dos pacientes (40%) y empeoramiento en otros dos casos (40%). El espesor macular central mejoró en al menos 100 micras en 3 ojos (60%) y en el resto empeoró. Se detectó ausencia de la actividad en tan solo un ojo (20%), el resto de pacientes continúan aún bajo tratamiento antiangiogénico. El periodo medio de seguimiento ha sido de 2,7 años ( $\pm 2$  años).

El grupo de pacientes con **maculopatía en cúpula** (tabla 3) lo constituyó el 3% del total (3 ojos). La muestra estaba constituida en su totalidad por mujeres de una edad media de 45 años ( $\pm 7,5$ ). Todos los casos fueron tratados mediante una única sesión de TFD

con mitad de dosis de verteporfin. Dos ojos (66,6%) habían sido tratados previamente con una media de 3,5 inyecciones de anti-VEGF ( $\pm 0,7$ ) y espironolactona oral, sin recibir tratamiento posterior a la TFD; el otro caso (33,%) recibió solo tratamiento posterior con espironolactona. En todos los casos (100%) se encontró persistencia del FSR hasta la última visita de seguimiento, pero con mejoría de al menos 100 micras del espesor foveal central en dos de ellos (66,6%) y con estabilidad en el caso restante. En cuanto a la agudeza visual, en un caso (33,3%) ha habido mejoría de 1 línea de visión, en otro se ha encontrado estabilidad (33,3%) y en el otro empeoramiento de 1 línea (33,3%). El periodo de seguimiento medio ha sido de 15 meses ( $\pm 9,7$ ).

El único caso (1%) en el que hemos empleado la TFD para el tratamiento de la **telangiectasia macular idiopática** (tabla 3) fue del tipo IA con edema macular (EM) en un varón de 61 años que recibió una única sesión de TFD a mitad de dosis y que previamente había recibido dos inyecciones de anti-VEGF, sin resultados. Durante un periodo de seguimiento de 3,4 años de este paciente tras la TFD, hemos observado una estabilidad neta de la AV, mejoría del patrón angiográfico con disminución de la fuga tardía, pero estabilidad del EM, sin mejoría ni empeoramiento cuantificado por OCT.

## DISCUSIÓN

La selectividad de la TFD cuando se usa verteporfin se basa, además de una exposición a la luz láser localizada, en la captación selectiva y rápida, y la retención de verteporfina por parte de células en fase de proliferación rápida, incluyendo el endotelio de la neovascularización coroidea. Esto ocurre debido a su unión a lipoproteínas de baja densidad (LDL), cuyos receptores presentan una mayor expresión en el endotelio neovascular anormal. De esta manera ocluye los microvasos anormales sin afectar los componentes anatómicos normales de la retina (1). El mecanismo por el que actúa en la CCS no está completamente claro. Se piensa que el daño de la célula endotelial capilar produce un estrechamiento de la coriocapilar e hipoperfusión coroidea, con la consiguiente reducción de la exudación co-

roidea, lo que además termina induciendo un remodelado vascular coroideo (4,5).

La cantidad de fármaco a administrar se calcula según la superficie corporal a partir de la altura y peso, de modo que la dosis estándar establecida a administrar del verteporfin es de 6 mg por  $m^2$  de superficie corporal (3). La dosis empleada sugerida para CCS es, sin embargo, diferente. Se han descrito complicaciones tales como atrofia del EPR, isquemia de la coriocapilar y NVC tras el uso de TFD en la CCS crónica con la dosis estándar. Debido a que la citotoxicidad y el daño vascular asociado se piensa que es dosis-dependiente, se ha modificado la dosis para administrar la mitad, es decir, 3 mg por  $m^2$  de superficie corporal, siendo todos los demás parámetros los mismos (6).

Tras su administración intravenosa, que se realiza durante 10 minutos, el fármaco se une a LDL, de forma que este complejo es absorbido de la circulación por las células de los vasos anómalos de la coroides. Tras esto y mediante la aplicación de un láser no térmico (longitud de onda de 683 nm), se produce la activación del fármaco (3). Se ha establecido que el láser se debe comenzar a los 15 minutos de la administración del verteporfin utilizando una fluencia de 50 J/cm<sup>2</sup> de energía, a una intensidad de 600 mW/cm<sup>2</sup> y una duración de la aplicación de 83 segundos (1). Otros estudios han sugerido para el tratamiento de la CCS el uso de la dosis estándar de 6 mg/m<sup>2</sup>, pero siendo administrada la mitad de fluencia, 25 J/cm<sup>2</sup> (300 mW/cm<sup>2</sup> durante 83 segundos) (6-8). Tras su aplicación, el paciente debe evitar la exposición a la luz solar durante 48 h, debido a su fotosensibilidad.

En nuestro centro hemos utilizado para el tratamiento de la DMAE neovascular el protocolo estándar de tratamiento (exceptuando a uno, en el que se aplicó la mitad de dosis de verteporfin), y para el resto de pacientes, la dosis media, salvo para otros dos ojos en los que se empleó la dosis completa, correspondientes a un paciente con vasculopatía polipoidea y otro con coriorretinopatía central serosa sin respuesta a una primera sesión de TFD con la mitad de dosis de verteporfin. El resto de parámetros empleados en la TFD han sido los estándar.

Basado en su aplicación en enfermedades con crecimiento rápido de tejidos, comenzó

su uso en oncología para el tratamiento de tumores (2), y posteriormente para el tratamiento de la NVC de la DMAE (1,9-11), de la secundaria a miopía magna (1,12), de la del Presunto Síndrome de Histoplasmosis Ocular (13), para la maculopatía en cúpula (14,15), telangiectasia macular idiopática (16-19), hemangioma coroideo (20,21), y, por último, para la coriorretinopatía central serosa (6-8,22-24). Cabe destacar que las dos únicas indicaciones que aparecen en la ficha técnica del fármaco en España son para las dos primeras, la DMAE neovascular y NVC de la miopía patológica, desde el año 2010 (1). En cuanto a la CCS, la FDA otorgó al verteporfin su uso como fármaco huérfano para su tratamiento en el 2012 (25).

Antes de la era de los fármacos intravítreos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), la TFD supuso un avance para el tratamiento para la DMAE neovascular, pues el único tratamiento médico disponible en aquel entonces era la fotocoagulación láser tradicional (26).

Fueron varios los trabajos que apoyaron el uso de la TFD para la **DMAE neovascular**. Para el estudio de las *lesiones subfoveales predominantemente clásicas*, se realizaron dos ensayos multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego (el Photodynamic Therapy Study [TAP]) (9,10), con resultados a uno y dos años. Se incluyeron un total de 609 pacientes (402 con Visudyne® y 207 con placebo). Los resultados indicaron que, a los 12 meses, Visudyne® fue estadísticamente superior al placebo en cuanto a la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento (porcentaje de pacientes con pérdida de menos de 15 letras de visión con respecto a su visión basal), resultado que se confirmó a los 24 meses y que podían mantenerse hasta 60 meses. Demostraron una diferencia del 15% entre los grupos de tratamiento a favor del verteporfin. Sin embargo, para el grupo con lesiones mínimamente clásicas, los resultados apenas variaron entre ambos grupos.

En estos dos estudios y para todos los tipos de lesión, el número medio de tratamientos por año fue de 3,5 en el primer año, 2,4 en el segundo, 1,3 en el tercer año; menores que en el grupo placebo.

En cambio, los estudios realizados en pacientes con DMAE con *lesiones oculatas sin*

*componente clásico* no han demostrado un beneficio de forma consistente:

Se llevaron a cabo dos ensayos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, durante 24 meses: Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) (11) y Visudyne in Occult Choroidal Neovascularization (VIO) (27).

En el ensayo VIO se incluyeron 364 pacientes (244 verteporfina, 120 placebo) con el mismo parámetro de eficacia primario que en el estudio TAP (pérdida de menos de 15 letras) y también pérdida de menos de 30 letras con respecto al valor basal, sin mostrar resultados estadísticamente significativos al mes 12 ni al mes 24.

En el ensayo VIP fueron reclutados 339 pacientes (225 verteporfina, 114 placebo) tanto con NVC subfoveal oculta sin componente clásico como con componente clásico. El parámetro de eficacia fue el mismo que en TAP y VIO. Al mes 12, el ensayo no mostró resultados estadísticamente significativos en cuanto al parámetro de eficacia primario, pero sí al mes 24 (diferencia estadísticamente significativa del 12,9% a favor de Visudyne® comparado con placebo). Un grupo de pacientes que presentaban lesiones oculatas sin componente clásico (n=258) mostraron una diferencia estadísticamente significativa del 13,7% a favor de Visudyne®. También observaron una mejoría del pronóstico en pacientes con baja AV ( $\leq 0,4$ ) o con lesiones pequeñas (<4 diámetros de disco), con diferencias del 15% a los 12 meses y del 26% a los 24 meses, a favor del verteporfin.

Recientemente están saliendo publicados diferentes trabajos que comparan el uso combinado de TFD y anti-VEGF *versus* anti-VEGF en monoterapia para la DMAE neovascular. Tong y su grupo (28) han llevado a cabo una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó ocho estudios randomizados y controlados en el que fueron estudiados 800 ojos (409 con anti-VEGF en monoterapia y 391 con terapia combinada), no encontrando diferencias significativas en el número medio de tratamientos entre ambos grupos. Por el contrario, sí encontraron una mayor ganancia de agudeza visual para el grupo de anti-VEGF en monoterapia, que resultó estadísticamente significativa.

Este mismo año Gallemore y colaboradores (29) han publicado los resultados de un

ensayo clínico randomizado de fase II en el que también compararon los resultados en 162 ojos, a 24 meses, entre el ranibizumab en monoterapia o terapia combinada (TC), distribuidos en 4 grupos: 1) 39 ojos en triple terapia con ranibizumab intravítreo (0,5 mg) + dexametasona intravítrea (0,5 mg) + TFD a un cuarto de fluencia (15 J/cm<sup>2</sup>; 180 mW/cm<sup>2</sup>; 83 segundos); 2) 39 ojos en triple terapia, pero utilizando la mitad de fluencia de TFD (25 J/cm<sup>2</sup>; 300 mW/cm<sup>2</sup>; 83 segundos); 3) 43 ojos en doble terapia de ranibizumab + TFD a mitad de fluencia; 4) 41 ojos en monoterapia con ranibizumab (MR). Encontraron que la TC (con cada uno de los 3 grupos, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos) requerían significativamente menos visitas de retratamiento en comparación a aquellos con MR, aunque más procedimientos terapéuticos por visita que la monoterapia (por tanto, más tratamientos acumulados): si el grupo en TC requería de retratamiento, se le aplicaba el tratamiento completo de su grupo (TFD + ranibizumab ± dexametasona, siempre y cuando hubiesen pasado >55 días desde el último tratamiento; de no ser así, indicaban solo ranibizumab). Indican que esta inicial ventaja de la TC se ha de tener en cuenta en aquellos pacientes cuya exposición a procedimientos múltiples les preocupe, o, por el contrario, puede ser favorable para aquellos con limitación en los desplazamientos al hospital. Añaden que la TC puede eliminar visitas de retratamiento, pero que aún así resultan en procedimientos equivalentes o más, pudiendo por tanto ser solo apropiado para pacientes que no puedan asistir a las visitas mensuales de manera rutinaria. En cuanto al resultado visual, parece ser similar entre todos los grupos, pero el amplio intervalo de confianza obtenido no permite determinar si la TC es superior, igual o inferior a la MR en este estudio, en contraposición con los resultados aportados por el trabajo de Tong *et al* (28).

Otra indicación para el uso de la TFD en la DMAE neovascular podría ser en casos refractarios a la terapia antiangiogénica, como ha sugerido recientemente Lee *et al* (30) en su trabajo. Ellos evaluaron los resultados a un año de TFD administrada en 28 ojos con NVC tipo I asociada con engrosamiento coroideo y que no habían respondido adecuadamente a al menos 4 inyecciones de antiangiogénicos.

El resultado encontrado fue de resolución del fluido recurrente en 17 de ellos (60,7%) y con una mejoría o estabilización de la AV en el 96,4%.

En nuestro centro hemos utilizado la TFD con verteporfin en 45 ojos con DMAE neovascular aplicada desde el año 2000 al 2007, antes de que se estandarizase en nuestro centro el uso de la terapia antiangiogénica para el tratamiento de esta patología. A partir de la aprobación en nuestro hospital del uso del pegaptanib en el año 2006, del bevacizumab en el 2005, del ranibizumab en el 2007 y del aflibercept en el 2014, la TFD fue siendo sustituida por los anti-VEGF tras haber demostrado mayor efectividad y ganancia visual. A día de hoy, nuestra modalidad de tratamiento de elección es con fármacos anti-VEGF en monoterapia, y más concretamente, con el ranibizumab y aflibercept. Solo ha habido un paciente con DMAE neovascular tratado mediante TFD en el año 2015 tras refractariedad al tratamiento intravítreo, en paciente con ojo único (9 inyecciones de anti-VEGF y 2 implantes de dexametasona previos a la TFD). Tras esto y la inyección de 5 dosis más de anti-VEGF y otro implante de dexametasona, se ha conseguido la inactividad neovascular, aunque con pérdida de una línea de visión con respecto a previa realización de la TFD.

Los resultados del uso de la TFD para el tratamiento de la **NVC asociada a la miopía patológica**, se analizaron en la parte correspondiente del estudio VIP (12), también multicéntrico, doble enmascarado, aleatorizado y controlado con placebo a 1 y 2 años. Se incluyeron un total de 120 pacientes (81 Visudyne<sup>®</sup>, 39 placebo). La posología y retratamientos fueron los mismos que para los ensayos en DMAE, y se trataba en su mayoría de lesiones predominantemente clásicas. Al mes 12, se observó un beneficio estadísticamente significativo de Visudyne<sup>®</sup> en cuanto al objetivo primario de eficacia (porcentaje de pacientes que perdieron menos de 3 líneas y menos de 1,5 líneas de agudeza visual) del 86% para frente al 67% para placebo, y del 72% frente al 44% para placebo, respectivamente. Estas cifras se vieron disminuidas para el mes 24, pero siendo igualmente superior el porcentaje para el Visudyne<sup>®</sup> que para el placebo y para ambos objetivos visuales, pudiendo mantenerse estos resultados visuales del mes 24 hasta los 60 meses.

En este estudio, el número medio de tratamientos por año fue de 3,5 en el primer año después del diagnóstico, de 1,8 en el segundo y 0,4 en el tercero.

Sin embargo, al igual que en la DMAE neovascular, los anti-VEGF constituyen a día de hoy el tratamiento de primera línea en la NVC miópica (31).

En nuestro centro hemos utilizado la TFD para el tratamiento de la NVC miópica en 8 ojos durante el periodo 2005-2010. Al igual que para los pacientes con DMAE neovascular, desde que se estableció el tratamiento estandarizado con antiangiogénicos en nuestro centro, todos los casos son tratados de esta manera únicamente.

La **vasculopatía polipoidea** es una maculopatía exudativa caracterizada por la ramificación de la red vascular coroidea con formación de pólipos, constituyendo su tratamiento hoy en día un reto. Se ha visto que la TFD puede ser efectiva mediante la oclusión directa de los pólipos (32,33). Actualmente se valora la utilidad de la terapia combinada de TFD con anti-VEGF en esta patología. Oishi (34) en su trabajo recientemente publicado mostró los resultados de un estudio multicéntrico randomizado a dos años en el que comparó la eficacia de la TFD en monoterapia y del ranibizumab. Sus resultados muestran que el ranibizumab es más efectivo en ganancia visual durante el periodo de seguimiento, habiendo mejoría del espesor macular central con ambos. Por su parte, el estudio EVEREST (35), un estudio controlado y randomizado, demostró que la TFD según el protocolo estándar, ya sea en monoterapia o asociada a ranibizumab, muestra mejores resultados que el ranibizumab en monoterapia.

En nuestro centro hemos tratado mediante TFD a 5 ojos con vasculopatía polipoidea en los que hemos utilizado el protocolo estándar en sólo uno de ellos, y para el resto la mitad de dosis. Todos los casos recibieron terapia combinada con anti-VEGF, tanto previo como posterior a ella. Durante un seguimiento medio de 2,7 años no hemos detectado grandes diferencias en la agudeza visual, aunque en la mayoría (60%) ha habido mejoría del espesor macular central de al menos 100 micras. La ausencia completa la actividad se ha detectado en un solo ojo (20%).

Hoy en día, consideramos que la aplicación más interesante de la TFD es en la **CCS**

**crónica**. La CCS se caracteriza por presentar un desprendimiento seroso de la retina neurosensorial a nivel macular. El término de cronicidad en la CCS varía según autores; algunos lo consideran si persiste el FSR más allá de 3 meses (22,36), mientras que otros toman el sexto mes como referencia (7).

El manejo inicial estándar más extendido para la CCS aguda es la observación, pero podría considerarse el tratamiento en los siguientes casos: agudeza visual reducida, casos en los que se precise de una recuperación rápida de la AV por motivos laborales u otros, casos en los que una CCS no tratada previamente resultase en un resultado visual pobre en el ojo contralateral o en aquellos pacientes con múltiples recurrencias (22). El estudio randomizado, doble enmascarado y controlado llevado por Chan y su grupo (24) de 58 ojos con CCS aguda (menos de 3 meses de evolución del FSR) en el que aplicaron TFD a mitad de dosis a 39 ojos versus 19 de placebo, mostró una resolución del fluido en el 94,9% de los pacientes al año en contraposición con el 57,9% a favor de la TFD. Todos los casos tratados con TFD mostraron mejoría o estabilización de la AV, en comparación con el 78,9% del grupo placebo. Estos datos alientan que la TFD a mitad de dosis podría ser preferible a la observación incluso en los casos agudos. Por su parte, la revisión sistemática y metaanálisis de Lu y colaboradores (23) describe que el tratamiento temprano de la CCS aguda mediante TFD asocia una mejor recuperación visual a largo plazo así como de resultados anatómicos.

La TFD ha resultado, por tanto, ser beneficiosa tanto para acelerar la resolución de la CCS aguda como para prevenir recurrencias, así como también ha mostrado resultados favorables en la enfermedad crónica (8,22).

Otros trabajos han comparado el uso de TFD a mitad de fluencia (25 J/cm<sup>2</sup>) con anti-VEGF intravítreo. Bae y su grupo (7) analizaron los resultados a un año en un estudio randomizado que incluyó 34 ojos con CCS crónica (definido como CCS recurrente o con fluido subretiniano persistente >6 meses), de los cuales 18 recibieron una única sesión de TFD y 16 ojos recibieron 3 dosis consecutivas mensuales de ranibizumab intravítreo (0,5 mg). Encontraron que, al año, el 88,9% de los pacientes tratados con TFD de baja fluencia mantuvieron la resolución

completa del FSR (sin tratamiento adicional), en contraposición con el 12,5% del grupo de ranibizumab. Los resultados sugieren que el tratamiento mediante TFD con mitad de fluencia en monoterapia podría ser superior al tratamiento con únicamente ranibizumab intravítreo en la CCS crónica.

Como se puede comprobar en los diferentes trabajos, hay autores que varían la dosis de verteporfin empleada y otros que varían la fluencia para el tratamiento de la CCS. El grupo de Erikitola y colaboradores (6), realizó recientemente una revisión sistemática a partir de siete bases de datos que incluyó 117 citaciones y 31 trabajos que describieron el uso de la TFD en 787 ojos. De los estudios que utilizaron TFD con mitad de dosis de verteporfin, obtuvieron una resolución completa del FSR sin recurrencias en tres de siete estudios (42,9%) al final del periodo de seguimiento de cada estudio. En cambio, de aquellos que modificaron la fluencia siendo la dosis de verteporfin la estándar (6 mg/m<sup>2</sup> sc), en todos ellos hubo recurrencia del FSR dentro del año de seguimiento. Concluyen los autores que el protocolo que modifica la dosis a la mitad constituye el más seguro y más efectivo en el tratamiento de la CCS crónica basado en un grupo heterogéneo de casos.

Nuestras principales indicaciones para el uso de TFD en la CCS han sido casos crónicos (persistencia de fluido de más de 6 meses) o recurrentes. Todos los pacientes recibieron el protocolo con mitad de dosis de verteporfin, salvo un ojo en cuya segunda sesión por no respuesta se aplicó la dosis completa. En nuestro trabajo, la mayor parte de los pacientes (61,7%) presentaron resolución completa del FSR en todo el cubo macular, mientras que en un 14,7% adicional presentó resolución subfoveal pero con persistencia de fluido en algún área del cubo; por ello es importante analizar el cubo macular en su totalidad. El tiempo medio de resolución encontrado tras la aplicación de la TFD ha sido de 5 meses, si bien, debido al carácter retrospectivo del estudio, no se puede establecer el momento exacto de su resolución; ha habido pérdidas de citas programadas en algunos pacientes, y en otros no existe homogeneidad en los meses de visitas de seguimiento. Se detectó recidiva del FSR en el 18% de los casos a los 6 meses de media tras la aplicación de la TFD, por lo que sería recomendable realizar seguimiento

de los pacientes con respuesta total a la TFD durante al menos el primer año para su posible detección. Hemos encontrado presencia de DEP en la mitad de la muestra, pero sin hallar asociación estadística con la respuesta a la TFD.

También se ha considerado el uso de la TFD en los casos de **maculopatía miópica en cúpula** con FSR, pero son pocos los trabajos publicados. Arapi y su grupo (14) analizaron los resultados a 15 meses de media en un estudio retrospectivo e intervencionista en que el trataron 20 ojos con maculopatía en cúpula con una TFD inicial a mitad de dosis (3 mg/m<sup>2</sup>) y 50 J/cm<sup>2</sup> de fluencia. Estos ojos necesitaron de una media de 3 retratamientos, a mitad de dosis algunos y a dosis completa otros, indicado según parámetros cuantitativos. Muestran un 60% de éxito de los ojos tratados (resolución del FSR) a los 3 meses de la aplicación de la TFD, con una diferencia de AV final con respecto a la basal significativamente mayor en estos pacientes. Chinsky (15) en su artículo también describió una buena respuesta con resolución completa del FSR en dos pacientes tratados con una única sesión a mitad de fluencia, previa refractariedad al tratamiento con bevacizumab. Uno de esos pacientes presentó una recidiva del FSR 2 años después, el cual respondió parcialmente a una nueva sesión de TFD y por completo tras aplicación de láser focal.

En nuestra serie solo tenemos tres casos (3%) de maculopatía en cúpula para la que hemos empleado una única sesión de TFD a mitad de dosis. Durante un seguimiento medio de 15 meses, hemos encontrado persistencia del FSR en todos los casos, pero con mejoría de al menos 100 micras del espesor foveal central en dos de ellos (66,6%) y con estabilidad en el caso restante. Por el contrario, no hemos encontrado beneficio visual. En cualquier caso, serían necesarios más estudios que aporten un mayor tamaño muestral y con mayor tiempo de seguimiento, para comprobar si en los casos respondedores aportados en la literatura, esta respuesta es mantenida.

Por último, la TFD también ha sido descrita para el tratamiento de la **telangiectasia macular idiopática** (TMI). Kotoula *et al* (16) mostraron un caso de una mujer con TMI tipo 1A con edema macular y que mostró mejoría de la AV de 4 líneas de visión a los 3 meses de la TFD, manteniendo la estabilidad

visual 32 meses tras el tratamiento. A su vez, hubo mejoría del patrón angiográfico y regresión de los exudados. Otros autores también ha encontrado efectividad en su uso para las lesiones del tipo IB (17). Resultados dispares han mostrado otros autores en lesiones tipo IIA con la TFD (17-19). Nosotros solo disponemos de un caso de TMI tipo 1A al que hemos aplicado TFD a mitad de dosis y que mostró estabilidad en la AV durante 3,4 años, pero sin resolución del EM. En cualquier caso, no hemos encontrado grandes series de casos ni estudios randomizados que avalen su eficacia.

En resumen, hemos observado un cambio en la indicación de la TFD desde que empezamos a usarla en nuestro centro con el paso de los años. Antes de que se aprobara en nuestro hospital el uso de antiangiogénicos intravítreos durante los años 2005-2006, el principal grueso de pacientes tratados mediante TFD padecían de DMAE neovascular (92%, desde el 2000 al 2009). En los últimos 5 años, el grueso de pacientes en los que hemos usado esta terapia lo ha constituido el grupo con CCS crónica o recurrente (78%), seguido de la vasculopatía polipoidea (15,5%).

Como principal limitación de nuestro trabajo destaca su carácter retrospectivo y el pequeño tamaño muestral para cada patología para poder sacar conclusiones de alto peso estadístico sobre los resultados finales.

## CONCLUSIONES

Mediante esta revisión hemos expuesto las características de 97 pacientes a los que se les ha aplicado TFD durante un periodo de 16 años en nuestro centro. Hemos podido observar cómo ha habido un cambio radical en la indicación de este tratamiento antes y después de la «era anti-VEGF». Hoy en día, principalmente utilizamos esta terapia para el tratamiento de la CCS crónica o con FSR recurrente, observando una resolución completa del FSR de todo el cubo macular en el 61,7% de los pacientes, y del área subfoveal en el 76,5%. Hemos detectado recidiva del FSR hasta en el 18% de los casos, por lo que conviene vigilar estrechamente a estos pacientes.

En cuanto al uso de TFD en la CCS, no existen guías ni protocolos aprobados sobre

los parámetros a utilizar. Según los hallazgos de los distintos estudios, parece que la modalidad de tratamiento más efectiva y segura es aquella que utiliza la mitad de dosis de verteporfin, que ha sido el protocolo empleado en nuestro centro, salvo para un paciente en el que aplicamos la dosis completa en su segunda sesión de tratamiento.

Podría considerarse su uso para el tratamiento de la vasculopatía polipoidea, maculopatía miópica en cúpula y telangiectasias maculares idiopáticas, aunque la respuesta que hemos observado para nuestro pequeño tamaño muestral (5, 3 y 1 ojos, respectivamente) ha sido discreta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Visudyne. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161219136707/anx\\_136707\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161219136707/anx_136707_es.pdf).
2. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol.* 1992 Jan; 55(1): 145-57.
3. Cervera E, Díaz M. Actualización y pauta de tratamiento con verteporfin (Visudyne®) en la terapia fotodinámica. *Annals d'Oftalmología* 2003; 11(1): 9-17.
4. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2010 Sep; 117(9): 1792-9.
5. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Furuta M, Sekiryu T. One-year choroidal thickness results after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2011 Oct; 31(9): 1921-7.
6. Erikitola OC, Crosby-Nwaobi R, Lotery AJ, Sivaprasad S. Photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Eye.* 2014; 28(8): 944-957.
7. Bae SH, Heo JW, Kim C, Kim TW, Shin JY, Lee JY. Low-fluence photodynamic therapy versus ranibizumab for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized trial. *Ophthalmology.* 2014 Feb; 121(2): 558-65.
8. Ohkuma Y, Hayashi T, Sakai T, Watanabe A, Tsuneoka H. One-year results of reduced fluence photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: the outer nuclear layer thickness is associated with visual prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2013) 251: 1909-1917.
9. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related

- Macular Degeneration With Verteporfin. One-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials—TAP Report 1. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117(10): 1329-1345.
10. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials. TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198-207.
  11. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment—TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol.* 2003 Sep; 121(9): 1253-68.
  12. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. 2-year results of a randomized clinical trial—VIP report no. 3. *Ophthalmology.* 2003 Apr; 110(4): 667-73.
  13. Verteporfin in Ocular Histoplasmosis (VOH) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin in the ocular histoplasmosis syndrome: one-year results of an uncontrolled, prospective case series. *Ophthalmology.* 2002 Aug; 109(8): 1499-505.
  14. Arapi I, Neri P, Mariotti C, Gesuita R, Pirani V, Freddo F et al. Considering photodynamic therapy as a therapeutic modality in selected cases of dome-shaped macula complicated by foveal serous retinal detachment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015 Feb; 46(2): 217-23.
  15. Chinskey ND, Johnson MW. Treatment of subretinal fluid associated with dome-shaped macula. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2013 Nov 1; 44(6): 593-5.
  16. Kotoula MG, Chatzoulis DZ, Karabatsas CH, Tsiloulis A, Tsironi EE. Resolution of macular edema in idiopathic juxtafoveal telangiectasis using PDT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2009 Jan-Feb; 40(1): 65-7.
  17. Lee SW, Kim SM, Kim YT, Kang SW. Clinical features of idiopathic juxtafoveal telangiectasis in Koreans. *Korean J Ophthalmol* 2011 Aug; 25(4): 225-30.
  18. Nowilay SR, Al-Shamsi HN, Al-Khars W. Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis: a current review. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2010 Jul-Sep; 17(3): 224-241.
  19. Hussain N, Das T, Khanna R, Ram LS, Sumasri K. One-year results of verteporfin therapy for subretinal neovascularization associated with type 2<sup>a</sup> parafoveal telangiectasia. *Clin Ophthalmol.* 2007 Dec; 1(4): 483-488.
  20. Boixadera A, García-Arumí J, Martínez-Castillo V, Encinas JL, Elizalde J, Blanco-Mateos G et al. Prospective clinical trial evaluating the efficacy of photodynamic therapy for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma. *Ophthalmology.* 2009 Jan; 116(1): 100-105.
  21. Blasi MA, Tiberti AC, Scupola A, Balestrazzi A, Colangelo E, Valente P et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma: five-year outcomes. *Ophthalmology.* 2010 Aug; 117(8): 1630-7.
  22. Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2013 Mar-Apr; 58(2): 103-26.
  23. Lu HQ, Wang EQ, Zhang T, Chen YX. Photodynamic therapy and anti-vascular endothelial growth factor for acute central serous chorioretinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eye* (2016) 30, 15-22.
  24. Chan WM, Lai TY, Lai RY, LIU DT, Lam DS. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology.* 2008 Oct; 115(10): 1756-65.
  25. Newman DK. Photodynamic therapy: current role in the treatment of chorioretinal conditions. *Eye* (2016) 30, 202-210.
  26. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol.* 1991 Sep; 109(9): 1242-57.
  27. Visudyne In Occult CNV (VIO) study group. Verteporfin PDT for subfoveal occult CNV in AMD: two-year results of a randomized trial. *Curr Med Res Opin.* 2009 Aug; 25(8): 1853-60.
  28. Tong Y, Zhao KK, Feng D, Biswal M, Zhao PQ, Wang ZY et al. Comparison of the efficacy of anti-VEGF monotherapy versus PDT and intravitreal anti-VEGF combination treatment in AMD: a Meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol.* 2016 Jul 18; 9(7): 1028-37.
  29. Gallemore RP, Wallsh J, Hudson HL, et al. Combination verteporfin photodynamic therapy ranibizumab-dexamethasone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: results of a phase II randomized trial. *Clin Ophthalmol.* 2017 Jan 24; 11: 223-231.
  30. Lee JH, Lee WK. One-year results of adjunctive photodynamic therapy for type 1 neovascularization associated with thickened choroid. *Retina.* 2016 May; 36(5): 889-95.
  31. Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, Holz FG, Lai TY, Yu HG et al. Myopic choroidal neo-

- vascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol.* 2015 Mar; 99(3): 289-96.
32. Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, Aikawa H, Tamura H, Tsujikawa A et al. Indocyanine green angiography: guided photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2007 Jul; 144(1): 7-14.
  33. Eandi CM, Ober MD, Freund KB, Slakter JS, Yannuzzi LA. Selective photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration with polypoidal choroidal neovascularization. *Retina.* 2007 Sep; 27(7): 825-31.
  34. Oishi A. The Evidence for the Treatment of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2015 Nov; 119(11): 781-6.
  35. Koh A, Lee WK, Chen LJ, Chen SJ, Hashad Y, Kim H et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina.* 2012 Sep; 32(8): 1453-64.
  36. Lai FH, Ng DS, Bakthavatsalam M, Chan VC, Young AL, Luk FO, Tsang CW, Brelén ME. A Multicenter Study on the Long-term Outcomes of Half-dose Photodynamic Therapy in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2016 Oct; 170: 91-99.

# Tratamiento con ocriplasmina en el síndrome de tracción vítreo-macular en nuestra práctica clínica

## *Treatment with ocriplasmin in the vitreous-macular traction syndrome in our clinical practice*

DÍAZ RODRÍGUEZ R, ABREU GONZÁLEZ R, GIL HERNÁNDEZ MA, ABREU REYES P

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir nuestra experiencia con el tratamiento con ocriplasmina para pacientes con síndrome de tracción vítreomacular (TVM) sintomático en la práctica clínica habitual.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes de nuestra área tratados con ocriplasmina bajo la indicación de síndrome de TVM. Se estudiaron, entre otras variables, las complicaciones del tratamiento y la respuesta al mismo.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 6 ojos, todos con TVM focal. La mayoría fueron hombres, fàquicos y sin patología ocular concomitante. Dos presentaron agujero macular (AM). La tracción se resolvió en 3 (50%) de los pacientes, y el AM se cerró en uno de ellos (50%). Sólo 1 (16,67%) tuvo una complicación grave.

**Conclusión:** La ocriplasmina intravítrea parece una alternativa eficaz y segura como tratamiento de la TVM, ya que consigue la liberación de la tracción en un alto porcentaje de casos con un perfil de seguridad aceptable.

**Palabras clave:** Tracción vítreomacular, ocriplasmina, agujero macular.

### SUMMARY

**Objective:** To describe our experience with ocriplasmin therapy for patients with symptomatic vitreomacular traction syndrome (DVT) in routine clinical practice.

**Material and Methods:** Descriptive and retrospective study of patients in our area treated with ocriplasmin under the indication of MVD. Among other variables, the complications of the treatment and the response to it were studied.

**Results:** A total of 6 eyes were included, all with focal DVT. The majority were men, phakic and without concomitant ocular pathology. Two presented macular hole (AM). The traction was resolved in 3 (50%) of the patients, and the AM was closed in one of them (50%). Only 1 (16.67%) had a serious complication.

**Conclusion:** Intravitreal ocriplasmin seems to be an effective and safe alternative treatment for MVT as it achieves the release of traction in a high percentage of cases with an acceptable safety profile.

**Keyword:** Vitreomacular traction, ocriplasmin, macular hole.

---

Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España.

Correspondencia:  
Raquel Díaz Rodríguez  
Dirección: Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Carretera del Rosario, 145, 38010 Santa Cruz de Tenerife  
rdrguez@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La tracción vítreomacular (TVM), síndrome causado por la persistencia de la adhesión del vítreo a la mácula tras un desprendimiento de vítreo posterior, puede evolucionar negativamente dando lugar a complicaciones como el agujero macular (AM), con la consiguiente pérdida de visión (1-4). La vitrectomía vía pars plana (VPP), única opción de tratamiento disponible hasta hace poco tiempo, conseguía relajar esta tracción y mejorar la agudeza visual (5,6).

En abril de 2013 se aprobó en España el uso de la ocriplasma (Jetrea<sup>®</sup>, Trombogenic USA, Alcon/Novartis EU), permitiéndonos tratar no quirúrgicamente el síndrome de TVM. Se trata de un fragmento de plasma humana recombinante preparado para una única inyección intravítrea, que disuelve la matriz proteica responsable de la TVM mediante vitreólisis, esto es, la lisis de los componentes proteicos del cuerpo vítreo y de la interfaz vitreoretiniana (laminina, fibronectina y colágeno) (7), separando el vítreo de la retina (8-10) y permitiendo la resolución de la tracción y el cierre del AM sin grandes complicaciones (11,12).

El objetivo de nuestro estudio es describir nuestra experiencia con el tratamiento con ocriplasma para los pacientes con síndrome de tracción vítreomacular (STVM) sintomático en nuestra práctica clínica habitual.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de todos los pacientes con STVM diagnosticados y tratados en nuestro centro mediante la inyección intravítrea de ocriplasma. Se incluyeron bajo la indicación de síndrome de TVM clínica o estructuralmente sintomático, con o sin AM, siempre y cuando éste fuera inferior o igual a 400 micras. El período de inclusión finalizó en Diciembre de 2016. El diagnóstico tomográfico se realizó mediante el sistema Cirrus-HD (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

A cada paciente se le administró una única inyección intravítrea de ocriplasma según las indicaciones de ficha técnica (0,125 mg en 0,1 ml de solución diluida) y se siguieron hasta la resolución de la tracción o la estabi-

lidad de la misma en el caso de no respuesta. Se evaluaron, entre otras variables, las características clínicas y tomográficas basales, complicaciones y la respuesta al tratamiento.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica tanto de atención especializada como de la específica del Servicio de oftalmología.

## RESULTADOS

Se incluyó un total de 6 ojos (50% ojo derecho, 50% ojo izquierdo) de 6 pacientes a los que se trató la TVM mediante una única inyección intravítrea de ocriplasma. En todos los casos se trató de una TVM focal (100%).

De los 6 pacientes, 2 fueron mujeres (33,33%) y 4 hombres (66,67%), con una edad media de  $78,50 \pm 4,95$  años (rango 75-82) y  $70,75 \pm 4,65$  años (rango 65-75), respectivamente. La mayoría de los pacientes eran fágicos (83,33%) y sólo 1 de ellos presentaba patología ocular concomitante (16,67%), en concreto una retinopatía diabética no proliferativa moderada. Dos de los pacientes presentaban AM (33,33%), ambos de menos de 400 micras. La media de seguimiento fue de  $9,17 \pm 5,38$  meses (rango 5-17). Las características epidemiológicas y tomográficas basales de los pacientes incluidos en el estudio se incluyen en la tabla 1.

**Tabla 1: Características epidemiológicas y tomográficas basales de los pacientes incluidos en el estudio**

<b>Sexo (total, %)</b>	
Mujer	2 (33,33)
Hombre	4 (66,67)
<b>Edad (media años <math>\pm</math>SD)</b>	
Mujeres	$78,50 \pm 4,95$
Hombres	$70,75 \pm 4,65$
<b>Ojo (total, %)</b>	
Derecho	3 (50%)
Izquierdo	3 (50%)
<b>TVM (total, %)</b>	
Focal	6 (100%)
Amplia	0 (0%)
<b>Membrana epirretiniana (total, %)</b>	0 (0%)
<b>Edema macular quístico (total, %)</b>	4 (66,67%)
<b>Agujero macular (total, %)</b>	2 (33,33%)
<b>Desprendimiento foveal (total, %)</b>	0 (%)
<b>Retinosquiasis (total, %)</b>	0 (%)
<b>Fluido subretiniano (total, %)</b>	1 (16,67%)
<b>Engrosamiento macular (total, %)</b>	4 (66,67%)

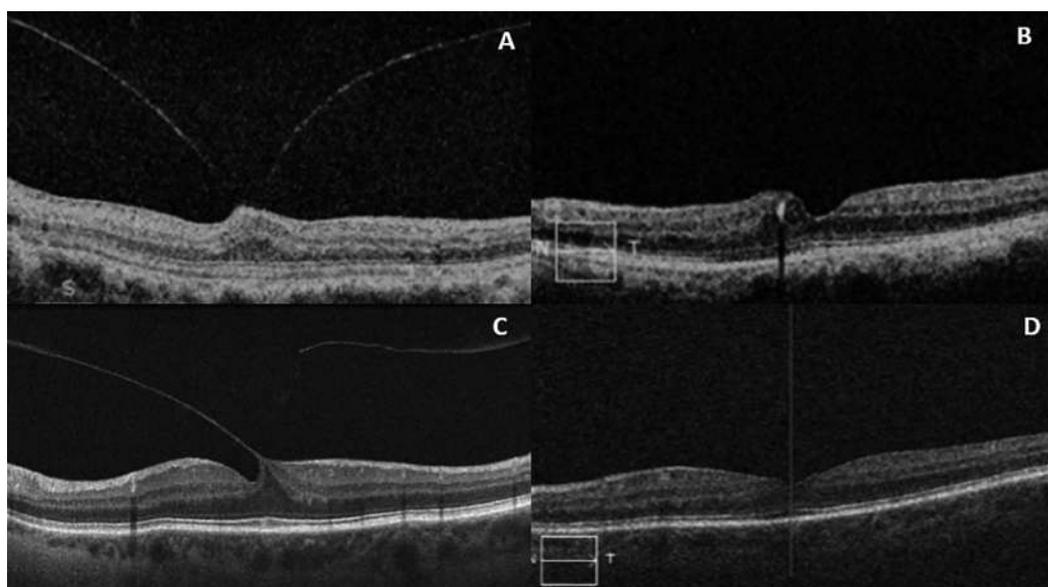


Fig. 1: OCT macular que muestra la TVM antes del tratamiento y su liberación en los pacientes en los que se resolvió la tracción. A) y B): paciente n.º 1. C y D): paciente n.º 6.

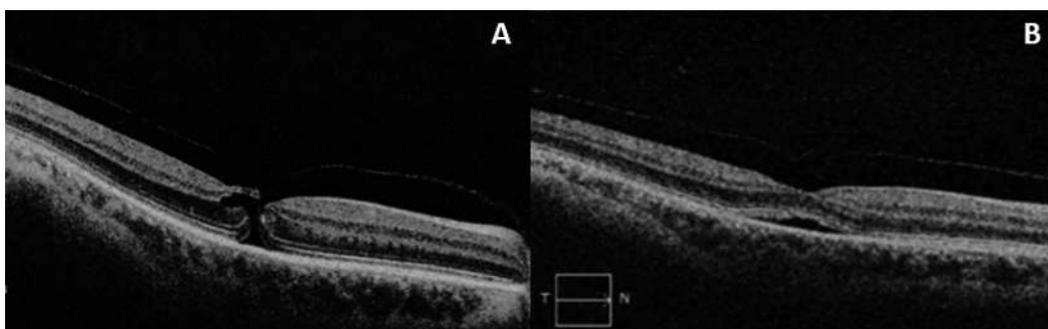


Fig. 2: OCT macular que muestra el AM antes del tratamiento (A) y su cierre tras el mismo, con aparición de fluido subfoveal 2º (B). Paciente n.º 3.

En cuanto a la liberación de la tracción, se consiguió en 3 de los pacientes (50%), con un tiempo hasta la resolución de 5 meses en el primero de los casos, y de 7 y 10 días en el resto. De los 2 pacientes que presentaban AM, se consiguió el cierre de uno de ellos (50%) a los 10 días de la administración, apareciendo fluido subfoveal. En el segundo caso no fue valorable por DR 2º al tratamiento (figs. 1 y 2). La mitad de los pacientes (50%) presentaron mejoría de

la AV y disminución del grosor macular central (GMC), coincidiendo en dos de los casos con la liberación de la tracción. En el tercer caso no disminuyó el GMC. La AV y el GMC pre y post-tratamiento y su relación con la liberación de la tracción se muestran en la tabla 2.

Respecto a las complicaciones, uno de los pacientes (16,67%) presentó un desprendimiento de retina (DR) con afectación del área macular y, en 3 de los casos (50%) se objetivó

Tabla 2: Agudeza visual y grosor macular central pre y post-tratamiento

	AV pre-tratamiento	AV post-tratamiento	GMC pre-tratamiento (µ)	GMC post-tratamiento (µ)	Liberación de la tracción
Paciente n.º 1	0,3	0,6	309	256	SÍ
Paciente n.º 2	0,8	0,8	295	368	–
Paciente n.º 3	0,1	0,5	277	302	SÍ
Paciente n.º 4	0,3	0,0	253	NV*	NV*
Paciente n.º 5	0,3	0,3	306	260	–
Paciente n.º 6	0,6	0,7	309	287	SÍ

NV\*: no valorable por DR 2º.

**Tabla 3: Complicaciones del tratamiento intravítreo con ocriplasma en los pacientes incluidos en el estudio.**

	Paciente n.º1	Paciente n.º2	Paciente n.º3	Paciente n.º4	Paciente n.º5	Paciente n.º6	Porcentaje total (%)
Aumento PIO	–	–	–	–	–	–	0
Desgarro retina	–	–	–	–	–	–	0
Desprendimiento de retina	–	–	–	SÍ	–	–	16,67
Hiposfagma	–	–	–	–	–	–	0
Discromatopsia	–	–	–	–	–	–	0
Subluxación LIO/facodonesis	–	–	–	–	–	–	0
Catarata 2.ª	–	–	NA*	–	–	–	0

NA\*: no aplicable por pseudofaquia.

un empeoramiento inicial de la tracción tras su administración, que se resolvió espontáneamente sin otras complicaciones. Sólo en 1 de estos 3 casos se resolvió posteriormente la tracción. En ninguno de los pacientes se realizó VPP tras la inyección, ya que el paciente con DR rechazó la cirugía. Las complicaciones del tratamiento se incluyen la tabla 3.

## DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio, derivados del análisis de una muestra de pacientes con TVM focal procedente de la práctica clínica habitual, siguen la línea mostrada en los diferentes estudios publicados hasta el momento.

Los estudios en fase 3 TG-MV-006 (13) y TG-MV-007 (13), ambos controlados, aleatorizados, multicéntricos y doble enmascarados, cuyos datos fueron recolectados independientemente por los grupos de estudio MIVI-TRUST, compararon la administración de la inyección intravítrea de ocriplasma versus placebo en pacientes con TVM. Incluyeron un total de 652 pacientes, 464 en la rama de ocriplasma y 188 en la de placebo y, encontraron que, en 28 días, el 26,5% de los pacientes en la rama de tratamiento había resuelto la TVM frente al 10,1% del grupo placebo ( $p=0,003$  para el TG-MV-006,  $p<0,001$  para el TG-MV-007). A los 6 meses, los resultados se mantuvieron sin cambios (13). En otros estudios el porcentaje de resolución superó el aportado por el grupo MIVI-TRUST, como en el publicado por Signh y colaboradores (14) en 2014, en el que se evaluaron los resultados anatómicos y visuales de la ocriplasma como tratamiento de la TVM en 17 pacientes, y hasta el 47,1% alcanzó la liberación de la tracción.

Respecto a objetivos secundarios como el cierre del AM y la mejoría de la AV, en los estudios 006 y 007, más del 40% de los pacientes en la rama de ocriplasma alcanzó el cierre del AM en los primeros 28 días, frente al 10,6% del grupo placebo ( $p<0,001$ ). Sin embargo, la mejoría de la AV fue modesta, con mejoría de 3 líneas en el 12,3% en la rama de ocriplasma frente al 6,4% en la de placebo ( $p=0,02$ ) (13).

Un posterior análisis de subgrupos liderado por Haller JA reveló que, la liberación de la tracción se lograba con mayor frecuencia en los pacientes menores de 65 años, sin MER y con TVM inferior a 1.500 micras. Además, los pacientes con mayor probabilidad de lograr una mejor AV también se encontraban entre los menores de 65 años por lo que la edad parece estar implicada en la respuesta al tratamiento. El cierre del AM era más frecuente en los ojos con AM inferior a 250 micras (15).

En lo referente a la seguridad, la mayoría de los eventos adversos descritos son transitorios y leves. En los estudios 006 y 007, la proporción de efectos secundarios fue mayor en el grupo de tratamiento respecto al placebo (68,4% vs 53,4%,  $p<0,001$ ), siendo el más frecuente el cuerpo flotante, informado por el 16,8% de los pacientes del grupo de tratamiento. Respecto a los graves, se diagnosticaron desgarros o desprendimientos de retina en el 1,9% de los pacientes que recibieron ocriplasma vs 4,3% del grupo placebo ( $p=0,11$ ), pero sólo dos de los casos ocurrieron antes de la vitrectomía (13). Otro de los eventos adversos descritos es la ampliación del AM descrita por Hahn y colaboradores<sup>16</sup> o la pérdida de la zona elipsoide evidenciada por OCT en diferentes estudios, que se asocia en la mayoría de las ocasiones a aumento transitorio del fluido subretiniano y disminu-

ción de la visión (14,17,18), habiéndose descrito casos de larga duración (19,20).

Sin embargo, el estudio del grupo MIVI-TRUST (13) tiene una aplicabilidad limitada, ya que se excluyeron pacientes con antecedentes de miopía severa, afaquia, retinopatía diabética proliferativa o degeneración macular neovascular asociada a la edad.

En nuestro estudio la AV mejoró en todos los casos en los que se resolvió la tracción y se mantuvo en los pacientes sin repuesta al tratamiento. El GMC disminuyó en los mismos casos, menos en el que se objetivó fluido subfoveal 2° al cierre del AM. En este caso, los pacientes con liberación de la tracción eran mayores de 65 años. Los efectos secundarios fueron escasos, siendo también en su mayoría transitorios, pero encontramos uno grave, un DR que podría ser traccional por empeoramiento de la tracción o, regmatógeno como complicación directa de la inyección intravítrea. A favor de nuestro estudio, no se excluyeron pacientes con otro tipo de patología ocular concomitante, pero sólo uno de ellos la presentaba. Debido al escaso número de pacientes incluidos, consideramos que debe ampliarse la muestra de estudio para sacar conclusiones más contundentes.

Por todo esto, parece lógico concluir que la vitreólisis enzimática con ocriplasmina como tratamiento de la TVM es una alternativa eficaz y segura, ya que consigue una liberación precoz de la tracción sin complicaciones graves en la mayoría de los casos, preservando o incluso mejorando la función visual, siempre y cuando se lleve a cabo una selección adecuada de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hikichi T, Yoshida A, Trempe CL. Course of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1995; 119: 55-61.
- Carpineto P, di Antonio L, Aharrh-Gnama A et al. Diagnosing and treating vitreomacular adhesion. *Eur Ophthalmol Rev*. 2011; 5: 69-73.
- Bottós J, Elizalde J, Arevalo JF et al. Vitreomacular traction syndrome. *J Ophthalmic VisRes*. 2012; 7: 148-61.
- Johnson MW. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005; 103: 537-67.
- McDonald HR, Johnson RN, Schatz H. Surgical results in the vitreomacular traction syndrome. *Ophthalmology* 1994; 101: 1397-1403.
- Melberg NS, Williams DF, Balles MW, et al. Vitrectomy for vitreomacular traction syndrome with macular detachment. *Retina* 1995; 15: 192-197.
- Ocriplasmina (Jetrea®). Ficha técnica [consultado 12 Febrero 2017]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150717132277/anx\\_132277\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150717132277/anx_132277_es.pdf).
- De Smet MD, Valmaggia C, Zarranz-Ventura J, et al. Microplasmin: ex vivo characterization of its activity in porcine vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 814-819.
- Gandofer A, Rohleder M, Sethi C, et al. Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 641-647.
- Smet MD, Gandorfer A, Stalmans P, et al. Microplasmin intravitreal administration in patients with vitreomacular traction scheduled for vitrectomy: the MIVI I trial. *Ophthalmology* 2009; 116: 1349-1355.
- Benz MS, Packo KH, Gonzalez V, et al. A placebo-controlled trial of microplasmin intravitreal injection to facilitate posterior vitreous detachment before vitrectomy. *Ophthalmology* 2010; 117: 791-797.
- Stalmans P, Delaey C, de Smet MD, et al. Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled phase II trial (the MIVI-II Trial). *Retina* 2010; 30: 1122-1127.
- Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012; 367(7): 606-15.
- Singh RP, Li A, Bedi R et al. Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(3): 356-60.
- Haller JA, Stalmans P, Benz MS, et al. Efficacy of intravitreal ocriplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: Subgroup analyses from two randomized trials. *Ophthalmology*. 2015; 122(1): 117-22.
- Hahn P, Chung MM, Flynn HW, et al. Safety profile of ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion: A comprehensive analysis of premarketing and postmarketing experiences. *Retina (Philadelphia, PA)*. 2015; 35(6): 1128-34.
- Itoh Y, Kaiser PK, Singh RP, et al. Assessment of retinal alterations after intravitreal ocriplasmin with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014; 121(12): 2506-2507.e2.
- Tibbetts MD, Reichel E, Witkin AJ. Vision loss after intravitreal ocriplasmin: correlation of spectral-domain optical coherence tomography and electroretinography. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(4): 487-90.
- Freund KB, Shah SA, Shah VP. Correlation of transient vision loss with outer retinal disruption following intravitreal ocriplasmin. *Eye (Lond)*. 2013; 27(6): 773-4.
- Margo JA, Schocket LS, Klima K, et al. Persistent retinal changes after intravitreal ocriplasmin. *Retina Cases Brief Rep*. 2016; 10(1): 48-51.

# Tracción vitreomacular. Del optimismo del uso de la ocriplasmina y la inyección de gas intraocular a la realidad en la clínica diaria

*Vitreomacular traction. From the optimism of the use of ocriplasmin and intraocular gas injection to reality in the daily clinic*

BLASCO ALBERTO A<sup>1</sup>, PÉREZ NEGRÍN E<sup>2</sup>, ÁNGEL PEREIRA D<sup>1</sup>,  
RODRÍGUEZ TALAVERA I<sup>1</sup>, CORDOVÉS DORTA L<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de tracción vitreomacular (STVM) puede causar una clínica variada (desde ser asintomático, provocar metamorfopsias, disminución de agudeza visual hasta producir un agujero macular). Su tratamiento clásicamente ha sido la vitrectomía, luego la ocriplasmina pareció ser el fármaco mágico para resolver muchos casos e incluso una inyección intravítrea de gas puede ser suficiente para resolverla, pero hay que poner cada técnica en su justo lugar.

**Casos clínicos:** presentamos tres casos de STVM tratados con inyección de gas intraocular (2 con C3F8 y uno con SF6), algunos tratados previamente sin resolverse con ocriplasmina, de los cuales sólo uno tuvo una resolución precoz y otro una resolución mucho más tardía, en la que puede haber tenido un papel dicha inyección de gas intraocular.

**Conclusiones:** Nuestra experiencia clínica, aunque muy limitada, muestra que los casos deben seleccionarse de forma muy cuidadosa, pudiendo algunos de ellos resolverse con una simple inyección de gas intraocular.

**Palabras clave:** síndrome de tracción vitreomacular, vitreólisis neumática, perfluoropropano (C3F8) y hexafluoruro de azufre (SF6).

## SUMMARY

**Introduction:** vitreomacular traction (VTMS) syndrome can cause a diverse clinical picture (from asymptomatic, metamorphopsia, visual acuity decrease to producing a macular hole). Traditionally it has been treated with vitrectomy, then ocriplasmin appeared to be the magical drug to solve many cases and even an intravitreal injection of gas can be enough to solve it, but each technique must be put in its right place.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina, Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

<sup>2</sup> Diplomada en enfermería, Hospital Universitario de Nuestra Señora de La Candelaria.

Correspondencia:

Andrés Blasco Alberto.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias

Carretera La Cuesta-Taco s/n - 38320 La Laguna. Tenerife. España.

ablascalberto@hotmail.com

**Case reports:** We present three cases of VMTS treated with an intraocular gas injection (2 C3F8, one SF6), two of them previously treated with ocriplasmin without resolution, of which only one had a prompt resolution and another a much later resolution, in which the intraocular gas injection might have played a role.

**Conclusions:** Our clinical experience, although very limited, shows that cases must be very carefully selected, and some of them can be solved with a simple intraocular gas injection.

**Keywords:** Vitreomacular traction syndrome, pneumatic vitreolysis, perfluoropropane (C3F8), sulfur hexafluoride (SF6).

## INTRODUCCIÓN

En determinadas circunstancias, cuando se produce un desprendimiento vítreo posterior (DVP) incompleto, la cortical vítrea permanece unida a la retina en la región macular. Cuando esto sucede, podemos encontrarnos con dos escenarios diferentes: el síndrome de adhesión vitreomacular (SAVM) y el síndrome de tracción vitreomacular (STVM). Ambos se clasifican en focales o difusos si la adhesión es menor o mayor de 1.500  $\mu\text{m}$  respectivamente y en concurrentes o aislados si se asocian o no a patología retiniana.

El SAVM es asintomático y suele resolverse, en la gran mayoría de los casos, de forma espontánea, pero puede evolucionar a un STVM si las fuerzas de unión son suficientemente fuertes como para causar una distorsión anatómica de la arquitectura macular. El STVM es casi siempre sintomático, pudiendo causar disminución de agudeza visual, metamorfopsias y escotomas centrales (1). Para el diagnóstico de tracción vitreomacular (TVM) es necesaria la presencia de, al menos, uno de los siguientes hallazgos en la tomografía de coherencia óptica (OCT) (2):

1. Desprendimiento del córtex perifoveolar de la superficie retiniana.

2. Adherencia macular del córtex vítreo dentro de un radio de 3 mm de la fovea.

3. Cambios anatómicos (como distorsión de la superficie foveal), cambios estructurales intrarretinianos, separación de la fovea del epitelio pigmentario o una combinación de los mismos en ausencia de agujero macular completo.

Los pacientes con STVM pueden ser manejados mediante la observación (Hikichi y cols (3) describieron sólo un 11% de resoluciones espontáneas de la TVM a los 60 meses, Theodossiadis y cols (4) refieren un porcentaje algo más alto, relacionado con el

ángulo y la extensión de la adhesión), vitrectomía y, más recientemente, mediante la inyección intravítrea de ocriplasmina (Jetrea® 0,5 mg/0,2 ml concentrado para solución inyectable, Alcon, Fort Worth, TX, USA).

Aunque la vitrectomía ofrece unas altas tasas de éxito, posee riesgos como desgarros y desprendimientos de retina, endoftalmítis, desarrollo de cataratas y membranas epirretinianas (5-7).

La vitreolisis farmacológica con ocriplasmina, una proteasa recombinante que actúa contra los componentes de la interfase vitreomacular, ofrece una alternativa menos invasiva que la cirugía pero también mucho menos eficaz globalmente (26,5% vs 10,1% en placebo) (8) siendo criterios predictivos de buena respuesta la edad menor de 65 años, la ausencia de membrana epirretiniana (MER), la tracción menor de 1.500  $\mu\text{m}$  y los pacientes fáquicos (mejor índice de liberación cuando se dan estas circunstancias). Además, la ocriplasmina posee, en nuestro sistema nacional de salud, un coste elevado (2.645 euros por inyección) y tampoco está exenta de complicaciones como pérdida de visión transitoria, discromatopsia, alteración en la zona de los elipsoides, cambios en el electroretinograma, desgarros retinianos y pérdida de campo visual (8-11).

La inyección de gases expansibles como el hexafluoruro de azufre (SF6) y el perfluoropropano (C3F8) con el propósito de inducir un DVP controlado, se conoce con el nombre de vitreolisis neumática. Hay tres publicaciones recientes de series de casos al respecto; dos donde utilizan C3F8 y una donde utilizan SF6 con tasas de éxito esperanzadoras y muy pocas reacciones adversas.

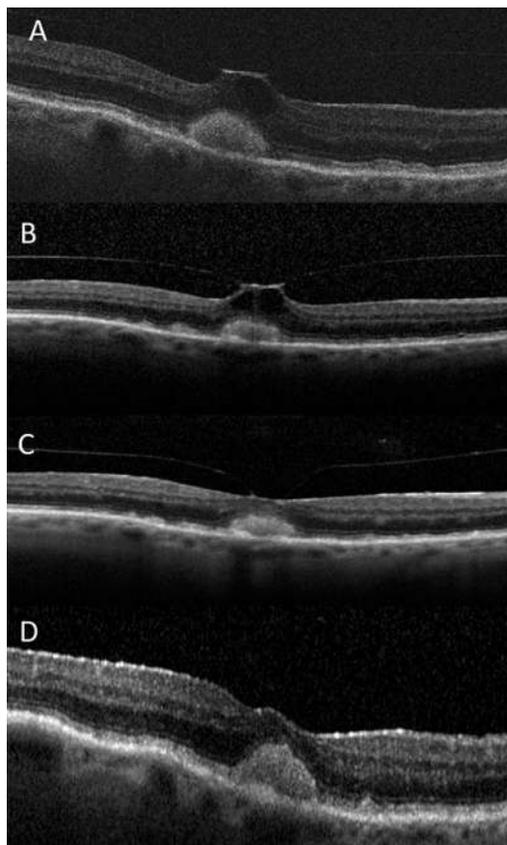
Rodrigues y cols. (12) describen 15 casos de STVM tratados con inyección intravítrea de 0,3 ml de C3F8. De ellos se produjo una resolución completa de la tracción en el 40%

de los pacientes al cabo de un mes aumentando estas cifras hasta un 60% pasados seis meses de la inyección. En ninguno de ellos se apreciaron efectos adversos y encontraron que, un grosor macular menor a 500  $\mu\text{m}$ , una adhesión vitreomacular no superior a 750  $\mu\text{m}$  y una baja reflectividad de la cara posterior del vítreo, eran factores que predecían una buena respuesta.

Day y cols. (13) publicaron una serie corta de casos donde emplearon inyección intravítrea de 0,3 ml de SF6 puro y tuvieron una tasa de éxito del 55,6% y un solo efecto adverso en forma de desgarro retiniano. Todos los ojos tenían un grosor macular central menor a 521  $\mu\text{m}$  y ninguno tenía MER.

En nuestro medio también hay experiencia al respecto, como en el empleo de esta técnica para el tratamiento específico del agujero macular precoz con TVM asociada (14).

Antes de la inyección es fundamental revisar de forma meticulosa la periferia en busca de lesiones predisponentes y, en caso de encontrarlas, hay que tratarlas siempre de forma profiláctica para evitar un posible desgarro.



*Fig. 1: A STVM en estado basal, B Tras la inyección de ocriplasmina, C Después de la inyección de C3F8, D Al cabo de un año tras la inyección de gas.*

En nuestro centro, las inyecciones intravítreas de gases expansibles se realizan en quirófano. Para conseguir la hipotonía necesaria que permita la inyección intraocular de gas sin comprometer la perfusión retiniana se pueden realizar diversas medidas:

Manitol intravenoso al 20%.

Acetazolamida oral, colirios hipotensores.

Balón de Honan durante un tiempo, con pausas para evitar una posible isquemia prolongada.

Paracentesis de cámara anterior (con bisturí o aguja conectada a jeringa).

Previa anestesia tópica y antisepsia con povidona yodada al 5% durante al menos 3 minutos, se inyectan 0,3-0,4 ml de gas puro con una aguja de 30G (a 3,5 o 4 mm del limbo según sea pseudofáquico o fáquico) y se evalúa la correcta perfusión del nervio óptico mediante examen fundoscópico. Tras ello, se le explican al paciente los signos de alarma por los que debe acudir a urgencias y se traslada a su domicilio.

Cuando el paciente está en su domicilio, se le aconseja mover la cabeza de delante a atrás («drinking bird movements») durante 10 segundos cada 15 minutos durante los 5 primeros días post inyección. El movimiento está destinado a potenciar la liberación de la TVM al hacer rodar la burbuja de gas a través de la mácula. También se les aconseja no dormir en posición supina para evitar, en lo posible, el contacto de la burbuja de gas con la cápsula posterior del cristalino minimizando así el riesgo de catarata y evitando un posible bloqueo pupilar.

A continuación, describimos tres casos donde se usaron gases expansibles para el tratamiento del STVM.

### Caso clínico n.º 1

Se trata de un varón de 81 años que acude a nuestro servicio tras ser rechazado para cirugía de cataratas, en centro concertado, por alteración macular. Como antecedentes personales destaca una enfermedad pulmonar obstructiva crónica y una arritmia cardíaca (portador de marcapasos).

Su agudeza visual máxima corregida (AVMC) era de 0,3 en ojo derecho (OD) y de 0,4 en ojo izquierdo (OS). La biomicroscopía (BMC) revelaba una catarata mixta moderada

en ambos ojos con una leve blefaritis posterior. La presión intraocular (PIO) era de 18 en ambos ojos y en el fondo de ojo (FO) destacaba una alteración del epitelio pigmentario de la retina a nivel foveal que era más marcado en el OD que en el OS.

La OCT macular demostró una MER en el OS y una TVM focal, en alas de golondrina, asociada a cambios quísticos foveales en el OD. El grosor macular central era de 326  $\mu\text{m}$  y 282  $\mu\text{m}$  en OD y OS respectivamente.

Se decidió, como primera opción terapéutica, la inyección intravítrea de ocriplasmina pero no se obtuvo ninguna respuesta. Al año de este tratamiento, se realizó inyección intravítrea de 0,3 ml de C3F8 produciéndose un lento cambio en la TVM hasta que se liberó prácticamente un año después (fig. 1).

### Caso clínico n.º 2

Varón de 64 años, sin antecedentes personales de interés (no diabetes mellitus), que es seguido en la sección de retina por un cuadro de probables teleangiectasias yuxtafoveales idiopáticas en OS tratadas con láser focal e inyecciones repetidas de fármacos anti-VEGF, pero con un efecto poco sostenido en el tiempo.

En la exploración oftalmológica destaca una AVMC de 1,0 en OD y de 0,3 en OS. En la BMC se apreciaba una catarata incipiente en ambos ojos, su PIO era de 12 mmHg en OD y 14 mmHg en OS y en la funduscopia se apreciaba una mácula deslustrada en OD y una fovea de aspecto quístico con alteración del brillo macular en OS.

La OCT reveló un DVP parcial en OD y una membrana epirretiniana incipiente asociada a una TVM concurrente con importantes cambios quísticos en OS. El grosor macular central era de 261  $\mu\text{m}$  en OD y 429  $\mu\text{m}$  en OS.

Se decidió tratar con inyección intravítrea de 0,3 ml de SF6 observándose una liberación de la TVM y una importante disminución de los cambios quísticos al día siguiente de la inyección (fig. 2). A pesar de la liberación del anclaje vítreo-macular al cabo de un tiempo se produce una recaída de los cambios quísticos, pero con las inyecciones intravítreas de Afibercept (Eylea, Bayer, Alemania) se con-

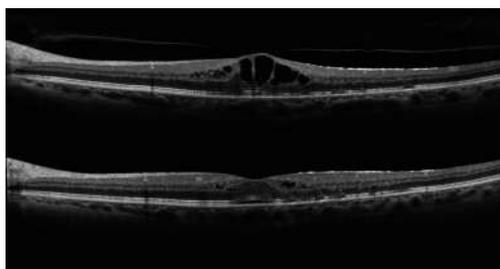


Fig. 2: STVM en estado basal (superior) y a las 24 h de la inyección de SF6 (inferior).

sigue un efecto mucho más sostenido y con menos necesidad de reinyecciones que cuando presentaba la TVM.

### Caso clínico n.º 3

Varón de 80 años hipertenso, diabético y dislipémico que acude a nuestro servicio para valorar tratamiento de TVM en ojo derecho.

La AVMC era de 0,5 en OD y de 0,2 en OS (tuvo una endoftalmitis tras ser operado de cataratas fuera de nuestro centro, motivo por el que inicialmente acudió a nosotros) y en la BMC destacaba una catarata moderada en el OD y una pseudofaquia en cp en el OS. La PIO era de 16mmHg en ambos ojos.

El examen fundoscópico reveló un halo atrófico peripapilar, una retinopatía diabética moderada en ambos ojos y una alteración del brillo macular en el OS.

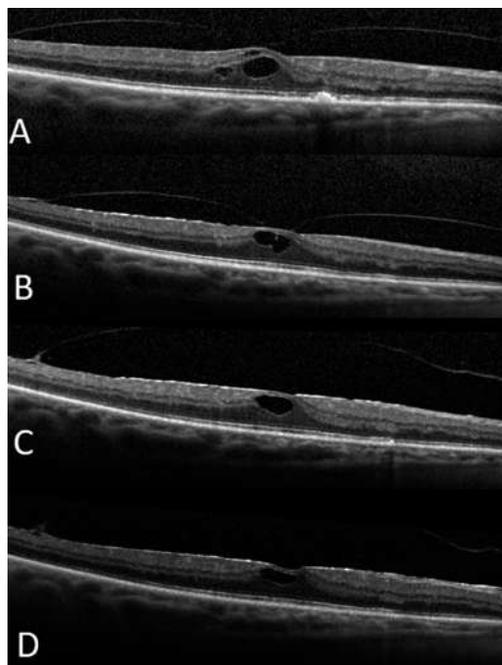


Fig. 3: A TVM inicial, B Tras inyección ocriplasmina, C Precozmente tras inyección gas intravítrea, D Seis meses después de la inyección de gas.

En la OCT macular se apreció un grosor macular central de 372  $\mu\text{m}$  con TVM y cambios quísticos foveales en OD y un grosor macular central de 477  $\mu\text{m}$  con MER en OS.

Tras un intento fallido de liberar la tracción con ocriplasmina, se optó por la inyección intravítrea de 0,3 ml de C3F8 puro, pero como se puede ver en la figura 3, sólo se produce la liberación del anclaje al cabo de seis meses de la inyección.

## DISCUSIÓN

Esta corta serie de casos expone que la inyección intravítrea de gases expansibles (ya sea C3F8 o SF6) puede ser una alternativa terapéutica válida para casos escogidos de STVM. En los tres casos descritos se consiguió una liberación de la TVM, sin que hubiera ningún efecto indeseable, aunque en sólo uno de ellos se produjo de forma precoz. Además, en uno de los casos había una MER incipiente (signo de mal pronóstico para la liberación de la TVM) y el resultado fue finalmente favorable. También respondieron favorablemente dos pacientes que habían sido tratados previamente con ocriplasmina.

Recientemente, Steinle NC y cols (15), han descrito 30 casos de STVM tratados con inyección intravítrea de 0,3 ml C3F8 puro. En el 73% de los pacientes se resolvió la TVM al mes de la inyección y la tasa de éxito subió a un 83% de los pacientes (25 de 30) al final del periodo de seguimiento. Como en nuestros casos, también se obtuvo una buena respuesta en pacientes con MER concurrente (la TVM se liberó en 5 de 6 pacientes con MER) y en pacientes con STVM refractario a ocriplasmina (la TVM se liberó en 5 de 6 pacientes previamente tratados con ocriplasmina).

Nuestros tres pacientes eran fágquicos y eso parece ser que es un factor que puede mejorar la tasa de éxito. En este sentido, en el estudio MIVI-TRUST (16) mostró que los ojos fágquicos tratados con ocriplasmina tenían mayores tasas de éxito que los pseudofágquicos (34% vs 14%). En el estudio de Steinle NC y cols. (15) también se describió esta tendencia pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En comparación con la vitrectomía, los beneficios de la vitreolisis neumática incluyen un menor precio, un menor riesgo anestésico

y una menor tasa de incidencia de progresión de las cataratas. Tras la vitrectomía aumenta la tasa de aparición de cataratas en pacientes con TVM (17) pero esto es raro que ocurra en la vitreolisis neumática ya que en ella la burbuja de gas raramente ocupa más de 1/3 de la cavidad vítrea y se instruye al paciente para que no adopte la posición supina evitando así el contacto del gas con el cristalino.

Aunque en la literatura hay pocos estudios que analizan el uso de gases expansibles para el STVM, y todos ellos son pequeñas series de casos, los resultados son pueden rivalizar con los obtenidos con la ocriplasmina, sin las limitaciones del precio de este último fármaco.

Por todo esto, podemos concluir que el uso de gases expansibles para el tratamiento del STVM debería considerarse como una buena alternativa terapéutica en casos escogidos, ya que presenta tasas aceptables de éxito, pocas complicaciones y es un procedimiento con escaso costo. Además, como ha ocurrido en nuestros tres casos y en otros estudios, puede ser eficaz en pacientes con MER concurrente y en aquellos que no respondieron a la ocriplasmina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bottos JM, Elizalde J, Rodrigues EB, Maia M. Current concepts in vitreomacular traction syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23:195-201.
2. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, De Smet MD, Gaudric A, Reichel E, Sadda SR, Sebag J, Spaide RF, Stalmans P. The international Vitreomacular Traction Study Group Classification of Vitreomacular Adhesion, Traction and Macular Hole.
3. Hikichi T, Yoshida A, Trempe CL. Course of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 55-61.
4. Theodossiadis GP, Grigoropoulos VG, Theodoropoulou S, Datsis I, Theodossiadis PG. Spontaneous resolution of vitreomacular traction demonstrated by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 842-851.
5. McDonald HR, Johnson RN, Schatz H. Surgical results in the vitreomacular traction syndrome. *Ophthalmology* 1994; 101: 1397-1402; discussion 403.
6. Witkin AJ, Patron ME, Castro LC, et al. Anatomic and visual outcomes of vitrectomy for vitreomacular traction syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 41: 425-431.

7. Russell SR, Hageman GS. Optic disc, foveal, and extrafoveal damage due to surgical separation of the vitreous. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1653-1658.
8. Quezada Ruiz C, Pieramici DJ, Nasir M, et al. Severe acute vision loss, dyschromatopsia, and changes in the ellipsoid zone on Sd-Opt associated with intravitreal ocriplasmin injection. *Retin Cases Brief Rep* 2015; 9: 145-148.
9. Silva RA, Moshfeghi DM, Leng T. Retinal breaks due to intravitreal ocriplasmin. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 1591-1594.
10. DaCosta J, Younis S. Transient visual loss and delayed resolution of vitreomacular traction after intravitreal ocriplasmin. *Drug Healthc Patient Saf* 2014; 6: 175-178.
11. Hahn P, Chung MM, Flynn HW Jr, et al. Safety profile of ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion: a comprehensive analysis of premarketing and postmarketing experiences. *Retina* 2015; 35: 1128-1134.
12. Rodrigues IA, Stangos AN, McHugh DA, Jackson TL. Intravitreal injection of expansile perfluoropropane C3F8 for the treatment of vitreomacular traction. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 270-276.e2.
13. Day S, Martinez JA, Nixon PA, Levitan M, Dooner JW, Wong RW, Harper CA. Intravitreal sulfur hexafluoride injection for the treatment of vitreomacular traction syndrome. *Retina*. 2016 Apr; 36(4): 733-7.
14. Abreu González R, Abreu Reyes P, Gil Hernández MA, Martínez-Barona Garabito F. Tratamiento del agujero macular idiopático en estadio precoz mediante desprendimiento posterior de vítreo asistido por gas. *Archivos Sociedad Canaria de Oftalmología* 2008; 19: 88-91.
15. Steinle NC, Dhoot DS, Quezada Ruiz C, Castellari AA, Pieramici DJ, See RF, Couvillion SC, Nasir MA, Avery RL. Treatment of vitreomacular traction with intravitreal perfluoropropane (C3F8) injection. *Retina*. 2017 Apr; 37(4): 643-650.
16. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, Haller JA; MIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med* 2012; 367: 606-615.
17. Feng H, Adelman RA. Cataract formation following vitreoretinal procedures. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 1957-1965.

# Neurorretinitis asociada a infección por *Bartonella henselae*: casos clínicos y revisión

## *Neurorretinitis associated with Bartonella Henselae infection: review and cases report*

ESPINOSA BARBERI G<sup>1</sup>, COMBARRO TÚÑEZ M<sup>1</sup>, REYES RODRÍGUEZ MÁ<sup>1</sup>,  
HERNÁNDEZ FF<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Dar a conocer nuestra experiencia tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la neurorretinitis producida por *Bartonella henselae*.

**Casos clínicos:** Se reportan dos casos de pacientes con neurorretinitis por *Bartonella henselae* recogiendo su historia clínica, exploración física y ocular, exámenes de laboratorio y serología. El inicio de la enfermedad se caracterizó por disminución de la agudeza visual (AV) unilateral, indolora y progresiva, siendo el examen sistémico normal en ambos casos. Los hallazgos encontrados en los exámenes fundoscópicos (FO) fueron engrosamiento papilar, acúmulo de fluido subretiniano y estrella macular. Los niveles serológicos de IgG frente a *Bartonella henselae* fueron superiores a 1/256. El seguimiento se realizó mediante exámenes fundoscópicos y tomografía de coherencia óptica (OCT). El tratamiento se realizó con antibióticos sistémicos (doxiciclina o ciprofloxacino) y corticosteroides durante 6 semanas. En los dos pacientes mejoró la AV y se resolvieron las alteraciones fundoscópicas.

**Conclusiones:** En los casos reportados, la aproximación diagnóstica se basó en la clínica, antecedentes personales, exploración física y ocular; confirmándose el diagnóstico mediante la serología. El uso de antibióticos y corticoides es controvertido pero parece acelerar la mejoría de la agudeza visual y alteraciones fundoscópicas, aunque se precisan ensayos clínicos y un mayor número de pacientes.

**Palabras clave:** neurorretinitis, *Bartonella henselae*, estrella macular.

### SUMMARY

**Purpose:** To report our experience in the diagnosis and treatment of the *Bartonella henselae* neurorretinitis.

---

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Barranco La Ballena s/n, 35010, La Palmas de Gran Canarias, España.

<sup>1</sup> Licenciada en Medicina. Servicio de Oftalmología.

<sup>2</sup> Licenciado en Medicina. Servicio de Reumatología.

Correspondencia:

Glenda Espinosa Barberi

Barranco La Ballena s/n, 35010, Las Palmas de Gran

glenda\_eb@hotmail.com

**Clinical cases:** Two clinical cases in patients with Bartonella henselae neurorretinitis are reported, including their clinical history, physical and ocular examination, laboratory test and serology. The onset of the disease was characterized by a progressive and painless decline of the unilateral visual acuity, which was painless and progressive in all the patients. The systemic studies were normal. The funduscopy examination showed papillary thickening, accumulation of the subretinal fluid and a macular star. The serological levels for Bartonella henselae were superior to 1/256. Follow-up was provided through funduscopy examinations and OCT. The treatment included both systemic antibiotics (doxycycline and ciprofloxacin) and corticoids during six weeks. Good results were obtained regarding the improvement of both visual acuity and funduscopy alterations.

**Conclusions:** In the reported cases, the diagnostic approach was based on the clinic, personal history, physical and ocular exploration and the confirmation through serology. Even if the use of antibiotic and corticosteroid is controversial, it has proved to accelerate the acuity and funduscopy alterations improvement, although clinical trials and more number of patients are needed.

**Keywords:** neurorretinitis, Bartonella henselae, macular star.

## INTRODUCCIÓN

La neurorretinitis fue descrita por primera vez por Theodore Leber en el año 1916 (1), pero fue Gass en 1977 quien le puso nombre (3,4). Esta consiste en la inflamación tanto del nervio óptico como de la retina, que se presenta típicamente con edema de papila, exudados peripapilares y desarrollo a posteriori de la característica estrella macular, con o sin afectación vítrea. Clínicamente los pacientes suelen referir como principal síntoma disminución o pérdida de la agudeza visual.

Bartonella henselae es el agente infeccioso que con mayor frecuencia produce neurorretinitis (2). Es el causante de la enfermedad por arañazo de gato (EAG) (huésped definitivo, siendo el humano un huésped accidental). Esta enfermedad cursa con aparición de una pápula en la zona de inoculación del germen, linfadenopatía regional y síntomas que recuerdan a un cuadro gripal (malestar general y febrícula, entre otros).

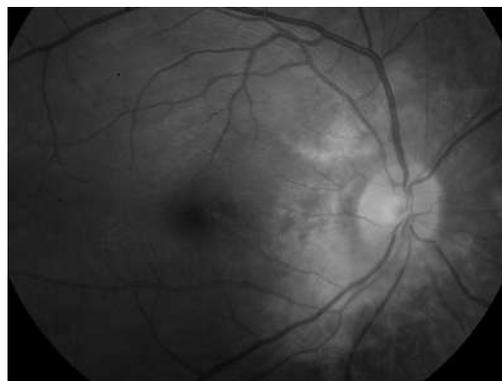
La EAG puede producir afectación ocular, siendo lo más frecuente la presentación del Síndrome de Parinaud, que consiste en una conjuntivitis folicular unilateral asociada a adenopatía preauricular. Se presenta en el 5-10% de los casos (5), mientras que la neurorretinitis (segunda manifestación ocular más frecuente de la enfermedad por arañazo del gato) sólo aparece en 1-2% de los pacientes, siendo habitualmente unilateral (6).

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Varón de 45 años con antecedentes de aftas orales de repetición, que acude a consulta con su oftalmólogo de zona y refiere metamorfopsias en su ojo derecho (OD) de un año de evolución. No refiere viajes recientes, hábitos tóxicos, relaciones sexuales de riesgo ni mascotas presentes en su casa. No comenta antecedentes de cuadro pseudogripal ni ninguna otra manifestación sistémica (altralgias, clínica gastrointestinal o genitourinaria, adenopatías, entre otros). La exploración general fue anodina sin encontrarse alteraciones cutáneas ni otras alteraciones.

El examen oftalmológico mostró una AV de 0,8 en el ojo derecho (OD) y 1 en el ojo izquierdo (OI). En el segmento anterior destacaba la presencia de Tyndall positivo en

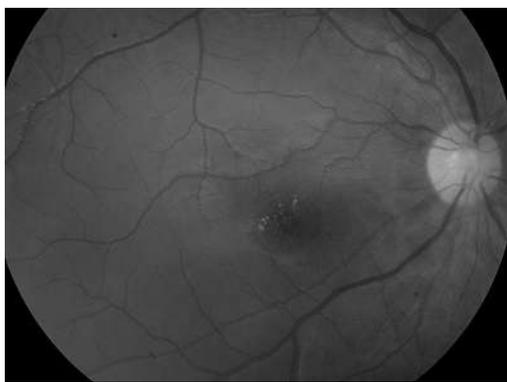


*Fig. 1:  
Retinografía  
a color de OD  
donde se aprecia  
edema a nivel del  
nervio óptico.*

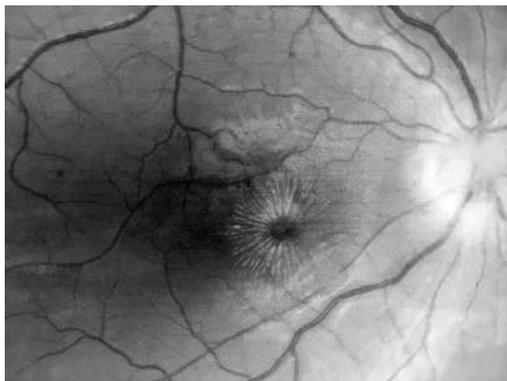
*Fig. 2:  
Angiografía con  
fluoresceína en  
el que se puede  
observar fuga de  
contraste a nivel  
del nervio óptico  
que se mantiene  
hasta tiempos  
tardíos.*



*Fig. 3: A las  
3 semanas de  
haber iniciado  
el tratamiento se  
puede observar en  
la retinografía los  
depósitos lipídicos  
radiales típicos de  
la estrella macular  
y regresión del  
edema papilar.*



*Fig. 4:  
Retinografía  
realizada el  
primer día de  
la consulta en  
urgencias donde  
se observa  
la exudación  
amarillenta de  
disposición radial  
conocida como  
estrella macular.*



el OD. La presión intraocular (PIO) era de 16 mmHg en ambos ojos (AO). El examen de FO mostraba edema de disco óptico que se extendía hacia la zona del polo posterior (fig. 1). En la OCT se comprueba la presencia de líquido subretiniano.

Ante la sospecha de neurorretinitis, se solicitan como pruebas complementarias un hemograma, bioquímica básica, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), serología infecciosa, radiografía de tórax y una angiografía fluoresceínica (AGF). En los resultados encontramos

leucocitosis neutrofilica y una serología positiva para Bartonella henselae con títulos de Ig G de 1/256. En la AGF se aprecia edema de papila y escape de contraste hacia la región macular (fig. 2).

Para controlar la evolución se inicia tratamiento con ciprofloxacino oral 500 mg c/12 horas y prednisona 60 mg/día durante 6 semanas. A las 8 semanas de haber iniciado el tratamiento la AV del OD mejoró hacia la unidad. A las 12 semanas no se evidencia edema de papila, más si la persistencia de la estrella macular (fig. 3).

## Caso 2

Varón de 17 años, estudiante, sin antecedentes de interés, que acude con visión borrosa en su OD y cefaleas intermitentes de 2 semanas de evolución. No comenta historia de viajes previos recientes, relaciones sexuales de riesgo, tiene como mascota un gato. No refiere hábitos tóxicos, relaciones sexuales de riesgo, ni clínica sistémica (lesiones mucocutáneas, cuadro pseudogripal, síntomas gastrointestinales o genitourinarios, adenopatías, alralgias, entre otros). A la exploración oftalmológica se aprecia una AV de 0,15 en el OD y 1 en el OI. El polo anterior era normal en AO. La PIO fue de 7 mmHg en AO. La exploración del FO del OD reveló edema de papila y estrella macular (fig. 4) y la OCT gran exudación lipídica a nivel macular (fig. 5).

Se realizan pruebas complementarias para el despistaje de posibles causas (hemograma, bioquímica general, PCR, VSG, serología y radiografía de tórax). La serología muestra positividad para Bartonella henselae con títulos de Ig M de 1/1600; y de Ig G de 1/1280. Se inicia tratamiento con doxiciclina oral a dosis de 100 mg c/12 h y prednisona 60 mg/día durante 6 semanas. La evolución fue favorable y a las 8 semanas de tratamiento experimentó una mejoría de la AV notable (OD = 1). En la OCT de control no se aprecia edema de papila ni estrella macular (fig. 6).

## DISCUSIÓN

El género Bartonella incluye más de 20 especies, todas son bacterias intracelulares gram-negativas. Su reservorio son los mamí-

feros y la infección se transmite por medio de vectores succionadores de sangre (7). Las especies que principalmente generan infecciones en humanos son la Bartonella henselae y Bartonella quintana. El principal reservorio de Bartonella henselae es el gato; y su transmisión depende del artrópodo Ctenocephalides felis (también conocida como pulga de los gatos (8,9).

Aunque la principal fuente de infección para los gatos y humanos parece ser la inoculación de las heces de pulgas durante los arañazos, la transmisión a humanos puede ocurrir por mordedura de un gato, a través de su saliva si penetra en una herida abierta; o por picadura de pulgas de manera directa. Se han descrito otros posibles vectores de la Bartonella henselae como son las garrapatas, así como la infección de perros, aunque aún no son considerados reservorios de manera clara. Todas estas maneras de transmisión pueden explicar que en el primero de los casos el paciente se infectara sin tener un gato.

En pacientes inmunocompetentes son múltiples las manifestaciones sistémicas producidas por el bacilo, siendo la EAG la más frecuente y típica. Su relación con Bartonella henselae apenas fue descrita en 1983; y se caracteriza por un cuadro sistémico autolimitado con aparición de una pápula en la zona de inoculación del bacilo, síntomas gripales y adenopatías (cervical o axilares) (10). Entre las manifestaciones oculares de la enfermedad destaca el síndrome oculoglandular de Parinaud, descrito como una conjuntivitis asociada a linfadenopatía regional (preauricular) y fiebre (11).

La neurorretinitis por la EAG es la segunda forma más frecuente de presentación de la enfermedad y fueron Sweeney y Drance los que en 1970 describieron el primer caso de neurorretinitis asociado a ésta (12). Se presenta en el 1-2% de los casos y tiene una prevalencia en nuestro medio aproximada del 13% (13). Teniendo en cuenta todos los casos de neurorretinitis con serología positiva para Bartonella henselae, se puede decir que en 2/3 de los mismos es el agente causal (13).

El cuadro clínico se caracteriza por pérdida de visión, indolora, generalmente unilateral, que en 2/3 de los casos en pacientes inmunocompetentes viene precedida de un cuadro pseudogripal, lo que no ha ocurrido en nuestros pacientes, cuya clínica previa al

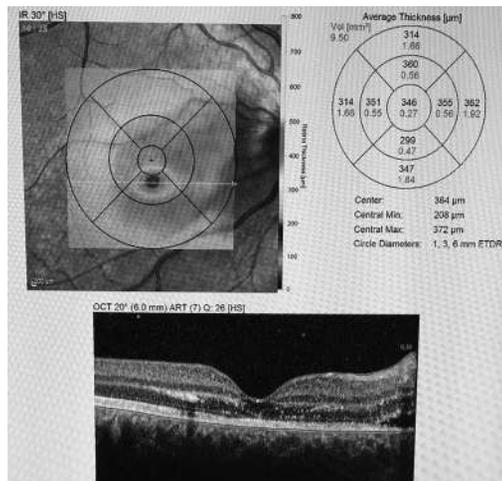


Fig. 5: Estudio tomográfico inicial con exudados lipídicos en capas externas de la retina.

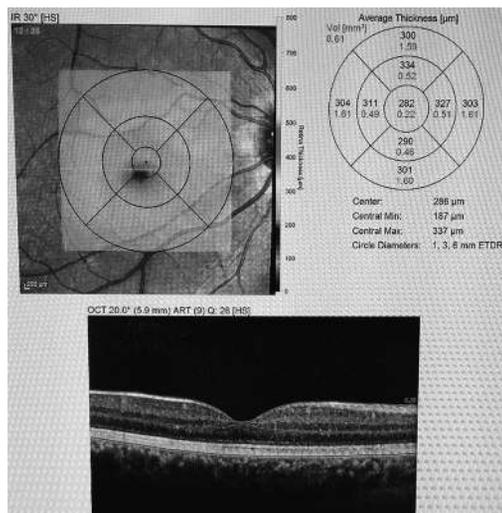


Fig. 6: Evolución tomográfica que muestra mejoría de la arquitectura histológica del paciente.

cuadro ocular fue anodina, así como la exploración sistémica.

Funduscópicamente hallamos edema de papila y desprendimiento exudativo retiniano, siendo la estrella macular la manifestación más frecuente (14), que es un signo que indica enfermedad ya establecida, aparece 2-4 semanas después de la infección y puede demorar meses en resolverse. En la evaluación del FO de nuestros pacientes se encontraron signos compatibles, incluso en el segundo la estrella macular formada desde la primera visita.

En un principio, para la aproximación diagnóstica, es importante la historia clínica con una anamnesis detallada de viajes, relaciones sexuales, mascotas, alimentos, entre otros; además de un examen sistémico inicial. Dada la dificultad para el cultivo de éstas es-

pecies, la serología es la mejor prueba de confirmación diagnóstica, que aunque son más sensibles presentan una baja especificidad.

En nuestro país, dada la seroprevalencia en el 13% de la población, se utiliza un punto de corte para la Ig G por inmunofluorescencia indirecta (IFI) de 1/256, lo que indica infección activa o reciente con una sensibilidad y especificidad de 88% y 99% respectivamente (levemente superior a la reportada para ELISA). Los títulos de Ig G inferiores a 1/64 indican que el paciente no tiene infección activa por Bartonella, los valores entre 1/64 y 1/256 sugieren una posible infección y se deben repetir las pruebas en 10 o 14 días. Tan sólo el 25% de los pacientes con EAG tiene títulos positivos de Ig G 1 año después de la infección.

La positividad de la Ig M indica infección aguda, pero su producción es muy breve, siendo el 92% de los pacientes seronegativos después de haber transcurrido 3 meses del inicio de la enfermedad. La determinación por Ig M ha demostrado tener menor sensibilidad que la Ig G tanto con ELISA como con IFI (15). Ante una manifestación clínica sugerente y exámenes serológicos negativos, se recomienda repetir la determinación de Ig G por IFI a las dos semanas aproximadamente. En algunos casos donde persiste la negatividad, se recomienda la determinación mediante reacción en cadena de la polimerasa en tejidos oculares.

Se ha apreciado que el curso clínico sin tratamiento suele ser favorable, al ser un caso autolimitado aunque prolongado, con recuperación casi completa de la agudeza visual. Solley et al defienden que no existen diferencias entre la recuperación visual de pacientes tratados con corticoides y antibióticos sistémicos con aquellos no tratados (16). En Japón, Kodama et al estudiaron a 14 pacientes con EAG, de los cuales 13 presentaban neurorretinitis y llegaron a la conclusión de que el tratamiento combinado, aunque no genera mayor mejoría de la AV, acelera la resolución del cuadro y previene tanto recidivas como complicaciones (17).

Existen múltiples antibióticos eficaces contra el bacilo, pero los más usados actualmente son la doxiciclina a 200 mg/día asociada o no a la rifampicina 600 mg/día; o el ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas con una duración de 4 a 6 semanas. De forma adyuvante,

los corticoides ayudan a reducir la reacción inflamatoria (18).

Dado que el curso de la enfermedad sin tratamiento es habitualmente favorable, pero impredecible (se han descrito de manera infrecuente complicaciones como obstrucciones de ramas vasculares y desprendimientos de retina), en nuestros pacientes se decidió la administración de terapia antibiótica por vía oral. Se usaron la doxiciclina 200 mg/día y el ciprofloxacino 500 mg c/12 horas asociados a corticosteroides durante 6 semanas respectivamente al ser los antibióticos más empleados en la práctica clínica en la actualidad y con los que se tiene más experiencia. Se obtuvieron buenos resultados en cuanto a la mejoría de la AV y la clínica, persistiendo la estrella macular en el FO a las 12 semanas de seguimiento del primer paciente, lo que se ha descrito como un hallazgo fundoscópico normal que puede permanecer incluso durante 1 año después del inicio de la enfermedad y no requiere tratamiento.

En conclusión se puede decir que las neurorretinitis son entidades raras y potencialmente graves, que presentan síntomas visuales inespecíficos e incluso pueden pasar desapercibidas. Ante un cuadro de sospecha es de vital importancia el diagnóstico precoz, usando como herramientas una anamnesis detallada, la exploración sistémica y las pruebas de laboratorio. Existen múltiples patologías causantes tanto infecciosas como no, siendo la infección por Bartonella henselae la causa más frecuente, aunque se ha de tener en cuenta la realización de un adecuado diagnóstico diferencial (con infecciones víricas producidas por el virus de herpes simple, hepatitis B, VIH; infecciones bacterianas como la sífilis, Borrelias; neuropatía óptica de Leber, entre otros). El diagnóstico de confirmación será determinado por las pruebas serológicas, que si son negativas deberían repetirse, o incluso llegar a realizar una PCR de humor acuoso.

Aunque el tratamiento es controvertido, se ha propuesto que la combinación de antibióticos con corticoides administrados de manera sistémica reduce el tiempo de evolución de la enfermedad, así como disminuye la frecuencia de posibles complicaciones y recidivas. En los pacientes revisados se logró recuperación completa de la agudeza visual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Leber T. Pseudonephritic retinal disease, stellate retinitis, the angiopathic retinal affections after severe skull injury. *Graefe-Saemisch Handb Ges Augenheilkd.* 1916; 7: 1319.
2. Suhler EB, Lauer AK, Rosebaum JT. Prevalence of serologic evidence of cat scratch disease in patient with neuroretinitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 871-876.
3. Ray S, Gragoudas E. Neuroretinitis. *Int Ophthalmol Clin* 2001; 41: 83-102.
4. Valverde-Gubianas M., Ramos-López JF. Neuroretinitis. Casos clínicos. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2009; 84: 389-394.
5. Díaz M., Calonge M., Sainz M. Uveitis y escleritis diagnóstico y tratamiento. *XC Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología.* 2014.
6. Wade NK, POS, Wong TG. Bilateral Bartonella-associated neuroretinitis. *Retina.* 1991; 19: 355-356.
7. Anderson BE, Neuman MA. Bartonella spp. As a emerging human pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10: 203-219.
8. Franz B., Kempf VA. Adhesion and host cell modulation: critical pathogenicity determinants of *Bartonella henselae*. *Parasit Vector.* 2011; 4: 54.
9. Chaloner GL, Harrison TG, Coyner KP. Multi-locus sequence typing of *Bartonella henselae* in the United Kingdom indicates that only a few, uncommon sequence types are associated with zoonotic disease. *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 2132-2137.
10. Wear DJ, Margileth AM, Hadfield TL. Cat scratch disease: a bacterial infection. *Science.* 1983; 221: 1403-1405.
11. Cassady JV, Culbertson CS. Cat-scratch disease and Parinaud's oculoglandular syndrome. *AMA Arch Ophthalmol.* 1953; 50: 68-74.
12. Sweeney VP, Drance SM. Optic neuritis and compressive neuropathy associated with a cat scratch disease. *Can Med Assoc J.* 1970; 103: 1380-1381.
13. Suhler EB, Lauer AK, Rosenbaum JT. Prevalence of serologic evidence of cat scratch disease in patients with neuroretinitis. *Ophthalmology.* 2000; 107: 871-876.
14. Ormerod LD, Skolnick KA, Menosky MM. Retinal and choroidal manifestations of cat-scratch disease. *Ophthalmology.* 1998; 105: 1024-1031.
15. Giladi M, Kletter Y, Avidor B. Enzyme immunoassay for the diagnosis of cat-scratch disease defined by polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 1852-1858.
16. Solley WA, Martin DF, Newman NJ, et al. Cat scratch disease: posterior segment manifestations. *Ophthalmology.* 1999; 106: 1546-1553.
17. Kodama T., Masuda H., Ohira A., Neuroretinitis associated with cat-scratch disease in Japanese patients. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003; 81: 653-657.
18. Reed JB, Scales DK, Wong MT. Bartonella henselae neuroretinitis in cat scratch disease. *Diagnosis, management, and sequelae. Ophthalmology* 1998; 105: 459-466.

# Uveítis intermedia como posible primera manifestación de Esclerosis múltiple: a propósito de 2 casos

## *Intermediate uveitis as a possible first manifestation of multiple sclerosis: about 2 cases*

DÍAZ RODRÍGUEZ R, RODRÍGUEZ GIL R, ALBERTO PESTANO MM, ABREU REYES P

### RESUMEN

**Caso clínico:** Presentamos el caso clínico de dos mujeres, entre la 2.<sup>a</sup> y 4.<sup>a</sup> década de la vida, que presentaron una uveítis intermedia como posible primera manifestación de una esclerosis múltiple (EM).

**Discusión:** La uveítis intermedia es la forma más frecuente de uveítis en niños y adultos jóvenes. Se ha descrito formando parte de múltiples procesos clínicos, entre ellos en el curso de enfermedades desmielinizantes como la EM, siendo poco frecuente pero posible su presentación como primera manifestación de la enfermedad, por lo que debe sospecharse en base a las características clínicas de cada paciente.

**Palabras clave:** Uveítis intermedia, esclerosis múltiple, enfermedad desmielinizante.

### ABSTRACT

**Clinical case:** The cases of two females, between the 2nd and 4th decade of life, that presented intermediate uveitis as a possible first manifestation of multiple sclerosis (MS) are presented.

**Discussion:** Intermediate uveitis is the most common form of uveitis in children and young adults. It has been described as a part of multiple clinical processes, including certain demyelinating diseases such as MS. It would be rare but possible as the first manifestation of the disease. For this reason, such an illness should be suspected according to the clinical characteristics of each patient.

**Key words:** Intermediate uveitis, multiple sclerosis, demyelinating disease.

---

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria. Tenerife

Correspondencia:  
Raquel Díaz Rodríguez  
Servicio de Oftalmología  
Hospital Universitario Ntra. Sra. de La Candelaria  
Carretera Del Rosario, 145 - 38009 Santa Cruz De Tenerife. España  
rdrguez@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, crónica, inflamatoria y desmielinizante que afecta a la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC). Cursa más frecuentemente en brotes y se manifiesta con síntomas que varían en función de la localización y extensión de las lesiones. Los brotes presentan grados variables de recuperación, provocando un nivel creciente de discapacidad, que hace que el 50% de los pacientes presenten dificultad en la deambulación a los 15 años de evolución (1-3).

Si bien a nivel ocular las manifestaciones más frecuentes son la neuritis óptica, la oftalmoplejía internuclear y el nistagmo (4), se han descrito otros signos menos comunes como la parálisis de los nervios oculomotores, la vasculitis retiniana e incluso la uveítis intermedia (UI) (5). Esta última constituye un proceso caracterizado por la inflamación primaria del vítreo, retina periférica y pars plana y constituye una de las causas más frecuentes de uveítis en la edad adulta.

El objetivo de este artículo es presentar el caso clínico de dos pacientes que presentaron una uveítis intermedia como posible primera manifestación de una EM.

## CASOS CLÍNICOS

**Caso clínico n.º 1:** Se trata de una mujer de 25 años de edad, afecta de Espondilitis anquilosante (EA) HLA-B27 negativo sin tratamiento, que se diagnosticó a los 18 años y que presenta una sacroileítis grado II-III como única manifestación de la enfermedad. Como antecedentes oculares refiere miodesopsias de 1 o 2 años de evolución.

Acudió a la Unidad de uveítis remitida por el oftalmólogo de zona con el diagnóstico de uveítis bilateral, de tiempo indeterminado de evolución. En la biomicroscopía se evidenció una córnea clara con precipitados retroqueráticos finos en ambos ojos, tyndall 2+ en ojo izquierdo (OI), seclusión pupilar en ojo derecho (OD) (fig. 1), sinequia posterior de 7 a 8 h en OI, catarata bilateral (OD > OI) y vitritis anterior en OI. La PIO era normal. La funduscopia del OD no fue valorable, pero en el OI se objetivó una vitritis moderada y snow balls en periferia inferior, diagnosticándose entonces de uveítis intermedia bilateral sinequante. Dado el diagnóstico y la edad de la paciente, se solicitó una RMN cerebral, en la que se objetivaron lesiones en cuerpo caloso y periventriculares sugestivas de enfermedad desmielinizante (fig. 2), por lo que se remitió al servicio de Neurología. Se objetivaron bandas oligoclonales en LCR y se realizó una RMN de columna dorsal, ya que la paciente presentaba un cuadro de 1 mes de evolución con trastorno sensitivo hemicorporal derecho con parestesias intensas con nivel T1-T2, que se acompañaba de déficit motor en miembro inferior izquierdo y déficit sensitivo con el mismo nivel, de 1 semana de evolución. El estudio demostró la existencia de múltiples lesiones medulares (C1, C5-C6, C6-C7, C7-T2 y T3) compatibles con leucopatía multifocal, sugerente de EM con actividad inflamatoria dorsal (fig. 3). Con el diagnóstico de EM recurrente-remitente, se inició tratamiento con dimetilfumarato, sin nuevos brotes hasta el momento actual. Respecto a la uveítis, presenta un cuadro crónico con evolución lentamente favorable.

**Caso clínico n.º 2:** Se trata de una mujer de 41 años, con antecedentes personales de hipotiroidismo 2º a tiroidectomía parcial por



Fig. 1: A) Seclusión pupilar y catarata en evolución en ojo derecho. B) Retinografía de ojo izquierdo con discreta turbidez debida a la vitritis.

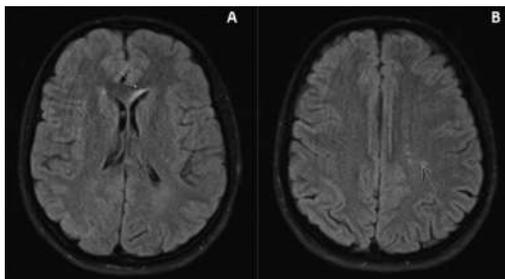


Fig. 2: Lesiones desmielinizantes periventriculares (A) y en cuerpo calloso (B):

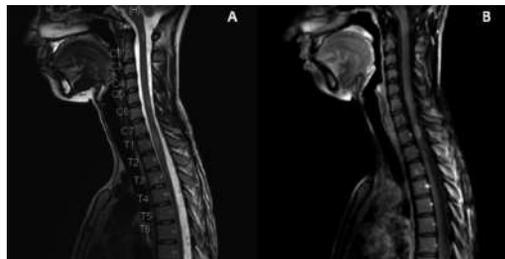
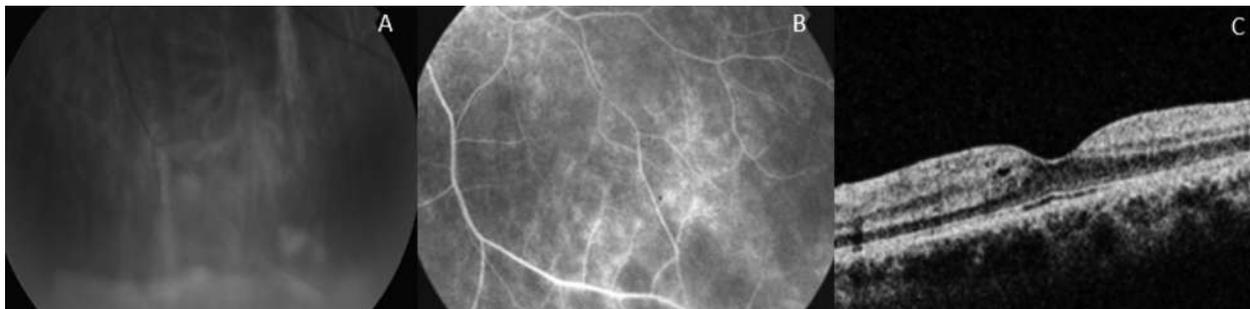


Fig. 3: Lesiones medulares sugerentes de esclerosis múltiple con actividad inflamatoria cervico-dorsal (A). Realce anular de las lesiones (B).

nódulo tiroideo, cefalea catalogada como migraña sin aura y quiste aracnoideo en hemisferio izquierdo. Como antecedentes oculares refiere un episodio de uveítis intermedia de OI en 2011. Acude remitida por neurología para estudio de defecto campimétrico concéntrico bilateral leve. La AVsc era de 1 en AO. La exploración demostró una leve ptosis del párpado superior de OI, vitritis anterior leve, con el resto de la biomicroscopía normal. La PIO fue de 7 y 8 mmHg en OD e OI respectivamente. La funduscopia evidenció snow balls inferiores en OI y las pruebas complementarias mostraron un discreto edema macular quístico y una vasculitis retiniana activa temporal inferior (fig. 4), diagnosticándose entonces de uveítis intermedia con EMQ y vasculitis secundaria. Los estudios realizados por neurología demostraron una neuritis óptica (NO) bilateral de carácter desmielinizante e intensidad leve en OI y moderada en OD en los potenciales evocados, una alteración de la señal en T2 paraventricular

Fig. 4: Snow balls inferiores OI (A), vasculitis periférica en AGF (B) y EMQ demostrado por OCT (C).



izquierda en la RMN y la presencia de bandas oligoclonales en un LCR de características inflamatorias. Aunque es sugestivo de EM, por el momento no ha sido etiquetado definitivamente ni ha comenzado tratamiento. La uveítis cursa de forma crónica pero estable.

## DISCUSIÓN

La UI es la forma más común de uveítis en niños y adultos jóvenes. Comporta aproximadamente el 15% de todos los casos de uveítis, y alrededor del 20% de las pediátricas. El diagnóstico es básicamente clínico, presentándose con un inicio insidioso de visión borrosa y moscas volantes, siendo los hallazgos más contantes la vitritis y las «bolas de nieve» o «snow balls», exudados blanquecinos que se colocan en la parte inferior del vítreo periférico, junto a la retina, pero sin contactar con ella. De curso fundamentalmente benigno (80% de los casos) y crónico, el inicio del tratamiento dependerá de las complicaciones que presente, como el edema macular quístico o la inflamación persistente del vítreo.

La relación entre la NO y la EM es estrecha y conocida, de manera que, aunque un paciente no presente enfermedad sistémica demostrable, hasta el 38% de los que sufren un episodio agudo de NO desarrollará una EM a los 10 años del mismo, riesgo que aumenta con el inicio del invierno, la positividad del HLA-DR2 y con fenómeno de Uhthoff positivo. Sin embargo, la UI como manifestación inicial de la enfermedad es más infrecuente, por lo que no hay datos específicos de frecuencia y de riesgo. A grandes rasgos, ante una UI se debe sospechar una EM en mujeres que se encuentren, sobre todo, entre la 3.<sup>a</sup> y 4.<sup>a</sup> década de la vida y especialmente si son portadoras del HLA-DR15, subalelo del

HLA-DR2 (6-11). Por otra parte, se deben excluir todas las causas neurológicas y sistémicas posibles de uveítis, que incluyen el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de Behçet, SIDA, linfoma primario del SNC, enfermedad de Whipple, sarcoidosis o enfermedad de Lyme, entre otros (12,13). En los dos casos presentados se descartó patología infecciosa, sistémica y tumoral.

El diagnóstico de EM requiere, además de la exclusión de otras patologías, el cumplimiento de una serie de criterios dados fundamentalmente por la RMN, simple y con gadolinio, que permite valorar la diseminación espacial y temporal de la enfermedad. Se requiere al menos la existencia de 2 lesiones en T2 y la aparición de una nueva lesión en T2 y/o la presencia de una lesión gadolinio positiva en la RM de control (14). Es por esto que la paciente de nuestro caso clínico n.º 2 no cumple criterios, a pesar de la alta sospecha clínica que presenta.

En conclusión, la UI como manifestación inicial de una EM es un hecho poco común, pero posible, por lo que debe sospecharse en función de las características específicas de cada paciente, debiendo implicarnos activamente en su diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008; 372 (9648): 1502-17.
2. Blevins G, Martin R. Future immunotherapies in multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2003; 23: 147-58.
3. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23: 17-38.
4. Coyle PK. Multiple sclerosis clinical variants and differential diagnosis. In: *Continuum. Multiple Sclerosis*. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 10(6): 38-73.
5. Brydak-Godowska I, Drobecka-Brydak E, Ciszewska I, Skorska J, Paczek L. The intermediate uveitis with systemic symptoms: a case report. *Klin Oczna* 1999; 101 (2): 131-134.
6. Oruc S, Duffy BF, Mohanakumar T, Kaplan HJ. The association of HLA class II with pars planitis. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(5): 657-659.
7. Pérez Torregrosa VT, Martínez-Costa R. «Uveítis Intermedia - Pars Planitis». Grupo Multicéntrico para el estudio de las Uveítis. *Diagnóstico en Uveítis* 1995; 411-415.
8. Pérez Torregrosa VT, Martínez-Costa R. «Vitritis - Uveítis Intermedia». Grupo Multicéntrico para el estudio de las Uveítis. *Diagnóstico en Uveítis* 1995; 193-197.
9. Prieto JF, Dios E, Gutierrez JM, Mayo A, Calonge M, Herreras JM. Pars planitis: epidemiology, treatment, and association with multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2001; 9(2): 93-102.
10. Raja SC, Jabs DA, Dunn JP, Fekrat S, Machan CH, Marsh MJ, Bressler NM. Pars planitis: clinical features and class II HLA associations. *Ophthalmology* 1999; 106(3): 594-599.
11. Tang WM, Pulido JS, Eckels DD, Han DP, Mieler WF, Pierce K. The association of HLA-DR 15 and intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 1997; 123(1): 70-75.
12. Eckstein C, Saidha S, Levy M. A differential diagnosis of central nervous system demyelination: Beyond multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012; 259: 801-16.
13. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: A consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14: 1157-74.
14. Polman C, Reingold S, Banwell B, Clanet M, Cohen J, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69: 292-302.

# Debut ocular de neuro-Behçet no parenquimatoso

## *Onset ocular neuro-Behçet's non parenchymal*

ROCHA CABRERA P<sup>1</sup>, ÁNGEL PEREIRA D<sup>2</sup>, LOSADA CASTILLO MJ<sup>1</sup>,  
RODRÍGUEZ LOZANO B<sup>3</sup>, LOZANO LÓPEZ V<sup>2</sup>, LORENZO J. MORALES<sup>4</sup>

### RESUMEN

**Caso clínico:** Mujer de 57 años que acude por cefalea, afta dolorosa lingual y pérdida progresiva de la agudeza visual bilateral de 15 días de evolución. Se observa papilitis bilateral asimétrica con datos sugestivos por neuroimagen de papilitis derecha, recibiendo tratamiento con bolos de metilprednisolona. En la analítica destaca HLA-B51 positivo, anti-Ro positivo y proteinorraquia. Posteriormente realiza hematoma subdural, requiriendo drenaje por neurocirugía con resultado exitoso.

**Discusión:** La enfermedad parenquimatosa del neuro-Behçet, afecta predominantemente el tronco cerebral y a los ganglios basales. La no parenquimatosa puede provocar trombosis del seno dural, meningitis aséptica y vasculitis de pequeño vaso como el caso presentado.

**Palabras clave:** Neurobehçet, papilitis, debut, ocular, hematoma subdural.

### ABSTRACT

**Case report:** A 57-year-old woman suffering from headache, painful lingual sore and progressive bilateral visual acuity loss of 15 days of evolution. Asymmetric bilateral papillitis was observed with neuroimaging data suggestive of right papillitis, receiving treatment with boluses of methylprednisolone. The analytical results highlights HLA-B51 positive, anti-Ro positive and proteinorrachia. Subsequently performed subdural hematoma, requiring drainage by neurosurgery with successful result.

**Discussion:** The neuro-Behçet's parenchymal disease predominantly affects the brainstem and the basal ganglia. The non-parenchyma may cause dural sinus thrombosis, aseptic meningitis and small vessel vasculitis as the case presented.

**Keywords:** Neurobehçet, papillitis, debut, ocular, subdural hematoma.

---

<sup>1</sup> MD, PhD. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias.

<sup>2</sup> MD. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias.

<sup>3</sup> MD, PhD. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Canarias.

<sup>4</sup> PhD. Instituto de Enfermedades Tropicales y Salud Pública. Universidad de La Laguna.

Correspondencia:

P. Rocha Cabrera

Hospital Universitario de Canarias. Departamento de Oftalmología

Ofra s/n, 38320 Tenerife. España

procha975@yahoo.es

## INTRODUCCIÓN

Hulusi Behçet dermatólogo turco describe la tríada de las úlceras orales, genitales y uveítis en tres pacientes en 1937 (1). Esta enfermedad puede estar asociada a la participación de los grandes vasos, sistema nervioso central (SNC), el tracto gastrointestinal, articulaciones, riñones, sistema cardiopulmonar que pueden dar lugar a eventos trombóticos que son poco comunes pero pueden poner en peligro la vida del paciente (2-5).

La afectación neurológica o Neuro-Behçet (NB) se produce en aproximadamente el 5% de los pacientes, es una de las complicaciones más graves y suele estar asociada a un mal pronóstico (6).

Los pacientes pueden presentar lesiones focales del parénquima, lesiones en ganglios basales, trombosis venosa y arterial, meningoencefalitis inmune (7), síntomas psiquiátricos (6) y mielitis multifocal (8). La participación no parenquimatosa es inusual.

En este artículo se describe un caso de enfermedad NB con una presentación ocular sin afectación parenquimatosa.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 57 años que acude por pérdida progresiva de la agudeza visual bilateral, más intensa en el ojo derecho y cefalea de 15 días de evolución. La exploración neurológica es normal y presenta afta dolorosa lingual (fig. 1). La agudeza visual (AV) es de 1,5 m dedos en el ojo derecho (OD) y 0,7 en el ojo

izquierdo (OI). La biomicroscopía bilateral y tonometría son normales.

El fondo de ojo muestra papilitis bilateral asimétrica (fig. 2) sin edema macular. La tomografía computarizada (TAC) informa de normalidad y la imagen de la resonancia magnética (RMN) muestra un aumento de la señal del nervio óptico sugerente de neuritis óptica derecha (fig. 3). En el líquido cefalorraquídeo (LCR), se visualiza nivel de proteínas ligeramente elevadas con linfocitosis.

Los potenciales evocados visuales describen un retraso en la latencia del componente P100 con una reducción de su amplitud, reducción de la amplitud de la onda N95 y P50 compatible con neuritis óptica derecha, evidenciando normalidad en el ojo izquierdo.

En las pruebas de laboratorio se aprecia VSG de 18 mm/h, PCR 5 mg/dl, ECA 23 U/L, HLA-B51 positivo, ANCA y FR negativos. ANA 1/80 + con patrón de grano fino, anti-Ro positivo y otros ENAs negativos. Toda la serología infecciosa y Mantoux es negativa.

El cultivo de LCR y bandas oligoclonales son negativos.

La biopsia del fragmento del afta lingual informa de ulceración epitelial e infiltrado inflamatorio mixto intenso consistente en linfocitos, eosinófilos y neutrófilos que se entremezclan entre los fascículos musculares



Fig. 1: se observa afta lingual lateral izquierda.

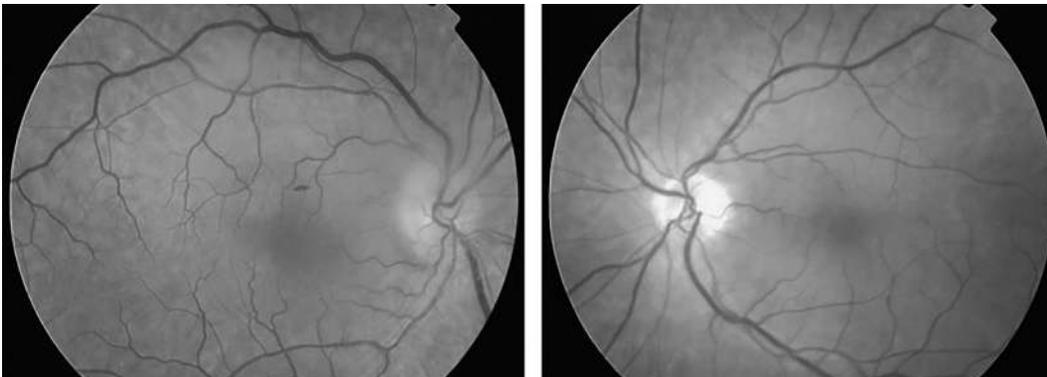


Fig. 2: a) Retinografía de ojo derecho en donde se observa papilitis. b) Retinografía de ojo izquierdo en donde se observa leve papilitis.

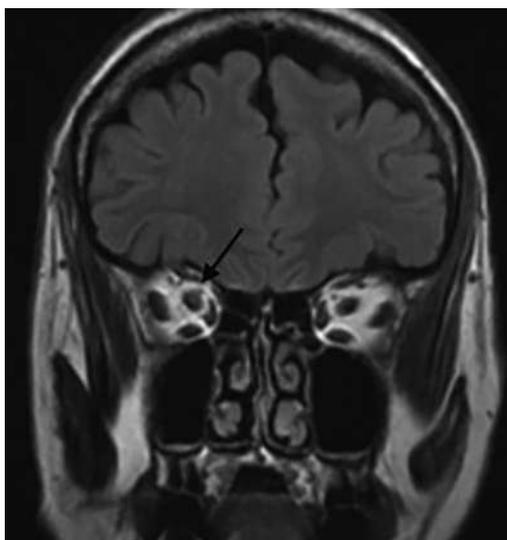


Fig. 3: corte coronal T2 flair de la RMN en donde se observa un incremento de la señal alrededor del nervio óptico señalado con la flecha.



Fig. 4: corte axial de TAC en donde se visualiza hematoma subdural de 1,8 cm que comprime lóbulo frontal derecho y produce desplazamiento de la línea media que drena posteriormente el Servicio de Neurocirugía.

linguales, todos ellos compatibles con enfermedad ulcerativa.

Con el diagnóstico presuntivo de la enfermedad de Behçet la paciente es ingresada, recibiendo bolos de metilprednisolona de 1 gramo al día durante 5 días y ácido acetilsalicílico 100 mg/día con respuesta favorable, pero ocho días más tarde, la paciente refiere cefalea intensa, midriasis que no responde a la luz y crisis convulsiva tónico-clónica en brazo izquierdo de pocos segundos de duración. Un segundo TAC muestra hematoma subdural (fig. 2b) siendo drenado por el departamento de Neurocirugía con evolución favorable posterior.

Por tanto, estamos ante un caso de papilitis bilateral asimétrica, afta lingual, pleocitosis discreta con proteinorraquia, todo ello compatible con NB sin afectación parenquimatosa.

Posteriormente la cefalea persiste pero con mejoría de la papilitis de manera progre-

siva y persistiendo restos mínimos de hematoma subdural con AV final de 0,5 en OD y de 0,8 en OI.

Se realiza disminución progresiva de la dosis de corticosteroides e instauración de azatioprina con buena evolución posterior.

## DISCUSIÓN

La manifestación ocular de la enfermedad de Behçet es generalmente con uveítis bilateral y se produce normalmente de 2 a 3 años después de su debut, en el 10-20% de los pacientes. (9) La uveítis es crónica, bilateral, recurrente y puede conducir a una morbilidad significativa. El hipopion es un sello distintivo de la enfermedad de Behçet, observada en un tercio de los casos.

La vasculitis retiniana puede ser una causa importante de la pérdida visual en más de 25% de los pacientes, aunque el pronóstico ha mejorado con el uso de inmunosupresores y de agentes biológicos (10,11). Otras lesiones oculares descritas son: escleritis, queratitis, hemorragia vítrea, neuritis óptica, oclusión de la vena retiniana y neovascularización retiniana central (12).

El NB se define por la presencia de sintomatología neurológica y/o síntomas psiquiátricos con anomalías compatibles en la RMN y / o en el LCR (13).

Las manifestaciones del SNC se producen en el 5-10% de los pacientes (2).

La afectación del parénquima es la más frecuente (80%) de los casos y afecta particularmente al tronco del encéfalo (14).

La enfermedad no parenquimatosa puede provocar trombosis del seno dural, vasculitis arterial y meningitis aséptica, como en nuestro caso. La presentación clínica es muy variable, pero lo más característico son los signos piramidales, hemiparesia, cambios en el comportamiento, cefalea y alteraciones esfinterianas (14). El LCR es habitualmente normal, pero puede mostrar un aumento de la concentración de neutrófilos con o sin células y un aumento de la concentración de las proteínas y, a veces aumento de la presión intracraneal. Cuando se presenta enfermedad neurológica puede dar lugar a una alta morbilidad (15), siendo la mortalidad estimada en torno al 5-10% (14,15). En nuestro caso, la enfermedad de Behçet provoca vasculitis de

pequeños vasos (16), que afecta a arteriolas y vénulas, pudiendo haber causado un hematoma subdural, probablemente secundario a la ruptura de los vasos inflamados y ayudado por el tratamiento antiplaquetario prescrito.

El uso de ciclosporina está contraindicado en la enfermedad NB, así que uno de los fármacos indicados es la azatioprina. Hay evidencia de que la ciclosporina en la enfermedad de Behçet podría ser un factor desencadenante de los síntomas neurológicos (17).

El tratamiento precoz puede cambiar el pronóstico de la enfermedad por NB, la banalidad de las úlceras bucales dificulta el diagnóstico primario de Behçet. A pesar del tratamiento precoz con megadosis de esteroides, la paciente realiza un cuadro infrecuente y poco descrito de hematoma subdural.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1175-83.
2. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-91.
3. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuruyudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 60-76.
4. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B, Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122: 2171-81.
5. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999; 122: 2183-94.
6. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçets disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999; 122: 2171-82.
7. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009; 8: 192-204.
8. Moskau S, Urbach H, Hartmann A, et al. Multifocal myelitis in Behçet's disease. *Neurology* 2003; 60: 517.
9. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 60-76.
10. Muhaya M, Lightman S, Ikeda E, et al. Behçet's disease in Japan and in Great Britain: a comparative study. *Ocular Immunology and Inflammation* 2000; 8: 141-148.
11. Saygin C, Uzunaslan D, Hatemi G. Currently Used Biologic Agents in the Management of Behçet's Syndrome. *Curr Med Chem.* 2015; 22(16): 1976-85.
12. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *British Journal of Ophthalmology* 2003; 87: 1175-1183.
13. Casanova Peño I, De las Heras Revilla V., Parejo Carbonella B., et al. Neurobehçet disease: clinical and demographic characteristics. *European Journal of Neurology* 2012, 19: 1224-1227.
14. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999; 122(11): 2171-2182.
15. Siva A, Kantarci OH, Saip S, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *Journal of Neurology* 2001; 248: 95-103.
16. Kocer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, et al. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1015-24.
17. Hayashi T, Mizuki N. Ocular manifestations in Behçet's Disease. *Japan Medical Association Journal* 2006; 49 (7-8): 260-268.

# Uveítis herpéticas: descripción de una serie de casos

## *Herpetic uveitis: description of cases series*

GARCÍA GARCÍA UD<sup>1</sup>, TEJERA SANTANA M<sup>1</sup>, RODRÍGUEZ GONZÁLEZ F<sup>2</sup>,  
REYES RODRÍGUEZ MÁ<sup>2</sup>, HERNÁNDEZ FF<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Descripción de serie de casos de uveítis herpéticas valoradas en la consulta monográfica de uveítis del Hospital Universitario Doctor Negrín en un periodo de 9 años.

**Material y método:** Estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de uveítis herpéticas recogidos en la consulta monográfica de Uveítis desde Junio 2007 hasta Junio 2016. Se analizaron datos demográficos (sexo y edad), lateralidad, patrón anatómico, etiología, hallazgos biomicroscópicos, agudeza visual (AV), presión intraocular (PIO), serología y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tratamiento, tiempo de seguimiento y desarrollo de complicaciones.

**Resultados:** Se obtuvieron 49 ojos de 45 pacientes. La edad media al diagnóstico fue de 54,1 años ( $\pm 19,3$ ). El tiempo medio de seguimiento fue de 53,8 (7-116) meses. La afectación fue unilateral en todos los pacientes, excepto en cuatro que fue bilateral. En cuanto al patrón anatómico se clasificaron en 23 queratouveítis (46,9%), 15 uveítis anteriores (32,7%), dos queratouveítis con uveítis intermedia, una uveítis intermedia y posterior y cinco de panuveítis, tres bilaterales. Los hallazgos clínicos más frecuentes fueron la presencia de precipitados queráticos (81,6%), queratitis activa o leucomatosa (53,1%), el elevación de la PIO (51%) y atrofia de iris (24,5%). En cuanto a las complicaciones, las más frecuentes fue la catarata (26,5%) y el glaucoma secundario (16,3%). El 53,7% recibió tratamiento con antivíricos orales más de 12 meses. La AV final fue  $< 0,5$  en el 30,6%.

**Conclusiones:** El diagnóstico clínico precoz y los antivíricos orales profilácticos a largo plazo en el tratamiento de las uveítis herpéticas son importantes para evitar recurrencias y conseguir un buen pronóstico visual.

**Palabras clave:** Uveítis anterior, queratouveítis, virus herpes simple, virus varicella zoster, citomegalovirus.

---

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canarias, Las Palmas.

<sup>1</sup> MIR Oftalmología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Servicio de Oftalmología.

<sup>2</sup> Licenciado en Medicina. FEA de Oftalmología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Servicio de Oftalmología.

<sup>3</sup> Licenciado en Medicina. FEA de Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Servicio de Reumatología.

Correspondencia:

Úrsula Dasentí García García

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Barranco La ballena s/n. Las Palmas  
ursulagarcia89@gmail.com

## SUMMARY

**Objective:** Description of a series of herpetic uveitis cases treated in the uveitis monographic consultation at Hospital Universitario Doctor Negrín during a period of 9 years.

**Materials and methods:** Retrospective study of medical histories of patients diagnosed as herpes uveitis recruited in the monographic consultation from June 2007 to June 2016. Demographic data (sex and age), laterality, anatomical pattern, etiology, biomicroscopic findings, visual acuity (VA), intraocular pressure (IOP), serology and polymerase chain reaction (PCR), treatment, follow-up and development of complications were analysed.

**Results:** 49 eyes from 45 patients were obtained. The mean age at diagnosis was 54.1 years ( $\pm 19.3$ ). The mean follow-up period was 53.8 (7-116) months. The involvement was unilateral in all patients except for 4 bilateral patients. The anatomical pattern was: 23 keratouveitis (46.9%), 15 anterior uveitis (32.7%), 2 keratouveitis with intermediate uveitis, one intermediate and posterior uveitis and five panuveitis, three of which were bilateral. The most frequent clinical findings were the presence of keratic precipitates (81.6%), active keratitis or corneal scars (53.1%), elevation of IOP (51%) and iris atrophy (24.5%). The most frequent complications were cataract (26.5%) and secondary glaucoma (16.3%). 53.7% received oral antiviral therapy for more than 12 months. Final VA was  $<0.5$  in 30.6%.

**Conclusions:** Early clinical diagnosis, prophylactic and long-term oral antivirals therapy in herpetic uveitis help to improve visual prognosis and prevent recurrences.

**Key words:** Anterior uveitis, keratouveitis, herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones por virus de la familia Herpes viridae constituyen una causa importante de morbilidad en todo el mundo (1). De las más de cien especies de virus que existen, sólo ocho pueden infectar al ser humano y de esas ocho, son seis las especies que pueden causar enfermedad ocular: virus herpes simple tipo 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), virus varicella zoster (VVZ), virus de Epstein-Barr, citomegalovirus (CMV) y virus herpes humano 8 (VHH-8) (2). Las manifestaciones clínicas de las infecciones oculares herpéticas, abarcan un amplio espectro, incluyendo el segmento anterior y el posterior: blefaritis, conjuntivitis, queratitis, escleritis, iridociclitis, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa, neuritis óptica (3).

El conjunto de uveítis herpéticas causadas por VHS, VVZ y CMV constituyen entre un 4,5% y un 18,6% de las uveítis en países desarrollados, siendo la segunda causa más importante de uveítis y la primera de las uveítis infecciosas (4).

El diagnóstico de las uveítis herpéticas es clínico en la mayoría de casos. Las características clínicas de estas uveítis anteriores, tienen

ciertas diferencias en función de la especie de virus herpes responsable. En el caso de las uveítis anteriores producidas por VHS, pueden estar asociadas o no a queratitis dendrítica, pueden ser no granulomatosas, con precipitados retroqueráticos (PK) de tamaño variable y tyndall de poco grado. También puede haber queratitis estromal y endotelitis, además de la presencia de atrofia sectorial o parcheada de iris. Suele aparecer con hipertensión ocular por la inflamación de la malla trabecular.

En caso del VVZ, la afectación ocular suele estar precedida o coincidir con afectación cutánea en forma de erupción vesicular, limitada a la división oftálmica del nervio trigémino, aunque no en todos los casos existen lesiones cutáneas (herpes zóster sine herpete) (5). En las uveítis por VVZ suele existir mayor inflamación, tyndall 2-3+, precipitados retroqueráticos marronáceos y sinequias posteriores. También es común la atrofia sectorial del iris y el aumento de la presión intraocular (PIO).

La afectación ocular por CMV suele manifestarse en forma de retinitis en pacientes con inmunodeficiencia severa. Las uveítis anteriores por CMV han sido descritas en pacientes inmunocompetentes (6), caracterizándose por ser subclínica, presencia de PK

difusos y de curso crónico o presentar recurrencias. También puede acompañarse con elevación de la PIO. No suelen presentar sinequias posteriores, y la atrofia de iris es inconstante (7,19)

En el caso del virus de Epstein Barr, las uveítis son de curso subagudo, con mayor frecuencia bilaterales, granulomatosas o no; también pueden presentar atrofia de iris y desarrollar glaucoma secundario.

El objetivo del estudio fue analizar las características demográficas, clínicas, tratamiento, complicaciones y evolución de los pacientes con uveítis herpéticas seguidas en nuestra consulta monográfica de Uveítis

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de uveítis herpética. El estudio incluyó a 45 pacientes (49 ojos) en seguimiento en la consulta monográfica de Uveítis del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín entre junio de 2007 y junio de 2016.

El diagnóstico de uveítis herpética se realizó por la presencia de queratitis dendrítica activa o crónica, y en los casos de pacientes que no tenían afectación corneal, el diagnóstico de sospecha se basó en la existencia de episodios de inflamación agudos recurrentes, unilaterales, teniendo en cuenta la PIO y los hallazgos por biomicroscopía. En los casos de sospecha diagnóstica se pidió serología para familia virus herpes y se realizó extracción de humor acuoso con análisis por PCR coincidiendo con episodios agudos de inflamación.

Los parámetros estudiados fueron: sexo, edad al inicio de la enfermedad, patrón anatómico (uveítis anterior, intermedia, posterior y panuveítis), lateralidad, curso clínico (agudo, crónico, recurrente). Los criterios de «The Standardization of Uveítis Nomenclature Working Group» (SUN) fueron utilizados para clasificar la intensidad, y la localización anatómica (9). Se analizaron las características de los PK, el tipo de queratitis (dendrítica, estromal, endotelitis), la existencia o no de atrofia de iris, la PIO por tonometría de Goldmann, la AV en escala decimal, al diagnóstico y en la última visita, si requirieron tratamiento antivírico tópico y/o sistémico,

corticoides tópicos y/o sistémicos, tiempo de seguimiento y desarrollo de complicaciones.

## RESULTADOS

Se seleccionaron 45 pacientes (49 ojos) de los 650 pacientes seguidos en consulta (6,92%) con la sospecha de uveítis herpéticas. De ellos 24 eran mujeres (53,3%). La edad media al diagnóstico fue de 54,1 años (con una desviación estándar [DS] de 19,3). El tiempo medio de seguimiento fue de 53,8 (7-116) meses.

En cuanto al patrón anatómico, 23 de los 49 ojos fueron clasificados de queratouveítis (46,9%), 15 de uveítis anterior sin afectación corneal ni de otras estructuras (32,7%), dos queratouveítis con uveítis intermedia, uno de uveítis intermedia y posterior y cinco de panuveítis, tres de ellos con afectación bilateral. De las 15 uveítis anteriores, sin afectación corneal, tres fueron clasificadas finalmente como probables iridociclitis heterocrómicas de Fuchs.

La afectación fue unilateral en todos los pacientes, excepto en cuatro que la afectación fue bilateral, tres casos de panuveítis por citomegalovirus, y un caso de uveítis anterior por citomegalovirus.

Se pidió serología para familia herpesviridae a 29 de los 45 pacientes, de los cuales todos fueron positivos (IgG positivo) para una o varias especies de familia herpes. IgG VHS fue positivo en 20 pacientes (44,4%). IgG para VVZ fue positivo en 20 pacientes (44,4%). IgG VEB fue positivo en 19 pacientes (42,2%), e IgG para CMV fue positivo en 14 pacientes (31,1%).

Se realizó extracción de humor acuoso para estudio por PCR en 32 de los 49 ojos afectados, siendo positivas 19 de ellas, 12 para CMV, 4 para VHS, una para VEB, una para VHS/VVZ y 1 para CMV y VEB.

Finalmente fueron clasificadas clínicamente de uveítis por citomegalovirus 12 pacientes (26,7%), todos ellos confirmados por PCR de humor acuoso. Dentro de éstos se observaron siete pacientes con uveítis anterior, todos ellos inmunocompetentes, uno con afectación bilateral. La afectación posterior se observó en cinco pacientes, todos ellos inmunocomprometidos: cuatro VIH positivos, y otro con diagnóstico de leucemia linfática aguda. Los casos eran, tres de retinitis por CMV (uno de ellos bilateral), un caso

neurrorretinitis por CMV en ojo derecho y retinitis por CMV en ojo izquierdo, y otro de retinitis por CMV en ojo derecho y necrosis retiniana aguda por CMV en ojo izquierdo.

Respecto a las uveítis no causadas por CMV, se asumió como agente etiológico el virus herpes zóster en siete de los 45 pacientes (15,6%) por la presencia erupción cutánea activa, típica del herpes zóster, que afecta al territorio de la rama oftálmica del nervio trigémino. Cuatro casos fueron confirmados de uveítis por VHS por PCR. Un caso PCR positivo tanto para VHS y VVZ, y otro positivo para VHS tipo I y II. La gran mayoría fueron diagnosticadas de uveítis herpéticas por los hallazgos en la biomicroscopía (46,7%).

En cuanto a los hallazgos clínicos y complicaciones encontradas se describen en la tabla 1. El hallazgo más frecuente fue la presencia de precipitados queráticos (PK) tanto finos como gruesos (fig. 1) recogidos al menos una ocasión en un 81,6% de los pacientes. No se encontraron diferencias en el tipo de PK siendo finos en el 52,2%. La afectación corneal en forma de queratitis activa o leucomatosa aparece en un 53,1 % de los ojos y se describe con detalle en la tabla 2. En un 51% de los casos se recogió un episodio de elevación aguda de la PIO en el momento de la inflamación, con un valor medio de 36 mmHg. La atrofia de iris, tanto sectorial como parcheada, fue observada en el 24,5 % de los ojos (fig. 2).

En cuanto a las complicaciones, las más frecuentes fueron la aparición de cataratas en 13 ojos (26,5 %) y el glaucoma secundario en ocho ojos (16,3%), de los que tres requirieron cirugía filtrante (trabeculectomía) y cinco se controlaron con tratamiento médico. Además se desarrolló edema macular quístico en seis ojos, membrana epirretiniana en tres ojos (6,1%) y desprendimiento de retina exudativo en dos (4,1%).

En cuanto a los diferentes patrones de afectación corneal, se describen en la tabla 2.

En el debut y durante el seguimiento 26 pacientes presentaron afectación corneal activa y 12 ojos presentaron leucomas corneales. De estos 26 pacientes, 15 presentaron queratitis epitelial (57,7%), 11 en forma de queratitis dendrítica, dos en forma de úlcera geográfica y dos presentaron queratitis dendríticas que se complicaron con úlcera geográfica; Hubo cinco casos de los 26 con afectación corneal, de queratitis estromal (19,2%), y otros seis de

**Tabla 1: Hallazgos clínicos y complicaciones**

Hallazgos por biomicroscopía	Número de ojos N=49 (%)
Afectación corneal	26 (53,1%)
Precipitados queráticos (PK)	40 (81,6%)
Finos	21
Gruesos	14
Finos y gruesos	5
Atrofia de iris	12 (24,5 %)
Elevación PIO (> 21 mmHg)	25 (51 %)
Cataratas	13 (26,5 %)
Glaucoma secundario	8 (16,3%)
Edema macular quístico	6 (12,2%)
Membrana epirretiniana	3 (6,1%)
Desprendimiento retina exudativo	2 (4,1%)
AV final < 0,5	15 (30,6%)

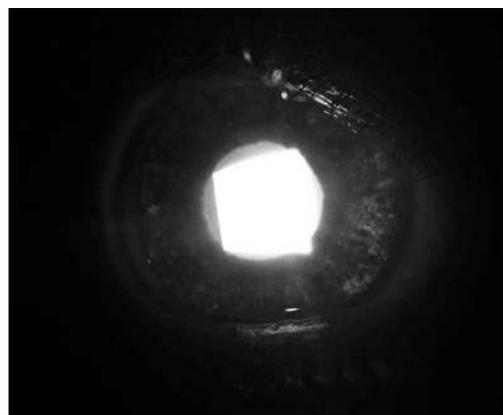
endotelitis (23,1%). En la evolución 12 pacientes presentaron leucomas corneales.

Respecto al pronóstico visual, se observó que el 30,6% de los 49 ojos, tenía una AV al final del seguimiento <0,5.

Debido a las diferencias clínicas entre la afectación por herpes simple y/o zóster res-



*Fig. 1: Precipitados retroqueráticos.*



*Fig. 2: Atrofia difusa de iris observada por transiluminación.*

Tabla 2: Características del daño corneal

Epitelial (N=26)			Estromal	Endotelitis	Leucomas (N= 49)
Dendritas (D)	Ulcera Geografica (UG)	D + UG			
11	2	2	5	6	12
15 (57,7%)			5 (19,2%)	6 (23,1%)	(24,5%)

pecto a citomegalovirus se realizó un análisis de los datos por grupos separados, como se observa en la tabla 3.

Respecto a la afectación clínica en el grupo de uveítis por CMV la afectación corneal y la atrofia de iris sólo se recogió en un caso (6,3%). En cuanto a los precipitados queráticos estaban presentes en la mayoría de los ojos (12 ojos, 75%), al igual que la elevación de la presión intraocular que aparece en el 93,8% de los casos. Las complicaciones son relativamente diferentes, puesto que el patrón de afectación por citomegalovirus, abarca más casos de uveítis posteriores y panuveítis, que se asocian a complicaciones como edema macular quístico, cinco ojos (31,2%) y desprendimiento de retina exudativo, dos casos (12,5%). La aparición secundaria de cataratas y glaucoma también supuso una complicación en este grupo, con 3 y 2 casos respectivamente. Sólo se recogió un caso de membrana epirretiniana.

Por otro lado, el grupo de uveítis por VHS/VVZ predomina la afectación corneal, cataratas y glaucoma secundario.

En cuanto al tratamiento, todos los pacientes recibieron corticoides tópicos durante los episodios agudos. Los 26 pacientes con afectación corneal recibieron antiviricos tópicos.

De los 45 pacientes, 41 fueron tratados con antiviricos orales (90,9%), de los cuales 22 mantuvieron el tratamiento más de 12 meses (53,7%). Las uveítis por CMV, todas fueron tratadas con valganciclovir oral con dosis de inducción de 900 mg c/12 h durante 6 semanas, y 8 pacientes requirieron dosis de mantenimiento (900 mg c/24 h) durante más de 12 meses (24). Siete pacientes requirieron además inyecciones intravítreas de antiviricos, un caso de uveítis intermedia y posterior requirió dos inyecciones intravítreas de Foscarnet (2,4 mg/0,1 ml) y seis pacientes con diagnóstico confirmado por PCR de panuveítis por citomegalovirus, se trataron con inyecciones intravítreas de Foscarnet (2,4 mg/0,1 ml) y Ganciclovir (200 µg/0,1 ml), con una mediana dos inyecciones de Foscarnet y tres de Ganciclovir, excluyendo un caso que recibió 13 inyecciones intravítreas de Foscarnet y Ganciclovir. Se empleó corticoesteroides orales a corto plazo en 10 pacientes (20,4%).

## DISCUSIÓN

Las uveítis anteriores, al igual que en nuestra serie, son la forma más común de pre-

Tabla 3: Hallazgos clínicos y complicaciones, separado por grupos

Hallazgos por biomicroscopia	Número de ojos N=49 (%)	VHS/VVZ N= 33 (67,3%)	CMV N=16 (13,7%)
Afectación corneal	26 (53,1%)	25 (75,8%)	1 (6,3%)
Precipitados queráticos (PK)	40 (81,6%)	28 (84,8%)	12 (75%)
	Finos	21 (52,5%)	15 (45,4%)
	Gruesos	14 (35%)	11 (33%)
	Finos y gruesos	5 (12,5%)	2 (6%)
Atrofia de iris	12 (24,5 %)	11 (33,3%)	1 (6,3%)
Elevación PIO (> 21mmHg)	25 (51 %)	16 (48,5%)	15 (93,8%)
Cataratas	13 (26,5 %)	10 (30,3%)	3 (18,8%)
Glaucoma secundario	8 (16,3%)	6 (18,1%)	2 (12,5%)
Edema macular quístico	6 (12,2%)	1 (3%)	5 (31,2%)
Membrana epirretiniana	3 (6,1%)	2 (6%)	1 (6,3%)
Desprendimiento retina exudativo	2 (4,1%)	0	2 (12,5%)
AV final < 0,5	15 (30,6%)	9 (27,3%)	6 (37,5%)

sentación de las uveítis herpéticas, aunque en algunos casos se puede presentar como uveítis intermedia, posterior o panuveítis.

El patrón de la atrofia de iris puede orientarnos a la etiología, pero no es concluyente, por lo que no se ha tenido en cuenta para la clasificación etiología. En nuestro estudio, la atrofia de iris está presente en un 24,5% de todos los pacientes, pero en el subgrupo de uveítis anteriores o queratouveítis, el porcentaje que presenta atrofia de iris es superior, un 31%, algo inferior a la encontrada por Miserocchi et al (10) con un 41% en uveítis por VHS y en un 25% de las causadas por VVZ, Nalcacioglu-Yüksekkaya (11) con un 49,4% y Tugal-Tutkun et al (12), en el que el porcentaje de ojos con atrofia de iris es del 48%.

En nuestra serie el tipo de PK en el grupo de VHS/VVZ fueron finos para el 45,4% y gruesos en el 33,3%. Este último similar al 37,9% observado por Nalcacioglu-Yüksekkaya et al (11). Aunque diferente respecto a otras series, Miserocchi et al (10), observaron precipitados no granulomatosos en el 80 y 96% de uveítis por VHS y VVZ y Tugal-Tutkun et al. (12), presentan un 93,9% de pacientes con precipitados gruesos.

Aunque la infección ocular por CMV es más frecuente que se presente en individuos inmunodeprimidos como una retinitis, también hay que pensar en el CMV como agente etiológico en uveítis anteriores crónicas o recurrentes hipertensivas en pacientes inmunocompetentes, manifestada en algunos casos como endotelitis (16-18), como apreciamos en un paciente. Como se observa en muchas series, la uveítis anterior suele ser hipertensiva (18,19), al igual que en la nuestra, en la que los 9 casos debutaron con elevación de la PIO. La presencia de atrofia de iris, no es tan constante pero también está descrita (17,20), observada en sólo uno de nuestros casos.

En nuestra serie encontramos 9 casos de uveítis anterior crónica por CMV confirmado con PCR. Es importante pensar en esta entidad en los casos de Síndrome Posner-schlossman o iridociclitis heterocrómica de Fuch, por tener un comportamiento clínico similar y una posible causa infecciosa por familia herpes.

Las infecciones por CMV en pacientes inmunocomprometidos suelen tener una presentación diferente. La infección oportunista ocular más frecuente es la retinitis por CMV, entre un 20-30% de los pacientes con diag-

nóstico de SIDA desarrollan, normalmente en etapas tardías, retinitis por CMV (19), esto coincide con nuestros casos, puesto que las retinitis por CMV se dieron en 4 pacientes VIH positivo, y un paciente con leucemia linfática aguda. Se ha observado un caso de neurorretinitis y otro de necrosis retiniana aguda como lo observado en otras series (21).

El papel del VEB está por determinar porque en algunas ocasiones puede ser solamente espectador y no el verdadero causante de la infección (8). Encontramos PCR positivo a VEB en dos casos, uno de ellos asociado a CMV.

El diagnóstico mediante técnicas de PCR en las uveítis herpéticas se reserva para los casos en los que existen dudas diagnósticas o refractariedad al tratamiento. Debido a su rapidez y mayor sensibilidad ha desplazado al cultivo viral. La sensibilidad varía mucho entre estudios, situándose entre un 25-100%, siendo mayor cuando hacemos coincidir la extracción de humor acuoso con un brote de la enfermedad. En los últimos años se ha desarrollado la PCR en tiempo real, es una técnica cuantitativa que nos da información acerca del número de copias virales, lo que se relacionaría con la severidad del cuadro.

Las complicaciones más frecuentes recogidas en nuestro estudio fueron el glaucoma y las cataratas. La elevación de la PIO ha sido atribuida a la trabeculitis producida por el propio virus o a la obstrucción del trabéculo por células inflamatorias. En nuestro estudio se observó un 18,1% de glaucoma secundario en el grupo de VHS y VVZ. En el estudio de Nalcacioglu-Yüksekkaya (11), la tasa de glaucoma secundario fue de 17,7% similar al nuestro. Tugal-Tutkun et al (12) presenta en su estudio una tasa de 1,8% de aparición de glaucoma mientras que Van der Lelij et al (13) hablan de un aumento de la PIO en el 90% de los casos. Para Miserocchi et al. (10) la prevalencia fue de 54 y 38% para VHS y VVZ respectivamente. Sin embargo, no queda claro si en estos dos últimos estudios se han incluido elevaciones transitorias de la PIO. En el grupo de CMV, también desarrollaron glaucoma dos pacientes con uveítis anterior crónica, que requirieron cirugías filtrantes durante el seguimiento.

La inflamación crónica y el uso de corticoides tópicos durante largos periodos juegan un papel importante en el desarrollo de cataratas, apareciendo en el 26,5% de nuestros

pacientes. En la serie de casos de Nalcacioglu-Yüksekkaya et al (11), las cataratas aparecen como complicación en un 10,1% de los 79 ojos. Wensing et al (14) describen el desarrollo de cataratas como una complicación presente en el 32 y 12,5% de las uveítis por VHS y VVZ, respectivamente. Para Miserocchi la aparición de cataratas fue de 20 y 29% para VHS y VVZ, respectivamente.

En cuanto a las complicaciones más graves, se recogió un caso de desprendimiento de retina bilateral secundario a retinitis por CMV que requirió cirugía vitreoretiniana. Jabs et al (22) describieron una tasa de desprendimiento de retina de 2,3% por ojo y año en una serie de 503 pacientes con retinitis por CMV tras un seguimiento de 5 años.

En cuanto al pronóstico visual, está relacionado sobre todo con el desarrollo de leucomas corneales, cataratas y si existe compromiso del segmento posterior. La proporción de pacientes en nuestro grupo de uveítis anteriores por VHS/VVZ con una AV  $\geq 0,5$  fue del 72,7%, similares resultados a los de Tugal-Tutkun et al (12) (AV  $> 0,5$  de 83,3%) y Van der Lelij et al (13) con una AV  $\geq 0,6$  en el 93,5% de los pacientes. Hay otros trabajos en los que los pronósticos visuales son algo peores, pero está probablemente relacionado con un mayor número de casos en los que se afecta el segmento posterior (10). En la serie de Jabs et al (22) de 503 pacientes VIH positivos con retinitis por CMV los resultados sobre el deterioro visual mostraron una tasa 7,9% por ojo y año para AV  $< 0,5$  y un 3,4% por ojo y año ceguera legal (AV  $\leq 0,10$ ), frente a los casos de retinitis por CMV de nuestra serie que presentan un deterioro visual con AV  $< 0,5$  el 37,5%.

En cuanto al tratamiento el uso de corticoides tópicos y antivíricos orales son el fundamento del tratamiento de las uveítis herpéticas en la mayoría de los estudios (2,10,12-14). En la consulta monográfica los antivíricos de elección fueron el famciclovir y el valaciclovir para las uveítis por VHS y VVZ. Sólo dos pacientes iniciaron tratamiento con aciclovir. En cuanto a los tratamientos a largo plazo ( $>12$  meses) Uchoa et al (14) muestran la eficacia de su uso para evitar las recurrentes. El «Herpetic Eye Disease Study Group» (23) demostró que el uso de aciclovir oral disminuía el número de recurrencias. En nuestro estudio el 39,4% de los pacientes del grupo de uveítis por VHS o VVZ recibie-

ron tratamiento antivírico oral a largo plazo, porcentaje algo mayor que en el estudio de Tugal-Tutkun et al (12) y Nalcacioglu-Yüksekkaya (11) en los que un 13 y 11,4% respectivamente recibieron tratamiento a largo plazo. El alto coste económico del tratamiento a largo plazo limitaría el uso en algunos estudios (12).

En cuanto al tratamiento de las uveítis anteriores y retinitis por CMV, el valganciclovir oral en dosis de inducción (900 mg c/12 h) y mantenimiento (900 mg c/24 h) en el caso de ser necesaria muestra buena respuesta (24). Aunque en los inicios, la terapia intravítrea se reservaba para pacientes que rechazaban o eran intolerantes al tratamiento sistémico, varios estudios demuestran que se pueden utilizar ambos tratamientos como terapia de inducción (25-27). El foscarnet intravítreo (2.400  $\mu\text{g}/0,1$  ml) se inyecta en fase de inducción con intervalos de 72 horas, seguido por una dosis semanal en la fase de mantenimiento. La inyección intravítrea de ganciclovir es bisemanal durante la fase de inducción, seguida por dosis semanales en la fase de mantenimiento (25).

## CONCLUSIÓN

Es importante descartar una causa infecciosa de origen herpético sobre todo en pacientes con uveítis anteriores crónicas hipertensivas. Realizar un diagnóstico clínico precoz, solicitando pruebas de biología molecular mediante PCR si existe duda o sospecha diagnóstica, para iniciar tratamiento adecuado y evitar desarrollo de complicaciones posteriores que juegan un papel fundamental en el deterioro visual. Algunos de los pacientes pueden estar años con tratamiento corticoide tópico e inmunosupresor antes de realizar el diagnóstico correcto.

Por otro lado entendemos que la base del tratamiento de las uveítis herpéticas, dado que es una infección latente-crónica, es el uso de corticoesteroides tópicos combinados con antivíricos sistémicos, incluso de manera profiláctica y a largo plazo para evitar recurrencias.

A pesar de la cronicidad y/o recurrencia, el pronóstico visual es bueno, a menos que produzcan leucomas corneales o haya afectación del polo posterior.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gaynor BD, Margolis TP, Cunningham ET. Advances in diagnosis and management of herpetic uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2000; 40(2): 85-109.
2. Cunningham ET. Diagnosing and treating herpetic anterior uveitis. *Ophthalmology.* 2000; 107(12): 2129-2130.
3. Francis PJ, Jackson H, Stanford MR, Graham EM. Inflammatory optic neuropathy as the presenting feature of herpes simplex acute retinal necrosis. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87(4): 512-514.
4. Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2007; 55(3): 173.
5. Silverstein BE, Chandler D, Neger R, Margolis TP. Disciform keratitis: a case of herpes zoster sine herpette. *Am J Ophthalmol.* 1997; 123(2): 254-255.
6. Woo JH, Lim WK, Ho SL, Teoh SC. Characteristics of cytomegalovirus uveitis in immunocompetent patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015; 23(5): 378-383.
7. Jap A, Chee SP. Viral anterior uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22(6): 483-488.
8. Groot-Mijne JD, de Visser L, Zuurveen S, Martinus RA, Völker R, Ninette H, et al. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150(5): 628-636.
9. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140(3): 509-516.
10. Miserocchi E, Waheed NK, Dios E, Christen W, Merayo J, et al. Visual outcome in herpes simplex virus and varicella zoster virus uveitis: a clinical evaluation and comparison. *Ophthalmology.* 2002; 109(8): 1532-1537.
11. Nalcacioglu-Yüksekkaya P, Ozdal PC, Teke MY, Kara C, Ozturk F. Presumed herpetic anterior uveitis: a study with retrospective analysis of 79 cases. *Eur J Ophthalmol* 2013; 24(1): 14-20.
12. Tugal-Tutkun I, Ötük-Yasar B, Altinkurt E. Clinical features and prognosis of herpetic anterior uveitis: a retrospective study of 111 cases. *Int Ophthalmol* 2010; 30(5): 559-565.
13. Van der Lelij A, Ooijman FM, Kijlstra A, Rothova A. Anterior uveitis with sectoral iris atrophy in the absence of keratitis. *Ophthalmology.* 2000; 107(6): 1164-1170.
14. Wensing B, Relvas LM, Caspers LE, Valentinic NV, Stunf S, Groot-Mijnes JD, Rothova A. Comparison of rubella virus-and herpes virus-associated anterior uveitis: clinical manifestations and visual prognosis. *Ophthalmology.* 2011; 118(10): 1905-1910.
15. Uchoa UB, Rezende RA, Carrasco MA, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. Long-term acyclovir use to prevent recurrent ocular herpes simplex virus infection. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121(12): 1702-1704.
16. Chee SP, Bacsal K, Jap A, Se-Thoe SY, Cheng CL, Tan BH. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145(5): 834-840.
17. Van Boxtel LA, Van der Lelij A, Van der Meer J, Los LI. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. *Ophthalmology.* 2007; 114(7): 1358-1362.
18. Hwang YS, Shen CR, Chang SH, Lai CC, Liu CL, Chen KJ, et al. The validity of clinical feature profiles for cytomegaloviral anterior segment infection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249(1): 103-110.
19. Chiotan C, Radu L, Serban R, Cornăcel C, Ciobaata M, Anghel A. Cytomegalovirus retinitis in HIV/AIDS patients. *J Med Life.* 2014; 7(2): 237.
20. Markomichelakis N, Canakis C., Zafirakis P, Marakis T, Mallias I, Theodossiadis G. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis with sectoral iris atrophy. *Ophthalmology.* 2002; 109(5): 879-882.
21. Walters G, James TE. Viral causes of the acute retinal necrosis syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001; 12: 191-195.
22. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Lyon A, Srivastava S, Gangaputra S, Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology.* 2010; 117(11): 2152-2161.
23. Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med.* 1998; 339:300-306
24. Patil AJ, Sharma A, Kenney MC, Kuppermann BD. Valganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients. *Clin Ophthalmol.* 2010; 4:111-119.
25. Stewart MW. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clin Ophthalmol.* 2010; 4:285.
26. Diaz-Llopis M, España E, Muñoz G, Navea A, Chipont E, Cano J, et al. High dose intravitreal foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol,* 1994 78(2), 120-124.
27. Young SH, Morlet N, Henry S, et al. High dose intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Med J Aust.* 1992;157: 370-373.

# Toxoplasmosis atípica en paciente inmunocomprometido

## *Atypical toxoplasmosis in immunocompromised patient*

TEJERA SANTANA M<sup>1</sup>, MARRERO SAAVEDRA D<sup>2</sup>, REYES RODRÍGUEZ MA<sup>2</sup>,  
GARCÍA GARCÍA UD<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Caso clínico:** Presentamos el caso de un varón de 30 años de edad inmunocomprometido con retinitis necrotizante y desprendimiento de retina. El diagnóstico de sospecha es retinitis de origen herpético. Se realiza PCR de humor acuoso con diagnóstico microbiológico de toxoplasma.

**Discusión:** La clínica de la uveítis posterior por toxoplasma es muy característica. En pacientes inmunocomprometidos pueden mimetizar otras uveítis posteriores, entre ellas, las retinitis necrotizantes de origen herpético.

En este artículo se quiere recalcar la importancia de un buen diagnóstico diferencial y la ayuda de PCR de humor acuoso para diagnóstico de confirmación.

**Palabras clave:** toxoplasmosis, retinitis, necrotizante, atípica.

### SUMMARY

**Case report:** 30-year-old immunocompromised male with necrotizing retinitis and retinal detachment. The diagnosis of suspicion is retinitis of herpetic origin. Aqueous humoral PCR was performed with microbiological diagnosis of toxoplasma.

**Discussion:** The clinical of posterior uveitis by toxoplasma is very characteristic. In immunocompromised patients it may mimic other posterior uveitis, including necrotizing retinitis of herpetic origin.

This article aims to emphasize the importance of a good differential diagnosis and the aid of aqueous humor PCR for confirmation diagnosis.

**Keywords:** toxoplasmosis, retinitis, necrotizing, atypical.

---

<sup>1</sup> MIR Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Servicio de Oftalmología.

<sup>2</sup> FEA del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Servicio de Oftalmología.

Correspondencia:

Marta Tejera Santana

C/ Américo Vesputio, 72. 35214. Telde. Gran Canaria. Las Palmas

mts929@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El toxoplasma gondii es un protozoo intracelular obligatorio que tiene el ciclo celular completo en su huésped definitivo, el gato<sup>1</sup>. La infección en el ser humano ocurre tras la ingestión del ooquiste, ya sea del medio ambiente o carnes contaminadas (1,2). El ooquiste es liberado a través de materia fecal del gato. El sistema inmune del huésped hace que los taquizoitos, forma proliferativa, formen quistes tisulares llamados bradizoitos. Los bradizoitos permanecen inactivos durante largos periodos de tiempo. Los desencadenantes de la reactividad no son conocidos pero puede ser resultado de estrés o disminución del sistema inmune del huésped (2), causando inflamación y muerte celular.

El 10% de los pacientes infectados presentan lesiones oculares (3). La toxoplasmosis ocular (TO) produce de un tercio a la mitad de los casos de uveítis posterior (3). Tiene una presentación clínica muy característica, presentándose como un foco de coriorretinitis activa adyacente a una cicatriz coriorretiniana. El diagnóstico es principalmente clínico (4). En este artículo se quiere hacer hincapié en la importancia del diagnóstico microbiológico sobre todo en pacientes con clínica atípica.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 30 años de edad, cuyos antecedentes de interés son VIH positivo, sífilis tratada y sarcoma de Kaposi. Acude de urgencias por pérdida visual de ojo izquierdo de un mes de evolución, el paciente refiere no administrarse el tratamiento antirretroviral desde hace un mes. A la exploración se observa visión de la unidad en ojo derecho y de percepción de luz en cuadrante temporal inferior de ojo izquierdo. El ojo derecho está dentro de límites normales tanto el segmento anterior como el posterior. En el ojo izquierdo presenta precipitados queráticos de aspecto granulomatoso dispersos, sin Tyndall acuoso. En el fondo de ojo hallamos vitritis intensa de dos cruces, que permite con dificultad apreciar un foco de retinitis necrotizante nasal con desprendimiento de retina (DR).

Se decide ingreso por parte de medicina interna para estudio. Se realiza extracción de humor acuoso para reacción en cadena

de polimerasa (PCR) de familia herpes y toxoplasma. El diagnóstico de sospecha es retinitis necrotizante aguda de origen herpético y se comienza tratamiento empírico con ganciclovir intravenoso y ganciclovir intravítreo (2 mg/0,1 ml). Tras analítica se clasifica en VIH C3, estadio SIDA, con un recuento de linfocitos CD4 de 13 cel/ $\mu$ l por lo que pautan trimetropin-sulfametoxazol (800 mg/160 mg) vía oral profiláctico.

Se revisa a las 48 horas y se observa en el segmento anterior desaparición de todos los precipitados queráticos, Tyndall acuoso de dos cruces y menos vitritis, lo que permite visualizar mejor el polo posterior (fig. 1) y la presencia de un desprendimiento de retina con desgarro gigante en periferia nasal inferior. Desde el servicio de microbiología nos informan que el resultado de la PCR de humor acuoso es positivo a Toxoplasma Gondii. Teniendo ya el diagnóstico microbiológico se procede a cambiar la pauta de tratamiento a la terapia clásica antitoxoplasma mediante sulfadiazina (1,5 g cada 6 horas), pirimetamina (75 mg cada 24 horas) y ácido fólico (15 mg cada 24 horas). Y se le añade dexametasona colirio cada 4 horas y ciclopléjico colirio cada 8 horas.

Se decide cirugía vitreorretiniana con carácter prioritario, realizándose bajo anestesia general colocación de cerclaje con banda de silicona de 2,5 mm, vitrectomía por 3 vías 23 gauges, reaplicación de la retina con perflurocarbono líquido, láser endocular alrededor de desgarro gigante y crioterapia en los bordes, dejando aceite de silicona de 5000 CTK

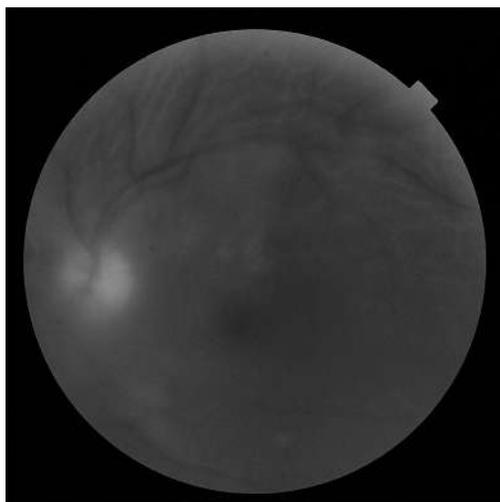


Fig. 1: Día previo a la cirugía.

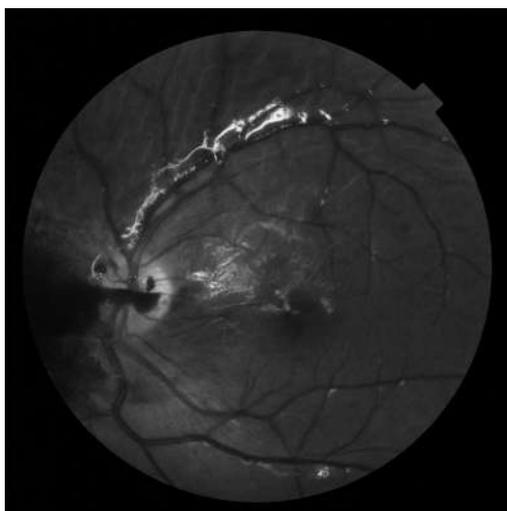


Fig. 2: Día 1 Postoperatorio.

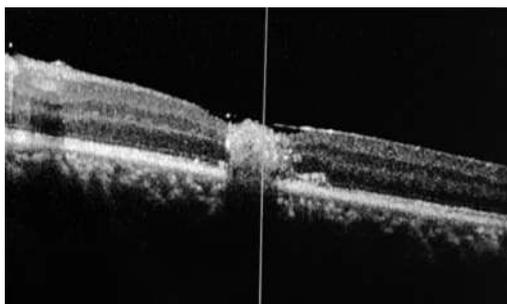


Fig. 3: OCT macular postquirúrgica.

como tamponador. Se extraen muestras de vítreo intraoperatorio, que confirma PCR positiva a toxoplasma. Al finalizar de la intervención se inyecta clindamicina intravítrea (1 mg/0,1 ml) y dexametasona intravítrea (0,4 mg/0,1 ml).

La evolución postoperatoria ha sido muy satisfactoria, evidenciando retina aplicada (fig. 2). Existe una pigmentación progresiva del foco de retinitis y se constata la presencia de una lesión en el área macular no visible inicialmente que se comporta en la tomografía de coherencia óptica como una desestructuración de todas las capas (fig. 3). A pesar de ello actualmente la agudeza visual es de 0.2 (Snellen). Dada la buena evolución se decide cambiar el tratamiento a trimetropin-sulfametoxazol (800/160 mg) cada 12 horas por vía oral.

## DISCUSIÓN

La retinitis por toxoplasmosis es una potencial amenaza para la visión por posible

afectación macular o del nervio óptico. Es la uveítis posterior más común (1,3). La clínica de la toxoplasmosis ocular, puede ser asintomática en niños. En adultos la forma clásica es un foco blanquecino de retinocoroiditis unilateral adyacente a una cicatriz coriorretiniana<sup>1</sup> (1). La cicatriz no tiene que ser de infección congénita como anteriormente se pensaba, puede ser de una infección adquirida anteriormente<sup>1</sup>. El 75% de los pacientes en su primera consulta ya tienen cicatriz previa de una infección que había pasado desapercibida (1,5). Puede afectar a todas las capas o solo a capas internas o externas. Las lesiones grandes y de espesor total tienden a tener más vitritis produciendo el clásico «faro en la niebla» (3,5,6). La vitritis es usualmente una característica, con un rango de escasa a severa (5,7). La TO se manifiesta comúnmente entre la segunda y cuarta década de la vida (5). El 50% afecta al polo posterior y en un 50% también puede acompañarse de uveítis anterior granulomatosa o no granulomatosa (1,3,7). Esto suele indicar a menudo vitritis severa y se suele asociar a PIO aumentada, causada normalmente por trabeculitis (5).

Otra forma de presentación es la retinitis toxoplásmica puntata externa y se caracteriza por racimos grises-blanquecinos de 25-75 micras que se resuelven lentamente y producen poca vitritis, se suele dar en jóvenes inmunocompetentes (5).

En inmunodeprimidos puede mimetizar necrosis retiniana de etiología viral, sífilis o incluso linfoma (6,8). En estos pacientes puede ser fulminante. La retinocoroiditis toxoplásmica atípica se caracteriza por enfermedad multifocal en un 35-50% de los casos con grandes áreas de necrosis retiniana o retinocoroiditis. No suele asociar cicatriz como en inmunocompetentes ni lesiones satélites, aunque pueden aparecer en un 4% (7). Nuestro paciente presentaba un foco blanquecino nasal y afectación macular que inicialmente no era apreciable, pero sin cicatriz coriorretiniana asociada. La presentación es unilateral en un 80% de los casos (7) y se asocia con vitritis en un 70-100% de los casos. El grado de inflamación es inversamente proporcional al deterioro inmunológico, cuanto menos linfocitos CD4 menos inflamación. Nuestro paciente a pesar de tener un recuento de CD4 escaso presentaba un grado de inflamación vítreo importante. Las lesiones más

periféricas complican el diagnóstico diferencial con necrosis retinianas agudas (NRA) herpéticas incipientes (7). Pacientes con CD4 <250 cel/μl son más susceptibles de padecer infección por toxoplasmosis mientras que las herpéticas suelen relacionarse con recuentos CD4 <100 cel/μl (5,9).

Entre las complicaciones de las retinitis necrotizantes por toxoplasmosis está la posibilidad de producir un desprendimiento de retina regmatógeno que ocurre en un 2% de los casos. Es la cuarta causa de DR en pacientes con SIDA después de citomegalovirus, herpes y candidas (7). Se ha asociado la inflamación vítrea a más frecuencia de DR, por un mecanismo no bien conocido. La hipótesis es que la vitritis causa más licuefacción y tracción, siendo un factor de riesgo de desarrollarlo (3). No nos consta el desarrollo de desgarro gigante en la bibliografía consultada.

La presentación clínica típica en el fondo de ojo más la serología compatible hace posible el diagnóstico de presunción (1,2,10). Sin embargo, las retinitis necrotizantes extensas, como en nuestro caso, en pacientes inmunodeprimidos representan un reto en el diagnóstico y tratamiento (10).

La serología no es muy útil para confirmar el diagnóstico, pues la seroprevalencia en la población general es alta, al igual que ocurre con la familia herpes (1,8). En Estados Unidos se ha descrito serología positiva para toxoplasmosis en el 20-70% de la población (2). Si sería de más utilidad en caso de sospecha sífilis (8).

Es importante realizar PCR de humor acuoso para diferenciar los diferentes gérmenes, es una gran herramienta sobre todo en características atípicas (4-6). Además la PCR es una prueba sensible (S) y específica (E) especialmente si se combina con técnicas de producción de anticuerpos (4,5). Para el toxoplasma es menos S y E que para la familia herpes. Esta S aumenta en caso de realizarse en humor vítreo pero la paracentesis es un procedimiento más seguro (5,8). Es importante PCR de humor acuoso en casos de sospecha de necrosis retiniana aguda mascarada (10).

El Coeficiente de Goldman-Witmer-De-monts, nos dice el ratio de Inmunoglobulina G (IgG) para toxoplasmosis en vítreo o humor acuoso frente a la muestra de suero. En casos superiores a 8 nos indica producción de

IgG local en el ojo (5,6). Puede confundirse en sistema inmune de pacientes inmunodeprimidos (6). La PCR es detectable más tempranamente (5,6,8).

Es importante hacer un buen diagnóstico diferencial con la NRA y la necrosis retiniana externa progresiva (NREP). Éstos también cursan sin hemorragia y con vitritis, aunque mucho menos frecuente en la NREP, y se inician normalmente en la periferia. Tanto la NRA como la toxoplasmosis pueden producir arteritis oclusiva, a diferencia de la NREP que no suele producirlo. El DR secundario a las retinitis necrotizantes herpéticas se presenta en 1-2 meses en el 75-100% de los casos, a diferencia de la toxoplasmosis que es menos frecuente. La retinocoroiditis atípica por toxoplasmosis continúa siendo el diagnóstico diferencial principal de NRA en individuos inmunocomprometidos (5,8,10). Un 62% de los casos son inicialmente diagnosticados de NRA (8,3).

El diagnóstico diferencial con citomegalovirus (CMV) clínicamente es más sencillo. Este es más frecuente, no presenta vitritis, presenta retinitis con hemorragias abundantes y suelen aparecer en inmunosupresión más avanzada con CD4 <50. No se acompañan normalmente de uveítis anterior aguda. Hay que pensar en una posible toxoplasmosis en CMV atípico no respondedor al tratamiento (9). En pacientes inmunodeprimidos con muestras negativas de PCR se debe considerar examen histopatológico (6).

La toxoplasmosis ocular en inmunodeprimidos no es probable que sea autolimitado como se ha visto en inmunocompetentes, progresa sin tratamiento (6). El tratamiento tradicional es de sulfadiazina más pirimetamina con ácido fólico (4,5). Este tratamiento clásico está descrito desde 1950 (1,11).

- Pirimetamina – 2 dosis de inducción de 50 mg cada 12 h y mantenimiento con 25 mg cada 12 horas durante 4-6 semanas.

- Sulfadiazina – 1 dosis de inducción de 2 gramos seguida de 1 gramo cada 6 horas durante 4-6 semanas.

- Ácido fólico- 5 mg 3 veces en semanas hasta una semana después de haber suspendido la pirimetamina

La pirimetamina tiene como efecto secundario leucopenia y trombocitopenia (26%) pacientes (4), se aconseja hemograma semanal.

Otra pauta de tratamiento es Trimetoprim-sulfametoxazol (160-800 mg) cada 12 horas durante 4-6 semanas. Tiene buena disponibilidad y tolerabilidad, con similar modo de acción. Se ha realizado estudios en los que no se encuentran diferencias entre tratamiento y agudeza visual final con respecto al tratamiento clásico (5). Algunos autores encuentran que las toxoplasmosis ocular tratadas con terapia clásica muestran una mayor reducción del tamaño de la lesión (1,5).

Se puede asociar corticoides sistémicos para disminuir las secuelas de la reacción inflamatoria acompañante. En pacientes con SIDA no se recomienda emplear asocia corticoides sistémicos (1,5,7,11). En estudios histopatológicos realizados en paciente con retinocoroiditis toxoplásmica se ha demostrado que no existen prácticamente células inflamatorias en retina de estos pacientes (11). Se puede usar clindamicina intravítrea en intolerantes o resistentes al tratamiento (4) o lesiones centrales que amenacen área macular. El tratamiento sistémico se puede usar en combinación clindamicina intravítrea (1 mg/0,1 ml) (5).

## CONCLUSIÓN

Nuestro propósito con este artículo es mostrar la importancia del diagnóstico microbiológico. La toxoplasmosis ocular es una infección cuyo diagnóstico es principalmente clínico. Existen casos donde la presentación es atípica y tenemos que realizar un buen diagnóstico diferencial apoyándonos en pruebas complementarias. La PCR de humor acuoso o vítreo es una prueba diagnóstica invasiva pero nos permite determinar el agente microbiológico con una especificidad y sensibilidad alta. Siempre que sea posible y la clínica no esté clara se debe de realizar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dodds EM. Ocular toxoplasmosis Arch Soc Esp Oftalmol. 2003 Oct; 78(10): 531-41.
2. Alwassia AA, Cho H, Adhi M, Duker JS, Baumal CR. Sequential optical coherence tomography images of retinal necrosis in acute ocular toxoplasmosis. Retin Cases Brief Rep. 2013 Winter; 7(1): 98-101.
3. Faridi A, Yeh S, Suhler EB, Smith JR, Flaxel CJ Retinal detachment associated with ocular toxoplasmosis. Retina. 2015 Feb; 35(2): 358-63.
4. Theodoropoulou S, Schmoll C, Templeton K, Dhillon B. Atypical toxoplasmic retinochoroiditis. BMJ Case Rep. 2012 May 30; 2012.
5. Butler NJ, Furtado JM, Winthrop KL, Smith JR. Ocular toxoplasmosis II: clinical features, pathology and management. Clin Exp Ophthalmol. 2013 Jan-Feb; 41(1): 95-108.
6. Crosson JN, Laird PW, Grossniklaus HE, Hendrick AM. Toxoplasma chorioretinitis diagnosed by histopathology in a patient with AIDS. Retin Cases Brief Rep. 2015 Spring; 9(2): 162-3.
7. Antonio Rodríguez-Galietero, Amparo Navea, Enrique España y Manuel Díaz. Retinitis toxoplásmica. En: Manuel Díaz Llopis, Gonzalo Muñoz, Amparo Navea, et al. SIDA en oftalmología. LXXII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Valencia: Año 1996 Capítulo 41.
8. Balansard B, Bodaghi B, Cassoux N, Fardeau C, Romand S, Rozenberg F, Rao NA, Lehoang P Necrotising retinopathies simulating acute retinal necrosis syndrome. Br J Ophthalmol. 2005 Jan; 89(1): 96-101.
9. Lo PF, Lim R, Antonakis SN, Almeida GC. Progressive outer retinal necrosis: manifestation of human immunodeficiency virus infection. BMJ Case Rep. 2015 May 6; 2015.
10. Schoenberger SD, Kim SJ, Thorne JE, Mruthyunjaya P, Yeh S, Bakri SJ, Ehlers JP. Diagnosis and Treatment of Acute Retinal Necrosis: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2017 Mar; 124(3): 382-392.
11. Díaz Valle. Actualización en el tratamiento de la uveítis. Vol 28. Ed. España: Sociedad Española de Oftalmología; 2007.

# Edema macular transitorio tras cirugía de catarata no complicada probablemente relacionado con inyección de cefuroxima. A propósito de un caso

*Transient Macular edema after non complicated cataract surgery, probably related to intracameral cefuroxime injection. Report of a case*

ÁLVAREZ MARÍN J<sup>1</sup>, RODRÍGUEZ GIL R<sup>2</sup>, CAPOTE YANES E, BAHAYA ALVAREZ Y

## RESUMEN

**Caso clínico:** Presentamos el caso de una mujer de 37 años de edad que presenta edema macular al día siguiente de una cirugía de catarata no complicada. Tras observarse una agudeza visual inferior a la esperada se decide realizar una OCT macular observándose un edema macular de 499 micras que se resuelve en 48 horas tras tratamiento con inyección transeptal de acetónido de triamcinolona, indometacina 25 mg 1/8 h y acetazolamida 250 mg 1 comprimido cada 8 h. Alcanzando una AV estable de 0,9W. En la cirugía hubo dificultades para sellar la incisión reconfigurando cámara e inyectando cefuroxima en dos ocasiones tras el llenado de cámara anterior con BSS, motivo considerado causante del cuadro, al no haberse observado ninguna incidencia durante la cirugía.

**Discusión:** La inyección de cefuroxima intracameral como prevención de la endoftalmitis postquirúrgica es el estándar actual. Se han reportado casos de edema macular e incluso necrosis macular, y se ha relacionado con la dosis de cefuroxima o el volumen inyectado de la misma. Por ello es importante evitar utilizar dosis superiores a las recomendadas (1 mg/0,1 ml) y evitar aquellas maniobras que puedan facilitar que esto suceda, como la hidratación de incisión. Es recomendable utilizar una jeringuilla con la dosis total a inyectar, y realizarlo al final de la cirugía cuando la incisión ya está sellada y estable.

**Palabras clave:** Edema macular postquirúrgico, cefuroxima intracameral, facoemulsificación.

---

Instituto Oftalmológico Milenium.

<sup>1</sup> Doctor en Medicina. Director Médico de Instituto Oftalmológico Milenium. Coordinador de la sección de Polo Anterior del Hospital Universitario Nuestra Sra. de Candelaria

<sup>2</sup> Oftalmólogo Asociado. Instituto Oftalmológico Milenium. Adjunto del Hospital Universitario Nuestra Sra. de Candelaria.

Correspondencia:

Jorge Alvarez Marín

Juan Pablo II, 4 bajo izda. 38004 S/C de Tenerife

jam.321@hotmail.com

## ABSTRACT

**Clinical case:** A 37-year-old woman with macular oedema the day after an uncomplicated cataract surgery. After observing a visual acuity lower than expected, a macular OCT was performed, resulting in a macular oedema of 499 microns that resolved within 48 hours after treatment. The treatment was transeptal triamcinolone acetonide injection, indomethacin 25 mg 1 / 8 h and acetazolamide 250 mg 1 tablet every 8 h, reaching a stable VA of 0.9W. During surgery, there were difficulties in sealing the incision by reconfiguring the chamber and injecting cefuroxime twice after filling the anterior chamber with BSS, a reason considered to be the cause of the condition, as no incidence was observed during surgery.

**Discussion:** The injection of cefuroxime intracameral as a prevention of postoperative endophthalmitis is the current standard. Macular oedema and even macular necrosis have been reported and associated with the dose of cefuroxime or the injected volume thereof. Thus, it is important to avoid using doses higher than recommended (1 mg/0.1 ml) and avoid those maneuvers that can facilitate it, such as hydration of the incision. It is advisable to use a syringe with the total dose to be injected, and perform it at the end of surgery when the incision is already sealed and stable.

**Key words:** Postoperative macular oedema, intracameral, cefuroxime, Irvine Gass sd, phacemulsification.

## INTRODUCCIÓN

El edema macular postquirúrgico es una patología poco frecuente, que recientemente se ha relacionado con la inyección de cefuroxima en la cámara anterior (9).

La inyección de cefuroxima intracameral como prevención de la endoftalmitis postquirúrgica es el estándar actual. Se han reportado casos de edema macular e incluso necrosis macular, y se ha relacionado con la dosis de cefuroxima o el volumen inyectado de la misma. Por ello es importante evitar utilizar dosis superiores a las recomendadas (1 mg/0,1 ml) y evitar aquellas maniobras que puedan facilitar que esto suceda, como la hidratación de incisión. Es recomendable utilizar una jeringa con la dosis total a inyectar, y realizarlo al final de la cirugía cuando la incisión ya está sellada y estable.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 37 años de edad, sin antecedentes personales de interés, que presenta edema macular al día siguiente de una cirugía de catarata no complicada. Tras observarse una agudeza visual inferior a la esperada se decide realizar una OCT macular observándose un edema macu-

lar de 499 micras que se resuelve en 48 horas tras tratamiento con colirio nepafenaco 3 mg (Nevanacâ) 1 gota al acostarse, inyección transeptal de acetónido de triamcinolona (trigon depotâ), indometacina 25 mg 1/8 h y acetazolamida 250 mg (Edemox®) 1 comprimido cada 8 h. La paciente alcanzó una AV estable de 0,9W.

En la cirugía hubo dificultades para sellar la incisión reconvirmando cámara e inyectando cefuroxima en dos ocasiones tras el llenado de cámara anterior con BSS (1 mg/0,1 ml), motivo considerado causante del cuadro, al no haberse observado ninguna incidencia durante la cirugía. La misma preparación de cefuroxima fue utilizada en otros pacientes intervenidos en la sesión quirúrgica sin observarse ninguna incidencia.

## DISCUSIÓN

La utilización de la cefuroxima intracameral al finalizar la cirugía, en concentraciones de 1 mg/0,1 ml como método de prevención de la endoftalmitis fue estandarizada a partir del estudio clínico randomizado realizado por la ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons) (1), que asignó al azar a los pacientes en 4 brazos de tratamiento, y reportó una reducción de aproximadamente 5 veces en

las tasas de endoftalmitis asociadas usando cefuroxima intracameral (0,05% frente a 0,35%).

Otras series de períodos similares han reportado tasas bajas de endoftalmitis sin el uso de antibióticos intracamerales. Por ejemplo, Lalitha et al. (2) informaron una tasa de endoftalmitis de 0,05% en una serie retrospectiva que incluye 22 294 facoemulsificaciones y 9503 extracciones extracapsulares. Del mismo modo, Moshirfar et al. (3) informaron una tasa de 0,07% en un estudio retrospectivo de 20.013 facoemulsificaciones.

Para Ciulla et al la antisepsia con povidona yodada (4) es la única técnica que alcanza un nivel de evidencia II en la reducción de

las tasas de endoftalmitis (5). El autor refiere que, por el contrario, los antibióticos intracamerales no están probados y se asocian con un aumento de los costos, así como los riesgos de sobredosis, contaminantes y resistencia bacteriana (6). La sobredosis de Cefuroxima intracameral puede asociarse con edema macular, rezume vascular retiniano y uveítis (7), así como toxicidad endotelial y síndrome tóxico del segmento anterior (8).

Recientemente han aparecido publicaciones refiriendo la aparición de edema macular (EM) asociado a errores en la preparación de la presentación parenteral, no para uso oftálmico, de la cefuroxima (9) –diluciones que han osci-

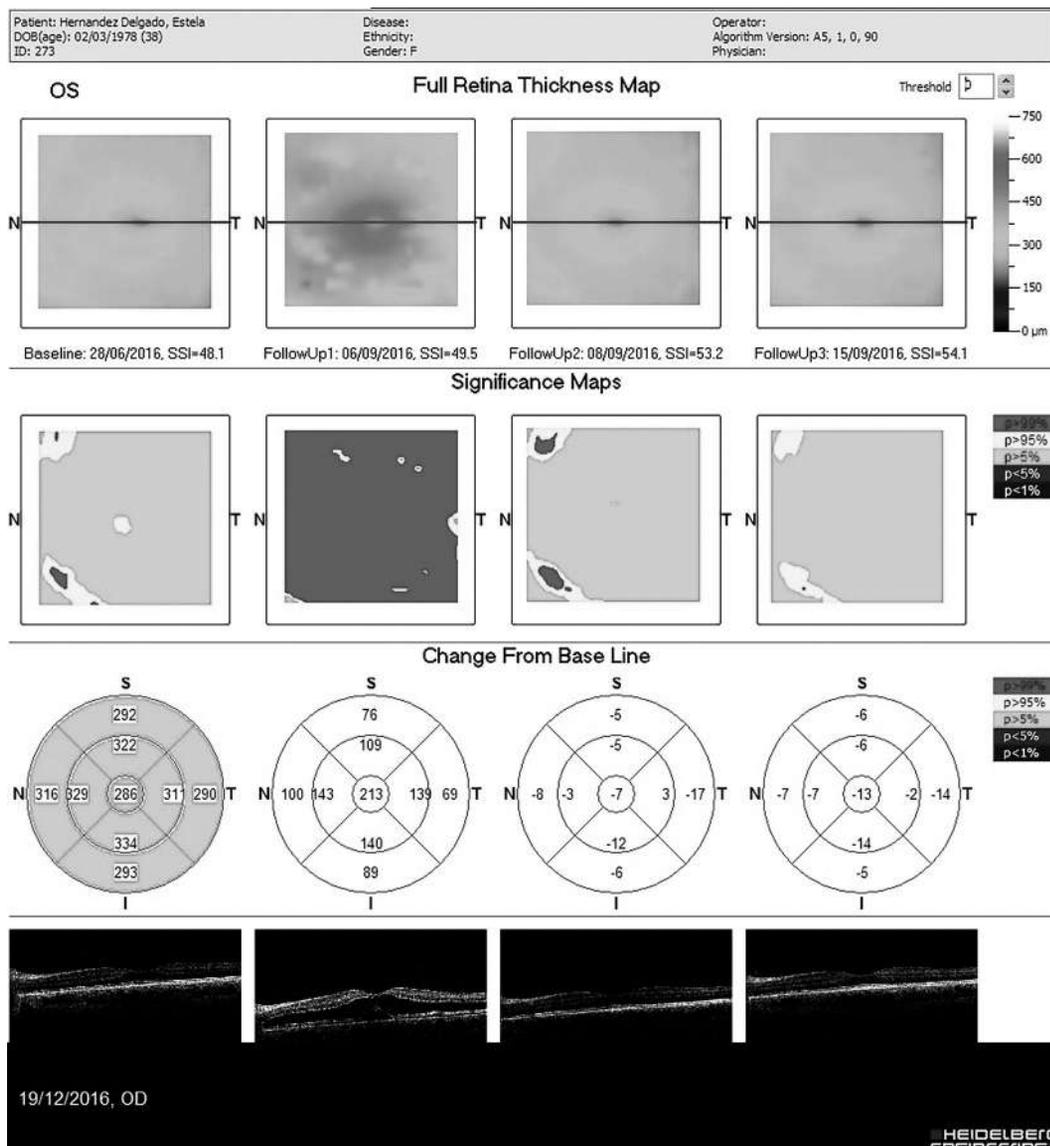


Fig. 1: OCT macular preoperatorio, 1 día 3 días y 9 días postoperatorios. Se observa aparición de edema macular a las 24 horas que se resuelve a las 72 horas.

lado entre 7-50 mg/0,1 ml-, y también cuando se ha utilizado la preparación autorizada (10).

En ocasiones (11), se utiliza la presentación oftálmica de la cefuroxima en volumen superior a 0,1 ml: a) Llenando de la cámara anterior; b) hidratando las incisiones pensando en un posible efecto depósito de la cefuroxima, con posible paso en parte a la cámara anterior; c) llenado cuando se produce rotura capsular por temor a la aparición de una endoftalmitis; d) por considerar que utilizando la concentración adecuada, el aumento de volumen no implica toxicidad, y e) utilizando una jeringa cargada con mayor volumen que nos dificulta ser precisos en la dosificación.

Giménez de la Linde et col. (11) en marzo de 2015 iniciaron un estudio prospectivo y comparativo entre 2 grupos de pacientes, que fueron divididos en función de si recibían estrictamente 0,1 ml (N=221), o se incurrió en alguno o varios de los «errores» mencionados previamente (N=882). A todos los pacientes se les realizó una OCT macular con el sistema 3D OCT-1000® (Topcon Corporation, Tokio, Japón), a las 24 h, y en los casos que presentaban EM, a las 72 h y a la semana. En el primer grupo no se observó ningún paciente con EM, y sí se observó en 143 casos del segundo grupo. En su estudio concluyen que el uso intracamerular de un excesivo volumen de la solución autorizada de cefuroxima, puede inducir la aparición de un EM en el postoperatorio inmediato con disminución transitoria de la agudeza visual.

En nuestro caso utilizamos cefuroxima al finalizar el caso, pero observamos pérdida de cámara por fuga a través de las incisiones, lo que nos obligó a sellarlas de nuevo, rellenar la cámara anterior e inyectar de nuevo cefuroxima en cámara anterior, lo que conllevó una dosis superior a la recomendada, dando como consecuencia la aparición de edema macular que respondió de forma muy rápida al tratamiento, resolviéndose en las 48 horas siguientes. Nos llamó la atención la rápida respuesta del cuadro, diferente de la que observamos ante un caso habitual de edema macular postquirúrgico, que suelen ser más rebeldes al tratamiento.

## CONCLUSIONES

Es recomendable la utilización de soluciones de cefuroxima preparadas en farmacia o la presentación oftálmica comercializada

para evitar errores en la dilución, así como la utilización de 1 mg/0,1 ml, evitando cargar la jeringuilla con más solución de la que vamos a inyectar. La hidratación de las incisiones con cefuroxima conlleva riesgo de que pase más dosis de cefuroxima a la cámara anterior, por lo que es recomendable evitarla.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 978-88.
2. Lalitha P, Rajagoplan J, Prakash K, et al. Post-cataract endophthalmitis in South India incidence and outcome. *Ophthalmology* 2005; 112: 1884-9.
3. Moshirfar M, Feiz V, Vitale AT, et al. Endophthalmitis after uncomplicated cataract surgery with the use of fourth-generation fluoroquinolones: a retrospective observational case series. *Ophthalmology* 2007; 114: 686-91.
4. Stephen G. Schwartz, Harry W. Flynn Jr., Andrzej Grzybowski, Nidhi Relhan, Frederick L. Ferris III. Intracameral Antibiotics and Cataract Surgery: Endophthalmitis Rates, Costs, and Stewardship. *Ophthalmology*, Vol. 123, Issue 7, p. 1411-1413.
5. Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2002; 109: 13-24.
6. Schimel AM, Alfonso EC, Flynn HW Jr. Endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: are intracameral antibiotics necessary? *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1269-70.
7. Delyfer MN, Rougier MB, Leoni S, et al. Ocular toxicity after intracameral injection of very high doses of cefuroxime during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 271-8.
8. Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, et al. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 324-33.
9. D.C. Wong, M.D. Waxman, L. J. Herrinton, N.H. Shorstein. Transient macular edema after intracameral injection of a moderately elevated dose of cefuroxime during phacoemulsification surgery. *JAMA Ophthalmol*, 133 (2015), pp. 1194-1197.
10. C. Faure, D. Perreira, I. Audo. Retinal toxicity after intracameral use of a standard dose of cefuroxime during cataract surgery. *Doc Ophthalmol*, 130 (2015), pp. 57-63.
11. Giménez de la Linde M, Giménez Alcántara B, Barañano Alcaide R, Cordovés Dorta L, Abreu Reyes JA: Macular Oedema after uncomplicated cataract surgery. Possible relationship with the volume of intracameral cefuroxime. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2017 Jan; 92(1): 49-50. Doi: 10. 2016/j. oftal 2016,03,009. Epub 2016 Apr 25. PMID 27125185.

# Extracción de perfluorocarbono líquido subfoveal: a propósito de un caso

## *Removal of subfoveal perfluorocarbon liquid: about a case*

ALBERTO PESTANO MM<sup>1</sup>, DÍAZ RODRIGUEZ R<sup>1</sup>, ABREU GONZÁLEZ R<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Presentamos un caso clínico de retención de perfluorocarbono líquido (PFCL) subfoveal tras una cirugía de desprendimiento de retina, que desarrolló un agujero macular como complicación.

**Caso clínico:** Mujer de 51 años con retención subfoveal de PFCL tras intervención por desprendimiento de retina, a la que se le realizó una retinotomía terapéutica al mes para su extracción. Como complicación se produjo un agujero macular de espesor completo, que se resolvió de forma espontánea.

**Discusión:** El manejo terapéutico de la retención de PFCL subretiniano no está estandarizada. Aunque la extracción quirúrgica suele conllevar una mejoría de la agudeza visual, antes de tratar debemos tener en cuenta el potencial de mejoría de la agudeza visual y la localización macular o extramacular de la retención de PFCL.

**Palabras clave:** perfluorocarbono líquido, agujero macular, desprendimiento de retina.

### SUMMARY

**Introduction:** a clinical case of subfoveal liquid perfluorocarbon (PFCL) retention after retinal detachment surgery is presented. It developed a macular hole as a complication.

**Clinical case:** A 51-year-old woman with subfoveal retention of PFCL after retinal detachment surgery, underwent a therapeutic retinotomy one month later for its extraction. As a complication, a macular hole was produced, which resolved spontaneously.

**Discussion:** Therapeutic management of subretinal PFCL retention is not standardized. Although surgical removal usually leads to an improvement in visual acuity, the potential for improvement of visual acuity and the macular or extramacular location of PFCL retention should be considered before treatment.

**Key words:** perfluorocarbon liquid, macular hole, retinal detachment.

---

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria. Tenerife.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario La Candelaria. Tenerife.

Correspondencia:

Rodrigo Abreu González

Servicio de Oftalmología

Hospital Universitario Ntra. Sra de La Candelaria

Carretera Del Rosario, 145 - 38009-Santa Cruz De Tenerife. España

rodrigoabreug@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El perfluorocarbono líquido (PFCL) es un compuesto sintético utilizado ampliamente desde los años 90 en la cirugía vitreoretiniana. Desde 1988 los trabajos publicados por Chang describieron el uso del PFCL en el desprendimiento de retina traumático, los desgarros de retina gigantes y la vitreoretinopatía proliferativa (1-3).

La retención subretiniana de PFCL ha sido descrita como una complicación con una frecuencia del 0,9-11,0% (4). Y se ha informado de alteraciones del Epitelio pigmentario de la retina (EPR) causado por el PFCL. El mecanismo por el que el PFCL puede dañar la retina se desconoce.

Presentamos un caso de retención de PFCL subfoveal como complicación de una cirugía por desprendimiento de retina, se realizó la extracción del mismo y se produjo un agujero macular a consecuencia.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 51 años que acude urgente por pérdida de visión en el ojo derecho de 24 horas de

evolución. Como antecedentes personales presenta hipercolesterolemia en tratamiento farmacológico y Tiroidectomía subtotal 1 año antes.

En la exploración oftalmológica la agudeza visual (AV) sin corrección del ojo izquierdo (OI): 1,0 y del ojo derecho (OD): cuenta dedos a 50 cm. En la biomicroscopia presentaba facoesclerosis, y en la funduscopia se observó un desprendimiento de retina superior con desgarro amplio a las 11 horas y afectación macular (fig. 1a-b).

Se realiza vitrectomía 23G, intercambio PFCL liquido- aire, fotocoagulación, criopexia, intercambio aire por hexafluoruro de azufre (SF6 16%). A la semana de la intervención la AV del ojo derecho fue 0,01; y en la funduscopia se aprecia burbuja de perfluorocarbono subfoveal (fig. 2.a-b).

Al mes de la cirugía persiste AV OD: 0,01 y burbuja de PFCL subfoveal, por lo que decidimos nueva vitrectomía con una retinotomía ligeramente temporal a la lesión y extracción de PFCL. En la retinografía y OCT de macula del OD a los 7 días presenta agujero macular (AM) grado IV sin cambios en la agudeza visual (fig. 3a-c). Se le explica a la paciente el pronóstico y opciones terapéuticas disponi-

Fig. 1: a-b: OCT de macula del OD en la que se puede apreciar el desprendimiento de retina.

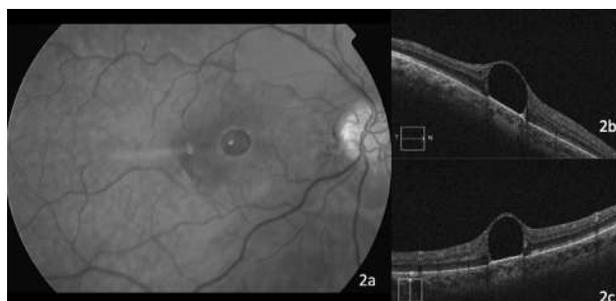
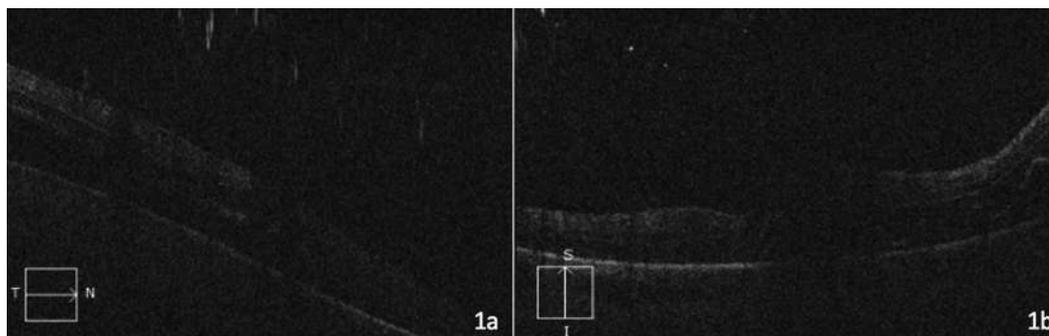


Fig. 2: a-c: Retinografía y OCT macula del OD 1 mes tras la vitrectomía por desprendimiento de retina superior. Se aprecia la retención subfoveal de perfluorocarbono líquido.

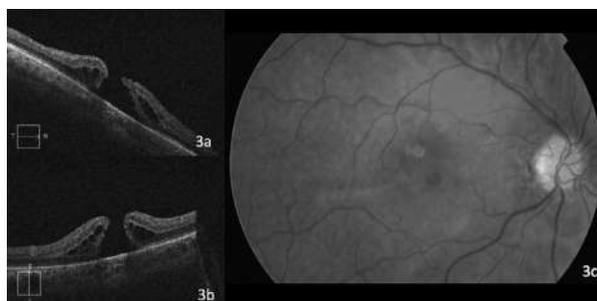


Fig. 3: a-b: Retinografía y OCT macula OD a los 7 días de la retinotomía terapéutica y extracción de PFCL. Se observa un agujero macular de espesor completo.

bles, y se decide observar la evolución natural del proceso.

Desde los 6 meses del seguimiento el agujero macular comienza a cerrarse y a los 2 años se completa el cierre del agujero macular de forma espontánea alcanzando AV: 0,1. (figs. 4a-c y 5a-c).

## DISCUSIÓN

La principal indicación del PFCL como herramienta quirúrgica es el desprendimiento de retina (5). La retención subretiniana de PFCL es una complicación que se presenta en 11,1% de los casos y se asocia principalmente a retinotomías periféricas de gran tamaño (4).

Las consecuencias de la retención subretiniana de PFCL observadas son variables. En los estudios con animales algunos han resalado la disminución de la viabilidad de las células ganglionares y del epitelio pigmentario de la retina ante el contacto con el PFCL (6); se desconoce el mecanismo fisiopatológico; algunos señalan el posible efecto mecánico, otros tóxico y otros señalan el efecto barrera del PFCL (7). El efecto tóxico también se ha relacionado con las impurezas del PFCL utilizado (8). Por otro lado, otros estudios con animales destacan electroretinogramas normales tras inyecciones de PFCL subretiniano (9).

En el estudio publicado en el 2009 por Tewari y cols; los 4 ojos incluidos mostraron escotoma frente a estímulos de alta intensidad que se correspondían con el área retiniana donde quedó retenido PFCL (10). Existen diferencias en la afectación visual y anatómica dependiendo si la retención se localiza de forma extramacular o macular (7). En la afectación extramacular los seguimientos demuestran un comportamiento estable, y en algunos casos migración de la gota sin provocar defectos visuales ni anatómicos. Sin embargo, la localización macular se asocia a atrofia del EPR (11) y alteraciones en la función visual.

Algunos autores muestran mejoría visual en pacientes con retención subfoveal de PFCL tras la extracción quirúrgica (12-14). Incluyendo pacientes con agudezas visuales de movimiento de manos. Y se han descrito varias técnicas desde la aspiración directa con cánula a la extracción mediante agujero macular terapéutico, o la provocación de un



*Figs. 4 y 5:  
En la figura 4 (a-c) se observa Retinografía y OCT macula de OD al año de la extracción de PFCL y cierre incompleto espontáneo de agujero macular al año de evolución. En la figura 5 (a-c) se observa cierre completo del agujero macular a los dos años de seguimiento.*

desprendimiento macular mediante infusión subretiniana de fluido, con lo que se puede desplazar la burbuja de PFCL fuera de la fovea sin necesidad de hacer una retinotomía para eliminarla (12,14).

Sin embargo otros casos en los que la actitud terapéutica ha sido el seguimiento, incluyendo retenciones subfoveales y con un seguimiento mínimo de 6 meses, mantuvieron buenas agudezas visuales (2,10).

Se han descrito casos aislados en la literatura reciente en los que la gota de perfluorocarbono se resolvió mediante extrusión natural hacia la cavidad vítrea con cierre posterior de forma espontánea (15).

En la serie de casos publicada por Kevin K. Suk y Cols; de los 8 ojos incluidos, 6 ojos con retenciones extrafoveales y 1 subfoveal fueron seguidos sin intervenirlos. La agudeza visual media inicial fue 0,8 y alcanzaron una agudeza visual media al final del seguimiento de 0,7 con un seguimiento medio de 53 meses. Y el caso restante fue intervenido quirúrgicamente, mejorando la agudeza visual de 0,10 a 0,15 con un seguimiento de 4 meses (5).

En el caso presentado, el agujero macular iatrogénico, producido durante la extracción del PFCL mediante la realización de una retinotomía ligeramente temporal a la lesión, se resolvió espontáneamente, lo cual no conoce-

mos se haya descrito en la literatura previamente.

Aunque el pronóstico del PFCL retenido depende de la localización, el tamaño y el tiempo de contacto con las estructuras retinianas, debemos tener en cuenta el posible trauma iatrogénico que se puede producir durante la extracción del mismo.

En conclusión, debemos tener presente que la retención de PFCL subretiniano es más frecuente en cirugías con retinotomias de gran tamaño, y no existe una actitud terapéutica bien definida frente a esta complicación. Por lo que debemos individualizar cada caso teniendo en cuenta: la agudeza visual del paciente y el rango de mejoría, la localización del PFCL subretiniano, y los riesgos quirúrgicos de una segunda intervención.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chang S, Ozmert E, Zimmerman NJ. Intraoperative perfluorocarbon liquids in the management of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1988; 106: 668-674.
2. Chang S, Lincoff H, Zimmerman NJ, Fuchs W. Giant retinal tears: surgical techniques and results using perfluorocarbon liquids. *Arch Ophthalmol.* 1989; 107: 761-766.
3. Chang S, Reppucci V, Zimmerman NJ, Heineemann MH, Coleman DJ. Perfluorocarbon liquids in the management of traumatic retinal detachments. *Ophthalmology.* 1989; 96: 785-791.
4. Garcia-Valenzuela E, Ito Y, Abrams GW. Risk factors for retention of subretinal perfluorocarbon liquid in vitreoretinal surgery. *Retina.* 2004; 24: 746-752.
5. Kevin K Suk, MD; Harry W. Flynn, JR., MD. Management Options for Submacular Perfluorocarbon Liquid. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging.* 2011; 4: 284-291.
6. Berglin L, Ren J, Algvere PV. Retinal detachment and degeneration in response to subretinal perfluorodecalin in rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1993; 231: 233-237.
7. Inoue M, Iriyama A, Kadonosono K, Tamaki Y, Yanagi Y. Effects of perfluorocarbon liquids and silicone oil on human retinal pigment epithelial cells and retinal ganglion cells. *Retina.* 2009; 29: 677-681.
8. Serrano García MA, Sánchez García M. Perfluorocarbonos líquidos (PFCLs): oculotoxicidad. *Sociedad Canaria de Oftalmología.* 2016; 27.
9. de Queiroz JM Jr, Blanks JC, Ozler SA, Alfaro DV, Liggett PE. Subretinal perfluorocarbon liquids: an experimental study. *Retina.* 1992; 12(3 suppl): S33-S39.
10. Tewari A, Elliott D, Singh CN, Garcia-Valenzuela E, Ito Y, Abrams GW. Changes in retinal sensitivity from retained subretinal perfluorocarbon liquid. *Retina.* 2009; 29: 248-250.
11. Mertens S, Bednarz J, Richard G, Engelmann K. Effect of perfluorodecalin on human retinal pigment epithelium and human corneal endothelium in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000; 238: 181-185.
12. Roth DB, Sears JE, Lewis H. Removal of retained subfoveal perfluoro-n-octane liquid. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138: 287-289.
13. Lai JC, Postel EA, McCuen BW 2nd. Recovery of visual function after removal of chronic subfoveal perfluorocarbon liquid. *Retina.* 2003; 23: 868-870.
14. García-Arumí J, Castillo P, López M, Boixadera A, Martínez-Castillo V, Pimentel L. Removal of retained subretinal perfluorocarbon liquid. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92: 1693-1694.
15. Patrick Oellers, Leon D Chakoudian, Paul Hahn. Spontaneous resolution of subfoveal perfluorocarbon. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9: 517-519.

# Espectro clínico de la Enfermedad de Stargardt

## *Clinical spectrum in Stargardt disease*

BERNAL MONTESDEOCA L<sup>1</sup>, MANRIQUE DE LARA A<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo es reportar dos casos de enfermedad de Stargardt y exponer algunas consideraciones acerca del diagnóstico y pronóstico de esta distrofia hereditaria.

**Método:** Presentamos dos casos de la enfermedad de Stargardt como manifestación de los distintos fenotipos que puede adquirir y exponemos los resultados de las distintas pruebas complementarias realizadas a los pacientes.

**Resultados:** La angiografía fluoresceínica ha servido tradicionalmente para diagnosticar y clasificar la enfermedad de Stargardt. La tomografía óptica de coherencia nos proporciona nueva información acerca de la localización de los flecos retinianos, así como del estado del epitelio pigmentario retiniano y de la capa de fotorreceptores, lo cual puede ser útil para determinar el pronóstico visual de estos pacientes. Alteraciones en la línea elipsoide, en el grosor foveal o la localización de los flecos pueden ayudarnos a ofrecer un pronóstico visual para el paciente.

**Palabras claves:** fundus flavimaculatus, enfermedad de Stargardt.

### ABSTRACT

**Objective:** Two cases of Stargardt disease are reported, and some considerations about the diagnosis and evolution of this retinal dystrophy are exposed.

**Methods:** Two cases of Stargardt's disease are described as manifestations of the different phenotypes that can be acquired. The results of various complementary tests performed are presented.

**Results:** Fluorescein angiography has traditionally proven to be useful to diagnose and classify Stargardt disease. Optical coherence tomography provides new information about the location of retinal flecks as well as on the status of the retinal pigment epithelium and photoreceptor layer, which may be useful to determine visual prognosis. Alterations in the ellipsoid line, foveal thickness or the localization of the flecks can offer us support to perform an accurate visual prognosis for the patient.

**Keywords:** Stargardt disease; Fundus flavimaculatus.

---

Clínica Oftalmológica Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

<sup>1</sup> Licenciada en Medicina. Médico Oftalmóloga en Clínica Oftalmológica Gran Canaria.

<sup>2</sup> Licenciado en Medicina. Oftalmólogo en Clínica Oftalmológica Gran Canaria. Responsable de la sección de retina y glaucoma.

Correspondencia:

Laura Bernal Montesdeoca

Clínica Oftalmológica Gran Canaria

Calle León y Castillo, 269. 35005 Las Palmas de Gran Canaria

laura\_bernal15@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Stargardt es la segunda enfermedad hereditaria de la retina en frecuencia tras la retinitis pigmentosa. Su modo de herencia es autosómico recesivo y se sabe que hasta un 2% de la población tiene mutaciones en este gen (1).

Se caracteriza por una pérdida progresiva de agudeza visual (AV) en las primeras décadas de la vida. La AV suele bajar hasta 20/200, aunque la cantidad de pérdida visual depende de la edad de presentación. En 1997 se identificó por vez primera el gen responsable de esta enfermedad (ABCR). La edad de comienzo de la pérdida visual y la gravedad de pérdida visual son generalmente mayores en pacientes con lesiones amarillentas muy extendidas en el fondo ocular (como se puede observar en el fundus flavimaculatus-FF) (2),

estando el pronóstico visual determinado por su extensión macular. Actualmente se considera que el FF y el Stargardt son la misma enfermedad, representando el FF un estado más avanzado y extendido de almacenamiento de lipofucsina y de daño a nivel del EPR.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

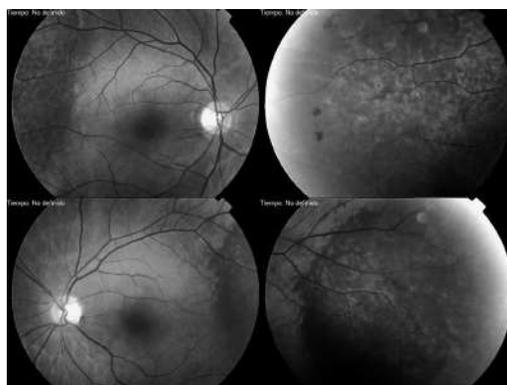
Paciente de 57 años remitido por déficit progresivo de AV desde la infancia. La mejor AV corregida es de 0,3 en ambos ojos (AO) medida en escala decimal.

En la oftalmoscopia presenta un color retiniano anaranjado con depósitos drusenoides de lipofucsina en la región extramacular en retina media y periférica (fig. 1) sin lograr identificar claramente la imagen clásica de Flecks retinianos. En la OCT macular (figs. 2A y 2B) se aprecia una coroides adelgazada, con una capa de Sattler casi inexistente y un grosor macular disminuido (178 y 168  $\mu$ ). La AV ha permanecido estable tras 5 años de seguimiento.

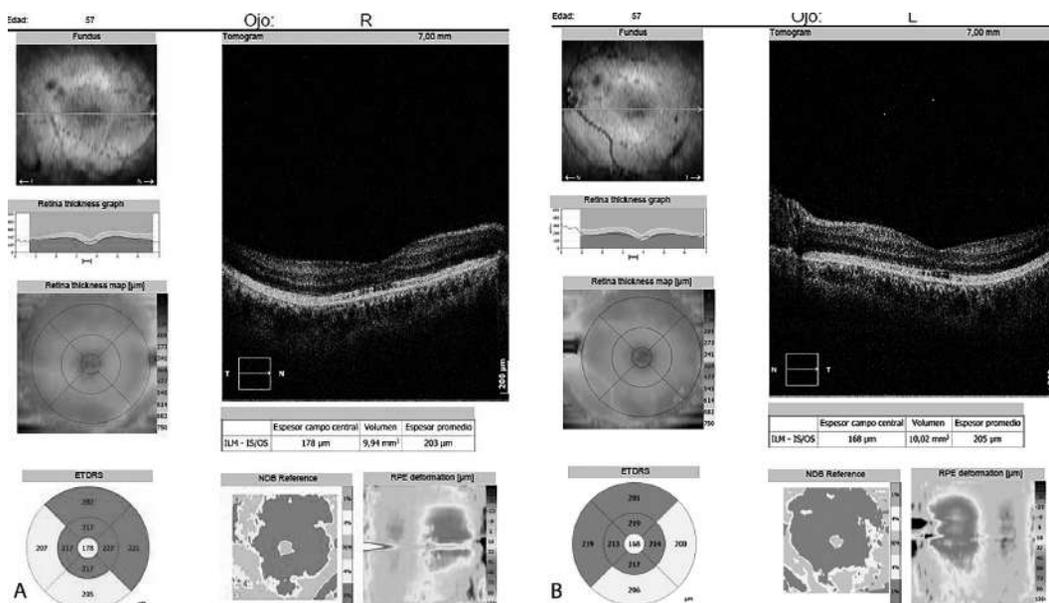
### Caso 2

Paciente de 34 años asintomático acude para segunda opinión por presentar alteraciones en el fondo de ojo como hallazgo casual.

Fig. 1: (Caso 1) Retinografía de ambos ojos. Depósitos drusenoides de lipofucsina en retina media y periférica con atrofia del epitelio pigmentario retiniano incipiente bilateral.



Figs. 2A y 2B: (OD y OI) (Caso 1). Tomografía óptica de coherencia. En la OCT se aprecia una coroides adelgazada, con una capa de Sattler casi inexistente y un grosor macular disminuido (178 y 168  $\mu$ ).



Presenta una AV de 1,0 AO (escala decimal) y una funduscopia con flecos perimaculares y en media periferia (fig. 3). En la OCT macular (figs. 4A y 4B), aparece en esta última como acúmulos de material hiperreflectivo a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y los fotorreceptores, protruyendo hacia la capa nuclear externa, produciendo a ese nivel una leve disrupción de la capa elipsoide, sin existir un claro adelgazamiento en el grosor retiniano. En la AGF (figs. 5A y 5B) los hallazgos se traducen en un bloqueo de la

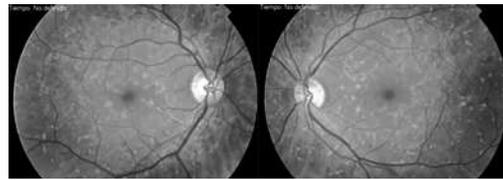
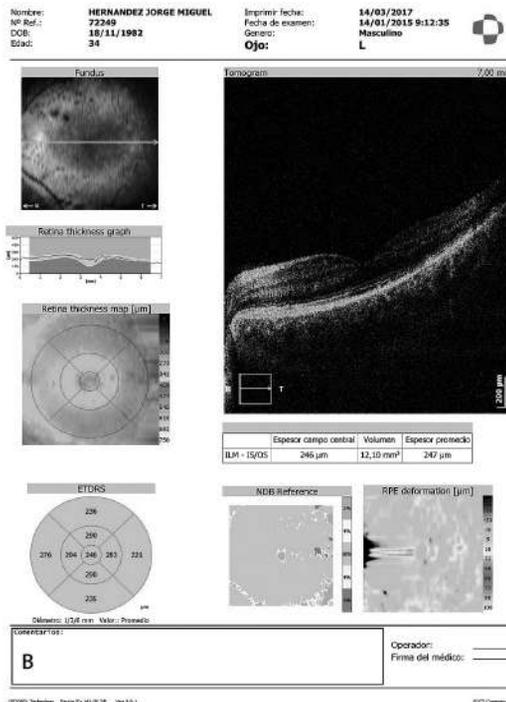
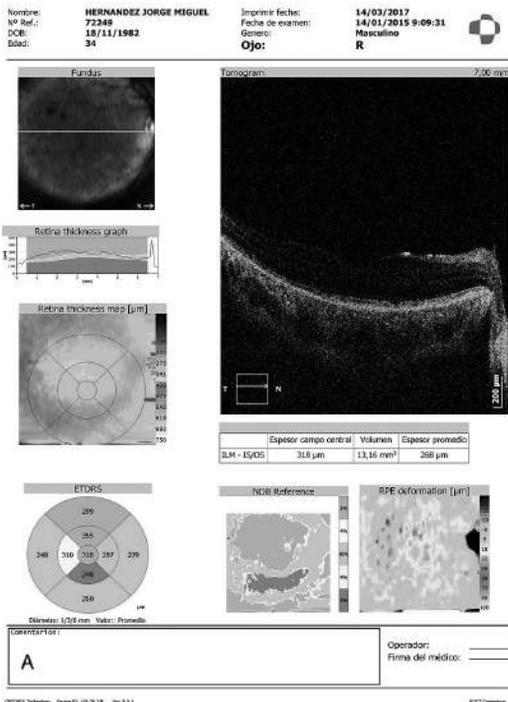
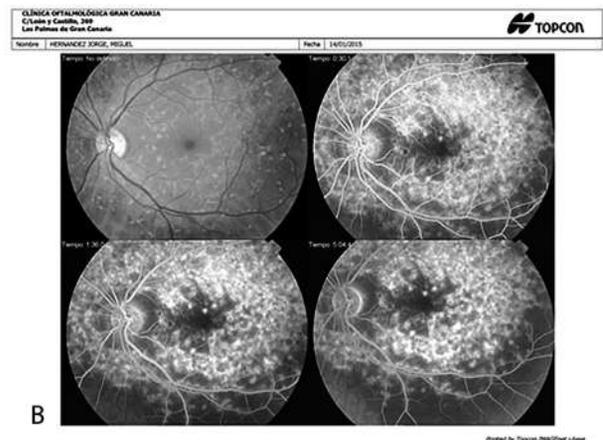
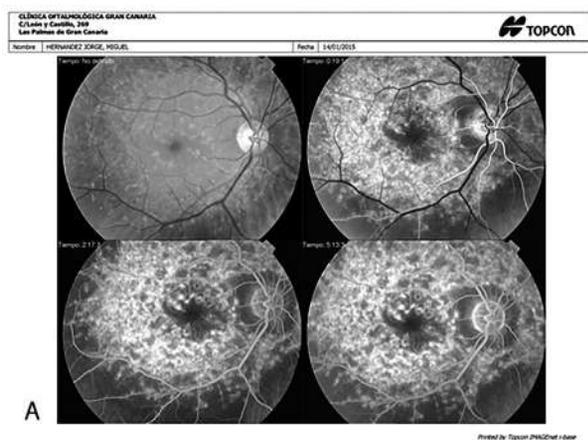


Fig. 3: (Caso 2) Retinografía de ambos ojos (AO). Flecos perimaculares con atrofia del epitelio pigmentario retiniano incipiente.

fluorescencia coroidea, hiperfluorescencia de los flecks y resalte del árbol vascular. El campo visual realizado es normal, sin embargo el electroretinograma es patológico con afectación leve/moderada de los fotorreceptores.



Figs. 4A y 4B: (Caso 2) Tomografía óptica de coherencia OD y OI: acúmulos hiperreflectivos a nivel del epitelio pigmentario retiniano y de la capa de fotorreceptores. Engrosamiento hiperreflectivo a nivel de la capa de fotorreceptores.



Figs. 5A y 5B: (Caso 2) Composición Retinografía y Angiografía fluoresceínica de ojo derecho y ojo izquierdo. Bloqueo de la fluorescencia coroidea. Resalta el árbol vascular y Flecks hiperfluorescentes.

## DISCUSIÓN

Actualmente muchos autores utilizan también estos términos unidos (Stargardt-FF) para describir diferentes estadios de la misma enfermedad.

Distintas mutaciones del gen ABCR (cromosoma 1) causan los distintos fenotipos clínicos. La severidad del fenotipo dependerá de la actividad residual de la proteína que codifica el gen ABCR. La severidad de la enfermedad está relacionada inversamente con la actividad de ABCR, por lo que el diagnóstico genético podría predecir la secuencia potencial que seguirá la enfermedad retiniana arrojando un pronóstico visual concreto para cada paciente (2).

Atendiendo a estos fenotipos y a la angiografía fluoresceínica en el momento de presentación J.D.M. Gass estableció cuatro grupos (3).

El primer grupo presenta con un **fondo bronce y fluorescencia coroidea oculta**. Ante un déficit visual y funduscopia aparentemente normal sólo el bloqueo de la fluorescencia coroidea por la lipofucsina nos hace plantear el diagnóstico. El clásico signo angiográfico del silencio coroideo es patognomónico de la enfermedad. Es el estadio más precoz.

El segundo grupo encuadra pacientes con **maculopatía atrófica con o sin flecos**, variando desde un aspecto de «metal batido» a la atrofia geográfica, pasando por la típica imagen en «ojo de buey». Es lo que clásicamente se ha llamado *Enfermedad de Stargardt* y aquí encuadramos el *primer caso* presentado *probable Enfermedad de Stargardt: maculopatía atrófica sin Flecks*). En el caso presentado se identifican fácilmente los depósitos drusenoides de lipofucsina sin lograr identificar claramente los Flecks. Inicialmente la pérdida de EPR en el Stargardt puede ser tan mínima que nos muestre una funduscopia e incluso angiografía normales. Sin embargo, evolutivamente con el tiempo se desarrollan las clásicas lesiones amarillentas (Flecks) y el almacenamiento de lipofucsina. En este caso no disponemos de AGF pero la clínica y exploración funduscópica son altamente sugestivas de Stargardt. El grado y el patrón de la zona de atrofia en el área macular varían y no siempre se correlaciona con el grado de pérdida visual. Es muy común que evolucione hacia un patrón en ojo de buey, que en algunos casos les permite conservar agudezas visuales de unidad hasta la edad de 40 años.

El test de visión de colores normalmente muestra una alteración leve en el eje rojo-verde. Los hallazgos electrorretinográficos generalmente son normales o discretamente alterados<sup>1</sup>.

Al tercer grupo pertenecen los pacientes con **maculopatía atrófica con síntomas y signos tardíos de retinitis pigmentosa**.

En el cuarto grupo están los pacientes con **flecos retinianos no asociados a atrofia macular** y que suelen cursar con buena AV si la fovea no está afectada. Es el cuadro clínico descrito como *fundus flavimaculatus*. Aquí encuadramos el *segundo caso* clínico expuesto (*CASO 2*).

Los flecos son máculas blanco-amarillentas heterogéneas en forma y distribución. La localización intrarretiniana de los flecos es incierta, aunque la acumulación de los mismos sigue un patrón de expansión centrífugo. En el caso 2, los flecos retinianos están situados en **media periferia**.

La OCT puede ser útil además para evidenciar alteraciones en la morfología de la línea elipsoide, que se relaciona directamente con la disminución de la AV (4); existen también alteraciones en el grosor foveal y los flecos son visibles como depósitos a nivel del epitelio pigmentario de la retina altamente hiperreflexivos. En el CASO 1 existe también pérdida de la integridad de la línea elipsoide así como disminución de los grosores foveales, lo que nos hace pensar que es el motivo de la disminución de AV que presenta este paciente.

Otra prueba diagnóstica de interés en esta enfermedad, no invasiva, es la autofluorescencia retiniana, que junto con la OCT nos ayuda a evaluar a los pacientes y monitorizar el seguimiento (1).

## PRONÓSTICO

En cuanto al tratamiento, actualmente no existe ninguna alternativa terapéutica en estos pacientes. Se ha ensayado el uso de **isotretinoína**, con muy buenos resultados visuales pero con una gran toxicidad debido al uso crónico (3). Se han publicado casos aislados tratados con buena respuesta inicial a inyecciones intravítreas de un inhibidor del Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF): **dobesilato**, lo que apoya la relación descrita entre Stargardt y agentes proinflamatorios retinianos (5).

Los hallazgos fundoscópicos y la pérdida visual generalmente son simétricos en ambos ojos, aunque ocasionalmente uno de los dos ojos puede estar más afectado. También se sabe que generalmente los miembros de una misma familia suelen evolucionar igual en cuanto al comienzo, desarrollo y gravedad de la pérdida visual. Una vez que la AV ha alcanzado el nivel de 20/40, tiende a disminuir rápidamente y se estabilizará en 20/200.

La realización de técnicas de rehabilitación visual y el uso de ayudas visuales en este grupo de pacientes suelen ser un éxito, por lo que hay que recomendarlo siempre. Es especialmente importante recomendar la utilización de **filtros Corning** (6), ya que además de mejorar la adaptación a la oscuridad de estos pacientes, podrían disminuir la acumulación de material anómalo a nivel del EPR, retrasando el daño que éste ocasiona y por lo tanto enlenteciendo la progresión de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fujinami K, Lois N, Davidson AE, Mackay DS, Hogg CR, Stone EM, Tsunoda K, Tsubota K, Bunce C, Robson AG, Moore AT, Webster AR, Holder GE, Michaelides M. A longitudinal study of stargardt disease: clinical and electrophysiological assessment, progression, and genotype correlations. *Am J Ophthalmol.* 2013. Jun; 155(6): 1075-1088.e13.
2. Battu R, Verma A, Hariharan R, Krishna S, Kiran R, Jacob J, Ganapathy A, Ramprasad VL, Kumaramanickavel G, Jeyabalan N, Ghosh A. Identification of Novel Mutations in ABCA4 Gene: Clinical and Genetic Analysis of Indian Patients with Stargardt Disease. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 940864.
3. Sambricio J, Suárez-Baraza J, Campos-Pavón J, De Lucas-Viejo B, Fresno-Valencia E, Redondo-García I. Caso clínico Manifestaciones clínicas en 4 casos con enfermedad de Stargardt. *Rev Mex Oftalmol.* 2016; 90(2): 84-88.
4. Voigt M, Querques G, Atmani K, Leveziel N, Massamba N, Puche N, Bouzitou-Mfoumou R, Souied EH. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using high-definition spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2010 Sep; 150(3): 330-7. doi:10.1016/j.ajo.2010.04.001.
5. Cuevas P, Outeiriño LA, Angulo J, Giménez-Gallego G. Treatment of Stargardt disease with dobesilate. *BMJ Case Rep.* 2012 Oct 12; 2012.
6. Coco Martín, R. Fundus flavimaculatus y enfermedad de stargardt. [formato electrónico] <http://retinosis.org/pdf/medicina/stargardt04.pdf>. Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), 2004.

# Evolución de un melanoma coroideo

## *Choroidal melanoma evolution*

DELGADO JL<sup>2</sup>, SÁNCHEZ A<sup>1</sup>, ACOSTA B<sup>3</sup>, GARRIDO S<sup>4</sup>, SÁNCHEZ JJ<sup>5</sup>

### RESUMEN

**Caso clínico:** paciente de 85 años de edad, con antecedente de nevus versus melanoma coroideo con desprendimiento de retina (DR) perilesional valorado por primera vez en 2008. Es en 2012 cuando la paciente vuelve nuevamente a la consulta y rechaza la cirugía. Y en 2015 la paciente presenta dolor y por ello se realiza enucleación. Posteriormente presenta metástasis palpebral y finalmente se produce un crecimiento exofítico descontrolado que finaliza con exenteración orbitaria en 2017.

**Discusión:** ante la presencia de una lesión sospechosa de melanoma coroideo y debido a que no se debe realizar biopsia de la lesión, debemos utilizar todos los medios disponibles para el diagnóstico de melanoma coroideo, aplicando el tratamiento adecuado para impedir su evolución.

**Palabras clave:** melanoma coroideo, metástasis palpebral y periocular, exenteración orbitaria.

### ABSTRACT

**Case report:** 85-year-old female with a nevus-choroidal melanoma history associated with a perilesional DR, viewed for the first time in 2008. The woman was visited again in 2012 and 2015, when an enucleation was performed. Later, the tumor advanced and a palpebral metastasis was observed. Finally, an uncontrolled exophytic increase was produced which needed an orbital exenteration in 2017.

**Discussion:** With the presence of a suspect lesion showing signs of choroidal melanoma, we could not perform a biopsy and had to make use of all available diagnostic methods to correctly identify the tumor, in order to apply the correct treatment to prevent its evolution.

**Key words:** choroidal melanoma, palpebral and periocular metastasis, orbital exenteration.

---

<sup>1</sup> Graduado en Medicina y Cirugía.

<sup>2</sup> Doctor en Medicina y Cirugía. Servicio de Oftalmología (sección Oculoplástica). Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. Islas Canarias. España.

<sup>3</sup> Licenciada en Medicina y Cirugía. Servicio de Oftalmología (sección Oculoplástica). Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. Islas Canarias. España.

<sup>4</sup> Licenciada en Medicina y Cirugía. Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. Islas Canarias. España.

<sup>5</sup> Licenciado en Medicina y Cirugía. Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. Islas Canarias. España.

Correspondencia:

José Luis Delgado Miranda

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

Carretera del Rosario, 145. 38009 Santa Cruz de Tenerife. España

jldelmir@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El melanoma uveal es el tumor maligno primario intraocular más frecuente en adultos, representando el 3%-5% del total de melanomas y el 70% de los tumores malignos del ojo (2). Su origen con un 85%-90% de los casos deriva de células melanocíticas coroideas, siendo el de cuerpo ciliar y el de iris con un 5%-8% y 3%-5% segundo y tercero respectivamente. Suele presentarse en torno a una edad media de 62 años (1). Los hombres tienen una incidencia en torno a un 30% mayor que las mujeres.

Entre los factores de riesgo han sido involucrados en el origen del melanoma uveal la presencia de ojos claros, piel blanca, melanocitosis ocular, presencia de nevus displásico y mutaciones de BAP1 lo que implica también mayor predisposición a padecer melanoma cutáneo y tumor de células renales (1).

La ecografía es la prueba inicial indicada en el estudio. Para valoración del segmento anterior (iris y cuerpo ciliar) puede utilizarse la OCT y BMU.

El TAC y la RMN son las pruebas indicadas para confirmar el diagnóstico y realizar el estudio de extensión (3). Los tumores intraoculares de segmento anterior pueden ser evaluados histológicamente mediante muestras de humor acuoso, mientras que en los tumores de segmentos posterior pueden realizarse biopsias vítreas (3).

El tratamiento ocular del melanoma uveal puede ser radical mediante la enucleación o conservador cuya principal elección es la utilización de braquiterapia (7). En los últimos años vienen desarrollándose diversas técnicas alternativas como la microcirugía y la fotocoagulación, utilizándose sobretodo estas últimas en tumores pequeños menores de 3mm. Algunas técnicas no quirúrgica como es la termoterapia transpupilar (TTT) son utilizadas para tumores de mediano y pequeño tamaño así como para tumores situados a más de 3 mm de la fovea (3).

Tras la diseminación tumoral metastásica se estima que la media de supervivencia se encuentra entre 6 y 12 meses (4). El pronóstico de la enfermedad depende de varios factores, estando implicados los siguientes:

- La edad de presentación implica mejor pronóstico a menor edad, asociado esto a me-

nor grado de metástasis al momento del diagnóstico (4).

- El sexo masculino favorece el riesgo de metástasis lo que presenta peor pronóstico. Zloto *et al.* Sugieren que el influjo estrogénico femenino es un carácter protector frente a la diseminación tumoral (5).

- El tamaño tumoral corresponde al factor pronóstico más importante, un mayor diámetro implica más riesgo de mortalidad y un grosor mayor implica más riesgo de diseminación metastásica.

- La localización del tumor también influye en el pronóstico del mismo, siendo el de mejor pronóstico el localizado en iris, mientras que el de cuerpo ciliar representa el de peor pronóstico. El porcentaje de pacientes que presentaron metástasis a los 5 y 10 años según localización fueron los siguientes: 4% y 10% en iris, 15% y 25% en coroides y 19% y 33% en cuerpo ciliar, respectivamente (4).

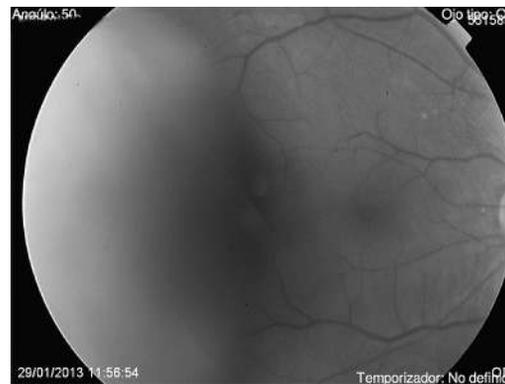


Fig. 1.

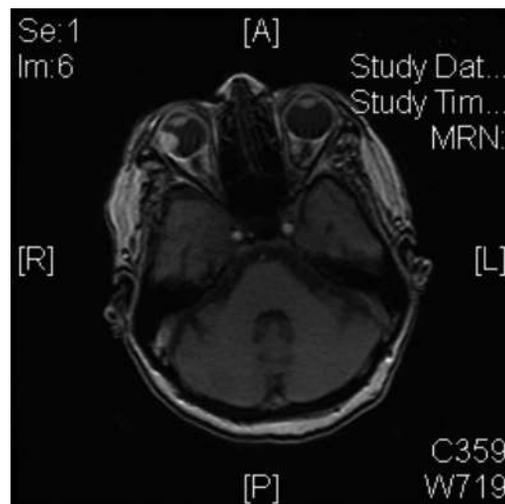


Fig. 2: RMN compatible con melanoma uveal de globo ocular derecho, cara temporal de 13,2 mm x 8,9 mm (diámetros axiales) x 8,3 mm (L) con imagen posterior sugestiva de pequeño desprendimiento de retina asociado.



Fig. 3.



Fig. 4.



Fig. 5.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 85 años de edad diagnosticada en julio de 2008 de nevus coroideo en ojo derecho con drusas en su superficie y desprendimiento de retina (DR) perilesional, con alta probabilidad por el aspecto oftalmológico de melanoma coroideo. La paciente no acude para decidir actitud terapéutica ante dicho diagnóstico; y es en 2012 cuando valoramos nuevamente a la paciente y le proponemos intervención quirúrgica que no se realiza dada la negativa de la paciente (figs. 1 y 2).

En abril de 2014 refiere dolor ocular y a la biomicroscopía presenta vasos conjuntivales prominentes, cámara anterior grado I-II, rubeosis del iris, y catarata madura. Presión Intraocular de 42 mmHg. En revisión posterior se aprecia pupila en trébol y catarata blanca.

En julio de 2015 se realiza enucleación del ojo derecho con un implante de Medport de 22 recubierto de esclera con inserción de los rectos horizontales y verticales, con buen resultado postoperatorio y buen aspecto estético.

La anatomía patológica nos revela la presencia de un melanoma coroideo de 1,8x 1,8x 1,5 cm de patrón histológico mixto fusocelular y epitelioides en grado pG2.

En febrero de 2016 presenta metástasis en canto externo-párpado superior, realizándose exéresis tumoral, confirmándose histológicamente como foco metastásico por melanoma. Dicha lesión presenta un crecimiento rápido y exofítico (figs. 4 y 5). Se realiza RMN que muestra un crecimiento que incluye a la prótesis de Medport, e invade estructuras adyacentes (fig. 3).

Se realiza exenteración orbitaria (fig. 6) con colgajo del músculo temporal y reconstrucción con colgajo fascio-cervical (8) (fig. 7), con aceptable resultado estético final (fig. 8).

Dos meses después aproximadamente la paciente presenta metástasis en cuello con exitus posterior.

## DISCUSIÓN

Habitualmente el melanoma coroideo suele presentarse por orden de frecuencia de la siguiente manera: visión borrosa (37,8%),

asintomático en el momento del diagnóstico (30,2%), fótopsias (8,6%), miodesopsias (7%), pérdida de visión (6,1%), tumor visible (3,1%), dolor (2,4%) y metamorfopsia (2,2%) (1). La necrosis del tumor puede ocasionar la presencia de hipema, hemorragia vítrea, exudados retinianos y desprendimiento de retina. Según la localización puede generar glaucoma (2). Puede dar lugar a micrometástasis a través de la venas vorticosas (3).

El tumor suele presentarse clásicamente como una mancha marrón aunque en ocasiones se manifiesta como una lesión endofítica en forma de hongo (3). La mayoría de melanomas iridianos se localizan en el cuadrante inferior y muchos de los melanomas coroideos no son vistos al ocultarse justo detrás del iris (3).

El melanoma uveal posterior debe diferenciarse de otras lesiones como pueden ser: nevus coroideo, hemorragia exudativa coriorretiniana, hipertrofia congénita de epitelio pigmentario de la retina o degeneración macular asociada a la edad (DMAE) entre otras.

La enucleación actualmente queda reservada para aquellos casos en el que el pronóstico visual es malo, tumores grandes, tumores que afectan al nervio óptico o tumores que presentan grandes complicaciones como hemorragias o desprendimientos de retina (3).

La exenteración del globo ocular y del contenido orbitario está indicada cuando no puede controlarse la enfermedad orbitaria por tumorectomía y/o radioterapia.

Se entiende por exenteración orbitaria la resección y extirpación de todos los tejidos que contiene la cavidad orbitaria (globo ocular, músculo, grasa, vasos y nervios) incluyendo el periostio orbitario. En ciertos casos y dependiendo de la localización del tumor pueden conservarse los párpados. Está contraindicada ante la presencia de metástasis sistémicas, cuando la tumoración orbitaria alcanza senos paranasales, cavidad craneal y/o pacientes caquexicos por la actividad neoplásica (9).

Actualmente la clasificación puede diferenciarse en células fusiformes, epitelioides y mixtas. Según Paul *et al.* La forma más frecuente de presentación en una muestra de 2.652 pacientes corresponde con el patrón epitelial con un 72% de los casos, le sigue un patrón mixto entre células fusiformes y epiteliales, y en tercer lugar se presentan con un



Fig. 6.



Fig. 7.



Fig. 8.

patrón fusiforme. De entre ellos el que peor pronóstico tiene es el melanoma de células epiteliales (4,10).

Las características citogenéticas también representan un importante factor pronóstico encontrándose las de peor pronóstico las siguientes: pérdida del cromosoma 3, alteraciones en 8q, 1p y 6q (4).

La oftalmoscopia indirecta binocular combinada con la biomicroscopía indirecta con lámpara de hendidura es suficiente para el diagnóstico en la gran mayoría de los casos (10).

## BIBLIOGRAFÍA

1. B. A. Krantz, N. Dave, K. M. Komatsubara, B. P. Marr, R. D. Carvajal. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clinical Ophthalmology* 2017; 11: 279-289.
2. M. Zhao, Y. Mu, Y. Dang, Y. Zhu. Secondary glaucoma as initial manifestation of ring melanoma: a case report and review of literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2014; 7(11): 8163-8169.
3. B. Tarlan, H. Kiralti. Uveal Melanoma: Current Trends in Diagnosis and Management. *Turkish Journal of Ophthalmology* 2016; 46: 123-137.
4. S. Kaliki, C. L. Shields, J. A. Shields. Uveal melanoma: Estimating prognosis. *Indian Journal of Ophthalmology* 2015 Feb; 63(2): 93-102.
5. O. Zloto, J. Pe'er, S. Frenkel. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2013; 54: 652-6.
6. E. V. Paul, B. I. Parnell, M Fraker. Prognosis of malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *International Ophthalmology Clinics*. 1962; 2: 387-402.
7. B. Damato. Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival?. *British Journal of Cancer* 2010; 103: 285-29.
8. A. Dean Ferrer, F. Alamillos Granados, J. A. García de Marcos. Atlas de colgajos locales en la reconstrucción de cabeza y cuello. Ed Elsevier. 2007. Capítulo 9, 280-284.
9. J. V. Pérez Moreira, M. C. Prada Sánchez. *Patología Orbitaria*. Tomo 2. Ed Edika Med. 2002, Capítulo 42, 1059-1063.
10. J.Kanski. *Oftalmología Clínica*, 2009. Capítulo 15, pag 516-530. Ed Elsevier.

# Manejo de las hemorragias prerretinianas

## *Management of Preretinal Hemorrhages*

MAGALHÃES OLIVEIRA A<sup>1</sup>, BERNAL L<sup>2</sup>, TRUJILLO M<sup>2</sup>, ALDUNATE J<sup>1</sup>,  
RODRIGUEZ M<sup>1</sup>, CABRERA F<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo es reportar dos casos de hemorragia prerretiniana en dos adultos y reflexionar sobre el manejo de las hemorragias prerretinianas, exponiendo la revisión bibliográfica realizada.

**Método:** Describimos el caso clínico A con una hemorragia prerretiniana en un varón de 75 años de edad por pérdida de visión aguda en el ojo derecho de 1 día de evolución, y el caso clínico B de retinopatía por Valsalva en un varón de 28 años de edad con 1 día de evolución de midesopsias y visión borrosa de su ojo izquierdo tras un episodio de emesis.

**Resultados:** La oftalmoscopia del caso A reveló una hemorragia prerretiniana macular y la OCT confirmó su probable localización bajo la membrana limitante interna (MLI). Como tratamiento se decide cirugía vitreo-retiniana (CVR) precoz. La oftalmoscopia del caso B reveló 2 hemorragias prerretinianas: parapapilar superior, e inferior-temporal a nivel de la arcada vascular inferior y una hemorragia vítrea leve. En el segundo caso, tras 30 días de observación se objetivó la resolución completa de las hemorragias prerretinianas y recuperación de agudeza visual sin complicaciones.

**Conclusiones:** La hemorragia premacular es una patología que puede tener un buen o un mal pronóstico dependiendo de la localización y de la evolución de la hemorragia. En nuestra práctica clínica debemos individualizar cada caso, valorando la mejor opción terapéutica para el paciente y su visión.

**Palabras claves:** hemorragia prerretiniana, hemorragia subhialoidea, hemorragia submembrana limitante interna

### ABSTRACT

**Objective:** to report two cases of preretinal haemorrhage in adults and to reflect on the management of preretinal hemorrhages, exposing a bibliographic review.

**Method:** Two clinical cases are described, «case A» with a preretinal haemorrhage in a 75-year-old male due to acute vision loss in the right eye of 1 day of evolution, and «case B» of Val-

---

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria (CHUIMI). Servicio de Oftalmología

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina. Médico residente de Oftalmología. CHUIMI.

<sup>2</sup> Licenciada en Medicina. Médico Adjunto del servicio de Oftalmología CHUIMI.

<sup>3</sup> Doctor en Medicina. Jefe de servicio de Oftalmología del CHUIMI.

Correspondencia:

André Magalhães Oliveira

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil

Avda. Marítima del Sur s/n. 35016 Las Palmas de Gran Canaria

andremo.md@gmail.com

salva retinopathy in a 28-year-old male with 1 day of evolution of miodesopsias and blurred vision of his left eye after an episode of emesis.

**Results:** The ophthalmoscopy of clinical case A revealed macular preretinal haemorrhage and OCT confirmed its probable location under the internal limiting membrane (MLI). A decision is made to treat it with early vitreous-retinal surgery (CVR). Ophthalmoscopy of the clinical case B revealed two preretinal haemorrhages: upper parapapillar, and inferior-temporal at the level of the inferior vascular arcade and mild vitreous haemorrhage. After 30 days of observation, the complete resolution of preretinal haemorrhages and recovery of visual acuity without complications were objectified.

**Conclusions:** Premacular haemorrhage is a pathology whose prognosis can vary depending on the location and evolution of the bleeding. In our clinical practice we must individualise each case, assessing the best therapeutic option for the patient.

**Keywords:** Preretinal Haemorrhage, subhyaloid hemorrhage, sub internal limiting membrane hemorrhage.

## INTRODUCCIÓN

La hemorragia prerretiniana o premacular es una condición en la que el sangrado se encuentra formalmente anterior a la membrana limitante interna. La retinopatía de Valsalva y el síndrome de Terson son las causas comunes de hemorragia premacular. Muchos autores consideran la Hemorragia retiniana a nivel de la membrana limitante interna como una hemorragia prerretiniana, aunque esta clasificación es discutible.

Los mecanismos de hemorragia se dividen en tres categorías principales: vasos anormales propensos al sangrado, vasos normales que se rompen bajo estrés o extensión de sangre de una fuente adyacente (1).

La hemorragia en contacto prolongado con las células retinianas libera componentes bioquímicos que pueden producir toxicidad de los fotorreceptores y el daño tóxico a la retina, dando por resultado la deficiencia visual permanente (2). Estas condiciones son aún más destructivas en la hemorragia bajo la membrana límite interna que en la hemorragia subhialoidea ya que la primera tiende a permanecer más tiempo (3-5).

No obstante, hay que diferenciar hemorragias premaculares de hemorragias vítreas. En la hemorragia vítrea, la sangre entra y se difunde en el vítreo (estructura que en condiciones normales es avascular) (5).

La retinopatía de Valsalva es una hemorragia prerretiniana que se presenta como una pérdida visual aguda sin dolor después de realizar la maniobra de Valsalva (6). Es causada por la rotura de capilares retinianos

superficiales debido al aumento de la presión venosa intraocular secundaria a un aumento abrupto de la presión intratorácica o presión intraabdominal (7). El signo más frecuente es la hemorragia prerretiniana de tamaño variable, que habitualmente tiene predilección por el área macular por ruptura de la red capilar perifoveal (5). Varias actividades como el esfuerzo extenuante, vómitos, traumas compresivos, actividad sexual, soplar globos, cirugía dental, tos severa, trabajo durante el parto, flexiones y otros ejercicios pueden causar esta retinopatía (8-13).

El macroaneurisma arterial retiniano es una dilatación adquirida de una arteriola retiniana, donde la pérdida de visión se relaciona con los procesos exudativos o hemorrágicos (14). Se ha reportado hipertensión en el 75% de estos pacientes (15).

El Síndrome de Terson se produce por una Hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral o lesión cerebral traumática (16) que conduce a una elevación de la presión venosa intraocular, lo que produce rotura de los vasos peripapilares y retinianos (17,18). La hemorragia puede estar presente en la membrana limitante interna, vítrea, sub-hialoide o intrarretiniana.

## CASO CLÍNICO A

Varón de 75 años de edad, con antecedente de HTA conocido en tratamiento, que acude a urgencias por pérdida de visión aguda en el ojo derecho de 1 día de evolución. No refería dolor ocular ni diplopía. Antecedentes

patológicos ex-fumador, ex-habito enólico, Hiperplasia benigna de próstata, intervenido quirúrgicamente de vesicucleotomía y trauma abdominal. La mejor agudeza visual corregida alcanzaba cuenta dedos a 40 cm en ojo derecho y 0,6 en ojo izquierdo. Las pupilas eran isocóricas y normorreactivas. La presión intraocular normal. Exploración de polo anterior pseudofaquia en ambos ojos. En la exploración oftalmológica se objetivó en ojo derecho una hemorragia prerretiniana pre-macular densa, con una imagen sugestiva de macroaneurisma en arcada temporal inferior (fig. 1A). OCT de macula en ojo derecho con elevación macular de 968 um que muestra la hemorragia en el área macular, con un nivel superior que permite identificar la hemorragia como localizada bajo la membrana limitante interna, estando la hialoides posterior desprendida (figs. 1B y 1C).

En un control 7 días después, se evidencia por oftalmoscopia y por OCT un aumento de la hemorragia (figs. 2A y 2B).

Dada la evolución, con aumento del sangrado atrapado entre la MLI y el resto de las capas de la retina neurosensorial se decide cirugía vítreo-retiniana preferente.

## CASO CLÍNICO B

Varón de 28 años de edad, sin antecedente de HTA conocido, remitido por miodesopsias y visión borrosa súbita en ojo izquierdo tras un episodio de emesis, de 1 día de evolución. No refería dolor ocular ni diplopía. Sin antecedentes médicos y quirúrgicos de interés. La mejor agudeza visual corregida alcanzaba la unidad en ojo derecho y 0,6 en ojo izquierdo. Las pupilas eran isocóricas y normorreactivas. La presión intraocular y exploración de polo anterior fueron normales. En la exploración oftalmológica mediante oftalmoscopia se objetivó en ojo izquierdo un hemovítreo leve de cuadrantes nasal, superior e inferior, 2 hemorragias prerretinianas: una parapapilar superior de 1 disco de diámetro, y una en arcada vascular inferior en cuadrante inferior-temporal de 2 discos de diámetro en su eje más largo (fig. 4B) Oftalmoscopia de ojo derecho normal. No se encuentran desgarros de retina. OCT de macula dentro de los límites de la normalidad de la morfología foveal de ambos ojos (figs. 3A y 4A).

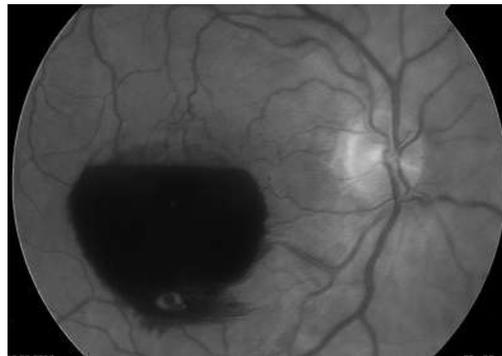


Fig. 1A:  
Oftalmoscopia de  
Ojo derecho.

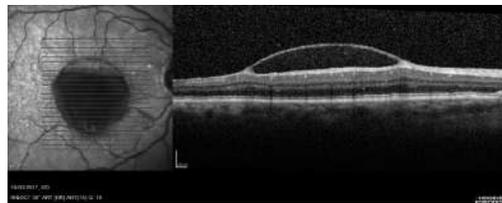


Fig. 1B: OCT  
Spectralis Retina  
Fast de ojo  
derecho, corte  
superior.

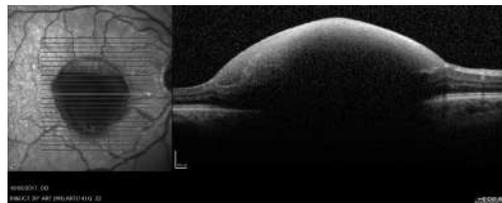


Fig. 1C: OCT  
Spectralis Retina  
Fast en ojo  
derecho, corte  
inferior.

El plan de actuación fue reposo a 45 grados, y observación con controles periódicos. A los 30 días de evolución el paciente recuperó totalmente la visión, resolviéndose las hemorragias prerretinianas y el hemovítreo. (fig. 5) No se ha encontrado ningún desgarro de retina.

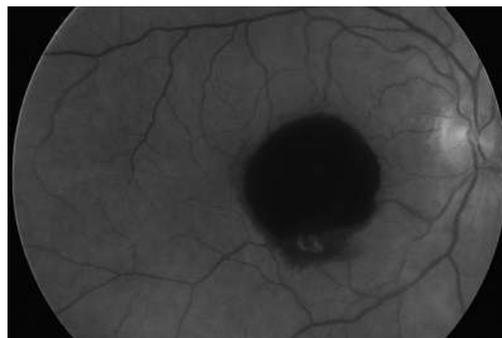


Fig. 2A:  
Oftalmoscopia de  
Ojo derecho de 7  
días de evolución.

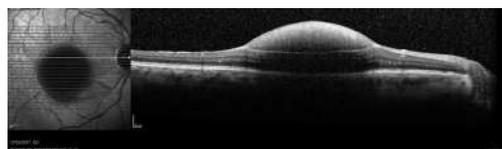


Fig. 2B: OCT  
Spectralis Retina  
Fast de ojo  
derecho de 7 días  
de evolución.

Fig. 3A: OCT Topcon modo Macula del ojo Derecho. Fóvea dentro de los límites de la normalidad.

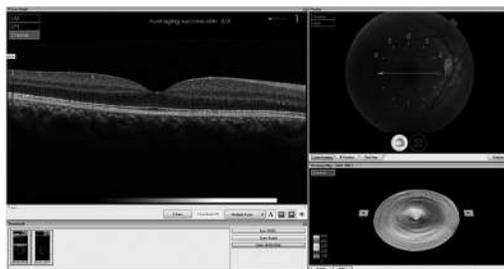


Fig. 3B: Foto de polo posterior de retina del ojo derecho con OCT Topcon modo Macula. Dentro de límites de la normalidad.

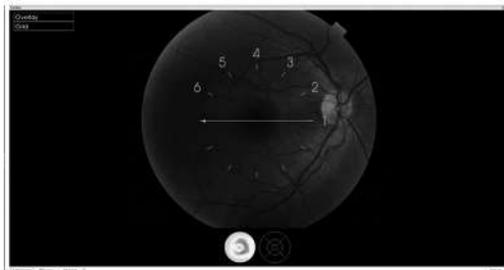


Fig. 4A: OCT Topcon modo Macula del ojo izquierdo. Fóvea dentro de los límites de la normalidad.

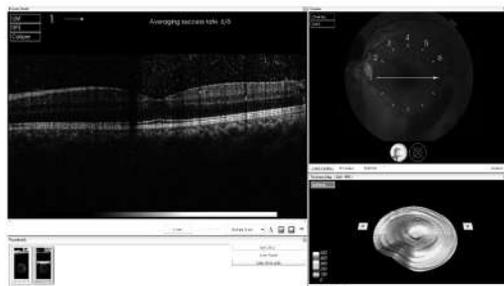


Fig. 4B: Foto de polo posterior de retina del ojo izquierdo con OCT Topcon modo Macula. Se aprecia una hemorragia prerretiniana parapapilar superior de 1 disco de papila de diámetro, una hemorragia prerretiniana a nivel de la arcada vascular inferior; y un Hemovitreo leve en cuadrante nasal, superior y inferior.

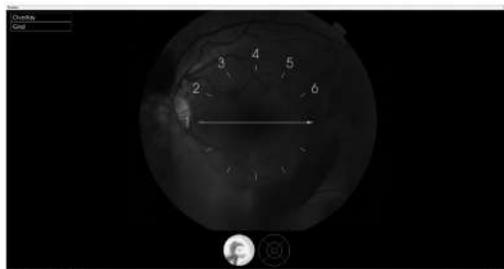
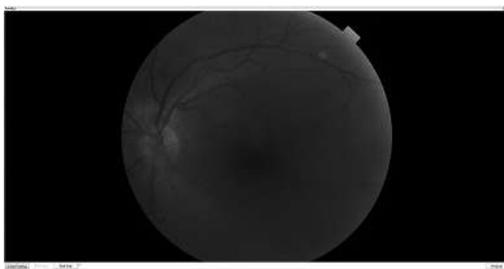


Fig. 5: OCT Topcon modo Fundus Foto de retina ojo izquierdo.



## DISCUSIÓN

En la hemorragia vítrea, el tratamiento se basa en reposo con la cabeza elevada y observación con controles periódicos para investigar la causa, haciendo un seguimiento cuidadoso con ecografía si no se puede visualizar la periferia retiniana correctamente. El tratamiento va dirigido a la causa etiológica de la hemorragia vítrea, siendo la postura diferente según se sospeche un origen u otro (desgarro retiniano, un sangrado debido a una proliferación en una retinopatía diabética o una trombosis venosa).

La hemorragia premacular puede dar lugar a una opacificación, «membrana ocre» (19,20). La OCT puede ser útil para demostrar las membranas prerretinianas y diferenciar la localización de la hemorragia premacular (20).

El tratamiento de la retinopatía de Valsalva debe ser individualizado (21). Según los protocolos de tratamiento la primera línea de tratamiento debe ser la observación, por el buen pronóstico del cuadro y para evitar iatrogenia. La membranotomía láser Nd:YAG sobre la hialoides posterior/Membrana Limitante Interna es una opción en grandes hemorragias, baja visión del ojo contralateral o necesidad de recuperación rápida (5,21,22). La opción quirúrgica tiene indicación en casos severos o casos de larga evolución que precisen de la evacuación del coágulo (5,21,23).

El tratamiento del síndrome de Terson es la observación debido al buen pronóstico. La vitrectomía está indicada en los casos refractarios, casos bilaterales casos sin percepción de luz, riesgo de ambliopía, membranas epirretiniana o desprendimiento de retina (24,25).

La mayoría de los macroaneurismas se resuelven espontáneamente y pueden observarse (13). Cuando provocan una hemorragia pre o subretiniana su localización y extensión hará que se actúe más o menos agresivamente, pero su evolución suele ser más positiva que en aquellas hemorragias secundarias a una DMAE neovascular.

En conclusión, en los cuadros de hemorragia vítrea el tratamiento de elección es vigilancia cuidadosa, reservándose la CRV para casos refractarios o con patología asociada. En los casos de hemorragia premacular, el tratamiento depende de la localización

y de la evolución. Si no afecta macula, el tratamiento debe ser observación, ya que las hemorragias tienden a reabsorberse espontáneamente. Si afecta el área macular y hay pérdida de visión, el tratamiento debe ser más agresivo e individualizado, ya que la sangre es citotóxica para la retina y puede impregnar la hialoides y formar una «membrana ocre». En los casos de la hemorragia premacular sub membrana limitante interna, el tratamiento de elección es la cirugía vítreo-retiniana dado que se asocia con un mayor tiempo de persistencia de la hemorragia y mayor citotoxicidad retiniana.

El desplazamiento neumático con o sin activador recombinante de plasminógeno tisular es una de las opciones de tratamiento para la degeneración macular asociada a la edad asociada con la hemorragia submacular. Sin embargo, pueden ocurrir complicaciones si no se realiza correctamente y esto puede conducir a un resultado visual pobre (26). El láser Nd:YAG puede ser utilizado para realizar una hialidotomía posterior y liberar la hemorragia en el vítreo para una depuración más rápida. Es una intervención que no está exenta de riesgos y puede tener complicaciones como: agujero macular o cavidad premacular persistente, desprendimiento de retina y formación de membrana epirretiniana (23). La cirugía CRV es una opción invasiva que permite la eliminación de la hemorragia. Sin embargo, hay múltiples efectos secundarios que se asocian con la vitrectomía, como cataratas, roturas de la retina, desprendimiento de retina y endoftalmítis (27,28). Los Anti-VEGF intravítreos son el tratamiento principal disponible para tratar la hemorragia submacular que ocurre en la degeneración macular relacionada con la edad y sus formas atípicas como la vasculopatía polipoidea.

En caso clínico A, el plan de actuación fue reposo y cirugía preferente, debido a su gran tamaño, a su empeoramiento en la evolución, y a su localización macular bajo la membrana limitante interna dado que esta localización se asocia con un mayor tiempo de persistencia de la hemorragia.

En el caso clínico B, el plan de actuación fue reposo y vigilancia dado que no hubo compromiso macular y su evolución fue hacia la mejoría con rápida recuperación de la visión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 1991; 98(5 Suppl): 741-756.
2. M. W. Ulbig, G. Mangouritsos, H.-H. Rothbacher, A. M. P. Hamilton, and J. D. McHugh, «Long-term results after drainage of premacular subhyaloid hemorrhage into the vitreous with a pulsed Nd:YAG laser.» *Archives of Ophthalmology*, vol. 116, no. 11, pp. 1465-1469, 1998.
3. H. Iijima, S. Satoh, and S. Tsukahara, «Nd:YAG laser photodisruption for preretinal hemorrhage due to retinal macroaneurysm.» *Retina*, vol. 18, no. 5, pp. 430-434, 1998.
4. C. H. Meyer, S. Mennel, E. B. Rodrigues, and J. C. Schmidt, «Is the location of vitreous hemorrhages submembranous or subhyaloidal?» *American Journal of Ophthalmology*, vol. 141, no. 1, pp. 231-232, 2006.
5. Moreno JM, Barquet LA. *Manual de retina SERV*. 1ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
6. Duane TD. Valsalva hemorrhagic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1972; 70: 298-313.
7. Jones WL. Valsalva maneuver induced vitreous hemorrhage. *J Am Optom Assoc* 1995; 66(5): 301-4.
8. Kim JY, Lee DH, Lee JH, Yoon Ie N. Valsalva retinopathy associated with an oratorical contest. *Korean J Ophthalmol* 2009; 23(4): 318-20.
9. Krepler K, Wedrich A, Schranz R. Intraocular hemorrhage associated with dental implant surgery. *Am J Ophthalmol* 1996; 122(5): 745-6.
10. Roberts DK, MacKay KA. Microhemorrhagic maculopathy associated with aerobic exercise. *J Am Optom Assoc* 1987; 58(5): 415-8.
11. Friberg TR, Braunstein RA, Bressler NM. Sudden visual loss associated with sexual activity. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(6): 738-42.
12. Georgiou T, Pearce IA, Taylor RH. Valsalva retinopathy associated with blowing balloons. *Eye* 1999; 13(Pt 5): 686-7.
13. Hassan M, Tajunisah I. Valsalva haemorrhagic retinopathy after push-ups. *Lancet* 2011; 377(9764): 504.
14. Rabb MF, Gagliano DA, Teske MP. Retinal arterial macroaneurysms. *Surv Ophthalmol* 1988; 33(2): 73-96.
15. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007; 369(9579): 425-435.
16. Czorlich P, Skevas C, Knosp V, et al. Terson syndrome in subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage, and traumatic brain injury. *Neurosurg Rev*. Epub 2014 Aug 31.
17. Weingeist TA, Goldan EJ, Fulk JC, Packer A, Ossoing KC. Terson syndrome: clinicopathologic correlations. *Ophthalmology*. 1986; 93: 1435-1442.

18. Arroyo JG, Bula DV. Immunocheical study of the internal limiting membrane in terson síndrome. *Retina*. 2004; 24: 155-157.
19. Tatlipinar S, Mahmood S, Nguyen QD. Optical coherence tomography features of sub-internal limiting membrane hemorrhage and preretinal membrane in Valsalva retinopathy. *Can J Ophthalmol*. 2007; 42(1): 129-130.
20. Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology. A Systemic. 8 th ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
21. Liu Z, Pan X, Bi H. Treatment of Valsalva Retinopathy. *Optometry and vision science*. 2014; 91(11): 278-281.
22. Khan MT, Saeed MU, Shehzad MS, Qazi ZA. Nd:YAG laser treatment for Valsalva pre-macular hemorrhages: 6 month follow up. *Int Ophthalmol* 2008; 28(5): 325-327.
23. Fernández MG, Navarro JC, Castaño CG. Long-term evolution of Valsalva retinopathy: a case series. *Journal of Medical Case Reports*. 2012; 6: 346.
24. Augsten R, Konigsdorffer E, Strobel. Surgical approach in Terson syndrome: vitreous and retinal findings. *Eur J Ophthalmol*. 2000; 10: 293-296.
25. García- Arumi J, Corcóstegui B, Tallada N, Salvador F. Epiretinal membranes in Terson syndrome. *Retina*. 1994; 14: 351-355.
26. J. S. Pulido, S. J. Bakri, T. Valyi-Nagy, and D. Shukla, «Rituximab penetrates full-thickness retina in contrast to tissue plasminogen activator control» *Retina*, 2007; 27(8): 1071-1073.
27. S. Mennel, «Subhyaloidal and macular haemorrhage: localisation and treatment strategies» *British Journal of Ophthalmology*, vol. 91, no. 7, pp. 850-852, 2007.
28. J. T. Thompson, «The role of patient age and intraocular gas use in cataract progression after vitrectomy for macular holes and epiretinal membranes» *American Journal of Ophthalmology*, vol. 137, no. 2, pp. 250-257, 2004.

# Resultados de la formación continuada para médicos de atención primaria en la lectura de retinografías en el programa de cribado RETISALUD

## *Effect of continuing training for general practitioners in a diabetic retinopathy screening program in Canary Islands, RETISALUD*

ALONSO PLASENCIA M<sup>1</sup>, ABREU GONZÁLEZ R<sup>1</sup>, SOLÉ GONZÁLEZ L<sup>2</sup>,  
HERNÁNDEZ MARRERO D<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar la eficiencia de un proyecto de formación a médicos de familia realizado en el marco del Programa de Salud para el cribado de la retinopatía diabética en Canarias, Retisalud.

**Material y métodos:** Estudio experimental comparativo entre variables recogidas en dos periodos de tiempo antes y después de la intervención. La formación a los médicos de familia de nuestra área consistió en una sesión clínica participativa impartida por dos oftalmólogos en 11 Centros de Salud y otra impartida en nuestro hospital.

**Resultados:** Analizamos las retinografías de un total de 2.584 pacientes, los datos fueron recogidos en dos periodos de tiempo de 6 meses en 2012 y 2014. Encontramos que ambos grupos de pacientes, cumplen mismas características epidemiológicas ( $p > 0,005$ ).

Tras la intervención, el porcentaje de Verdaderos Positivos (VP) aumentó de 30,5% a 41,4%, de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,005$ ). El número de Falsos Positivos (FP) disminuyó del 56,2% (720 casos) al 48,3% (629 casos), ( $p < 0,005$ ).

Después de la formación, el porcentaje de estudios remitidos sin diagnóstico fue similar, ( $p = 0,125$ ). En los estudios que fueron remitidos con diagnóstico, el porcentaje de aciertos disminuyó de un 34,4% a un 23,9% ( $p < 0,005$ ).

**Conclusión:** La formación médica a través de una única sesión clínica consiguió mejorar el cribado de la retinopatía diabética en Retisalud, ya que supuso una mejora en la sensibilidad. Sin embargo, no logró una mejor cumplimentación del informe por parte del médico de familia.

**Palabras clave:** formación-continuada, cribado, retinopatía diabética, Retisalud.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina. FEBO. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria.

<sup>2</sup> Licenciado en Medicina. FEBO. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova.

<sup>3</sup> Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria.

Correspondencia:

Marta Alonso Plasencia

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria

Carretera del Rosario N 145, 38010 Santa Cruz de Tenerife

martaalonsopla@gmail.com

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the effectiveness of a continuing training project to General Practitioners (GP) in a telemedicine Diabetic Retinopathy (DR) screening program called Retisalud.

**Methods:** A comparative experimental study was conducted. Data was obtained during two 6-month periods before and after the training. Training given was a participative and interactive lesson in 12 health centres belonging to our area by the same two ophthalmologists.

**Results:** A total of 2,584 consecutive diabetic patients were included in the study. Both groups of patients, before and after the training, present the same epidemiologic characteristics ( $p > 0.005$ ).

After training, the percentage of pathological patients referred by GPs has increased from 30.5% to 41.4%, ( $p < 0.005$ ). Moreover, it was found that the number of false positives (FP) has decreased significantly from 56.2% (720 cases) to 48.3% (629 cases), ( $p < 0.05$ ).

However, after training, the percentage of studies submitted with no diagnosis was similar to the previous, it just changed from 46.6% to 49.7% ( $p = 0.125$ ).

**Conclusions:** Medical training by a single clinical session has improved screening of DR in our telemedicine program as it has led to an increase in sensitivity. However, there is still a high percentage of studies submitted with no diagnosis.

**Keywords:** Continuing training, screening, diabetic retinopathy, Retisalud.

## INTRODUCCIÓN

La *diabetes mellitus* es uno de los retos más importantes de salud pública de nuestra sociedad. Las estimaciones actuales destacan que la prevalencia de esta patología en España es de las mayores de Europa (1). Por este motivo, el cribado de la retinopatía diabética puede suponer una gran sobrecarga para las consultas ambulatorias de oftalmología.

En consecuencia, en la Comunidad Canaria desde 2006 se ha desarrollado un programa asistencial de cribado de retinopatía diabética basado en la telemedicina (2). Los pacientes diabéticos se realizan una retinografía no midriática de 45 grados centrada en la mácula en cada ojo que es revisada en un primer paso por su médico de familia. Los pacientes con retinografías clasificadas como sanas se volverán a citar en dos años; en cambio, si hay sospecha de retinopatía diabética se remite al oftalmólogo quien de forma telemática responde sobre el estado de la retina y el plan terapéutico.

En 2012, con el objetivo de mejorar el programa de Retisalud y hacerlo más eficiente desarrollamos un estudio transversal para conocer posibles puntos débiles para así poder buscar soluciones en el futuro. En dicho estudio publicado en esta revista (3) concluimos que el porcentaje de imágenes derivadas al oftalmólogo era elevado debido a que la

mitad de las retinografías para cribar eran sanas y que recibíamos un porcentaje elevado de estudios sin diagnóstico en el formulario de derivación.

Tras este estudio, decidimos impulsar un programa para refrescar conocimientos y mejorar el primer paso del cribado. Los médicos de atención primaria debían contar con una formación práctica centrada en la detección de la retinopatía diabética y discriminar alteraciones patológicas de variaciones de la normalidad. Además, se aprovechó para promover la administración de colirio Tropicamida en los casos de miosis senil que no permitiera obtener imágenes de calidad adecuada.

El propósito de nuestro estudio es analizar mediante un método científico el resultado de una formación a médicos de atención primaria realizada para mejorar el cribado de la retinopatía diabética mediante retinografías.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio experimental comparativo de los datos obtenidos en dos periodos de seis meses, de junio a noviembre de 2012 y el mismo periodo de 2014. Los datos se obtuvieron de todos las imágenes derivadas al HUNSC por parte del médico de familia para realizar el segundo paso del cribado mediante el programa informático de Retisa-

lud integrado en el entorno de Drago. Posteriormente, los datos recogidos fueron introducidos en el programa de estadística *SPSS Statistics 20* (IBM, Nueva York, E.E.U.U).

En el área de población perteneciente al HUNSC, dos oftalmólogos realizamos una sesión formativa sobre lectura de fondo de ojo y cribado de retinopatía diabética en 11 Centros de Salud y en una ocasión en el hospital para aquellos médicos que no pudieron asistir a la primera.

En ambos periodos, las variables estudiadas fueron: la edad, el sexo, el valor de la hemoglobina  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ) de menos de 6 meses, el diagnóstico de su médico de familia, el diagnóstico final tras la evaluación del oftalmólogo, la sospecha de edema macular diabético (EMD) u otras enfermedades y la necesidad de derivación del paciente diabético.

En el programa informático de Retisalud los diagnósticos que el médico de familia puede emitir son los siguientes: «normal» en el caso de que no se detecte RD u otra patología en la retinografía; «no válida» en caso que la calidad de la imagen no permita realizar el cribado; y por último «patológica» en el caso de sospecha de RD o cualquier otra alteración de fondo de ojo. Además es posible seleccionar el grado de severidad de la RD si hubiera, si hay edema macular y si se quiere derivar a oftalmología, independientemente del diagnóstico. Incluimos en el estudio todas las retinografías enviadas por su médico de familia, en las que estaba seleccionada la casilla «deriva a oftalmología», sin criterios de exclusión.

En Retisalud, en el formulario existe un campo de texto donde es posible escribir el motivo de la derivación o cualquier información clínica que sea relevante para mejorar el cribado. En nuestro estudio recogimos si el médico de familia había rellenado este campo. Las retinografías remitidas como «patológicas», sin determinar grado de RD o sin rellenar el campo de texto fueron etiquetadas en nuestro estudio «sin datos». En los estudios que incluían más datos sobre los hallazgos en la retinografía analizamos el grado de concordancia con el diagnóstico del oftalmólogo; determinando que había «acierto» si el grado de RD era igual que el marcado por el oftalmólogo o si lo descrito en el campo de texto era correcto.

En el caso del formulario que debemos rellenar los oftalmólogos es similar en cuanto a las categorías. En la última actualización de Retisalud se cambió en el programa informático la palabra «normal» por «RD ausente» término más acorde con el propósito del programa de cribado. En este estudio seguimos adoptando la nomenclatura «normal» para poder comparar las dos muestras.

En cada estudio de cada paciente incluido en la muestra, se determinó el diagnóstico del oftalmólogo como diagnóstico final. Los estudios remitidos como «patológicos» que tras la revisión por el oftalmólogo presentaban lesiones básicas de retinopatía diabética se consideraron «patológicos», por tanto verdaderos positivos (VP). Los estudios enviados como «patológicos» en los que el oftalmólogo no veía patología, se clasificaron como «normales», por lo tanto, falsos positivos (FP). Por último, los estudios remitidos como «patológicos» que no tenían calidad suficiente para realizar el cribado fueron clasificados como «no válidos».

La sospecha de EMD se realizó por la presencia de exudados duros o sospecha de un área de engrosamiento cercanos a la fóvea.

Los pacientes con patología que no es posible seguir en Retisalud fueron remitidos a los Centros de Atención Especializada (CAE) o al Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria (HUNSC) por orden del oftalmólogo. Para este estudio recogimos cuántas derivaciones se realizaron y el lugar al que se dirigieron.

Como pruebas estadísticas, para la comparación de porcentaje de RD en ambos grupos se empleó la Chi cuadrado, así como para comparar los porcentajes de falsos positivos y verdaderos positivos. Realizamos un análisis con *T-student* para muestras apareadas para el resto de las variables.

## RESULTADOS

Las retinografías de un total de 2.584 diabéticos fueron incluidas en el estudio, 1.281 pacientes de 2012 y 1.303 pacientes de 2014. Los principales datos epidemiológicos y de control glucémico ( $HbA_{1c}$ ) de las muestras están en la tabla 1. Tras el análisis estadístico encontramos que los grupos eran comparables ( $p>0,05$ ).

**Tabla 1: Datos demográficos y metabólicos de los pacientes**

	Muestra antes de la formación	Muestra después de la formación
Tamaño muestral (pacientes)	1.281	1.303
Sexo (mujeres/hombres)	620 (48,4%)/ 661 (51,60%)	616 (47,3%)/687 (52,7%)
Edad (años)	65,23 ± 12,57	65,76 ± 12,76
HbA1c media (%)	7,55 ± 1,65	7,29 ± 1,58
HbA1c medida en los 6 meses previos	68,9%	77,2%

**Tabla 2: Porcentajes de estado de las retinografías antes y después de la formación**

Estado de la retinografía	Muestra antes de la formación	Muestra después de la formación
Patológica (%)	30,5	41,4
Normal (%)	56,2	48,3
No válidas (%)	13,3	10,4

**Tabla 3: Grado de retinopatía diabética antes y después de la formación**

Grado de RD	Muestra antes de la formación	Muestra después de la formación
Leve	22,2 %	23,9%
Moderada	5,5%	13,8%
Severa	1%	1,8%
RD proliferativa	1,7%	0,9%

Tras la intervención, el porcentaje de pruebas patológicas de los pacientes derivados por el médico de familia, ha aumentado de 30,5% a 41,4%, esto supone un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,005$ ) del porcentaje de VP. Encontramos que el número de FP, imágenes remitidas como patológicas por el médico de familia, y diagnosticadas como sanas por el oftalmólogo, ha disminuido del 56,2% (720 casos) al 48,3% (629 casos), ( $p < 0,005$ ) (tabla 2). Además, se observa una disminución del porcentaje de pruebas remitidas «no válidas» de 13,3% baja al 10,4% con significación estadística, ( $p < 0,005$ ).

Después de la formación, el porcentaje de estudios remitidos «sin datos» ha sido similar, encontramos un 46,6% y un 49,7% de las retinografías después ( $p = 0,125$ ). En los estudios que fueron remitidos con diagnóstico o con datos clínicos, analizamos el porcentaje de aciertos y el resultado ha sido un 34,4% de aciertos antes de la formación y un 23,9% después, encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ).

El grado de RD diagnosticado en la retinografía lo podemos analizar en la tabla 3, encontramos cambios estadísticamente signi-

ficativos en el porcentaje de RD moderada, de 5,5% en 2012 a 13,8% en 2014.

La presencia de EMD se mantuvo constante pasando de 52 casos (4,65% de los patológicos) a 57 casos (5,24% de los patológicos), ( $p > 0,005$ ).

Por otro lado, hubo pacientes en los que se detectó patología que requirieron consulta presencial con un oftalmólogo. En 2012, por orden del oftalmólogo que leyó la retinografía, 58 pacientes (69,05%) se derivaron al CAE y 26 pacientes (30,95%) se derivaron al servicio de oftalmología del HUNSC. En 2014, se derivaron un total de 280 casos, de estos 70 (25%) fueron derivados al HUNSC. El porcentaje de derivaciones creció de 6,55% en 2012 a 21,48% en 2014, siendo un incremento estadísticamente significativo, ( $p < 0,005$ ).

## DISCUSIÓN

El presente estudio nos permite conocer el resultado de una formación a médicos de atención primaria a través de una sesión clínica sobre lectura de las retinografías para mejorar el cribado de la retinopatía diabética en Canarias. Dicha intervención consiguió mejorar el cribado en el primer paso de filtrado aumentando Valor Predictivo Positivo (VPP), el porcentaje de estudios verdaderamente patológicos, remitidos al oftalmólogo. Tras la formación disminuyeron las derivaciones de estudios que siendo normales eran enviados para revisión por el oftalmólogo, falsos positivos, reduciendo así la preocupación de los pacientes que se encontraban en esta situación y la carga de trabajo al oftalmólogo. Asimismo, el hecho de promover la utilización de tropicamida en casos seleccionados produjo un descenso del número de pruebas sin la calidad suficiente para ser evaluadas, hecho que se constata en Canarias en el estudio de la Dra. Pareja et al (2) y en otras series (4).

Es de destacar, que en nuestra muestra hemos detectado una evolución de la RD con mayor porcentaje de RD moderada lo que puede constituir un factor de confusión, ya que es más fácil detectar lesiones de mayor severidad en la retinografía.

Los médicos de atención primaria siguen sin cumplimentar correctamente el formulario de derivación, esto puede ser debido a que tienen poco tiempo en la consulta para dedicar al programa o que pueden sentir que no es útil para el cribado. Durante la formación tratamos de transmitir el beneficio de comunicar las dudas al oftalmólogo de forma escrita, no únicamente enviar la prueba, sin embargo, el análisis revela que el mensaje no tuvo efecto. Del mismo modo, detectamos que cuando rellenan el formulario lo hacen exagerando la severidad del grado de la RD para llamar nuestra atención, no para establecer un diagnóstico preciso del paciente. Esta hipótesis podría responder al motivo del empeoramiento del porcentaje de aciertos en el diagnóstico recogido antes (34,4%) y después de la formación (23,9%).

Por otra parte, están surgiendo voces a favor de la automatización del primer cribado mediante algún software, por ejemplo, el IDx-DR que cuenta con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 59% (5) o mediante la utilización conjunta de detección mediante retinografía y tomografía de coherencia óptica con el sistema OCTAL+RETAL. Este software realiza cribado de edema y otras maculopatías con sensibilidad y especificidad cercanas al 90% en EMD, degeneración macular asociada a la edad y membranas epirretinianas (6). Sin embargo, este último precisaría de una nueva inversión en dispositivos que permitan realizar las dos pruebas de forma conjunta.

Como ventajas del análisis automatizado encontramos ahorro en el tiempo de los médicos de atención primaria y del propio oftalmólogo al recibir una muestra mejor filtrada. Dentro de los inconvenientes destaca el hecho de que los médicos de familia desconocerían el estado microvascular de sus pacientes, factor de riesgo demostrado para otras complicaciones entre ellas el infarto agudo de miocardio (7) y el desvincular a un colectivo que se ha involucrado desde el inicio del programa en 2006, con ello podrían disminuir la captación de pacientes nuevos para su inclusión

en el programa de cribado. A este respecto, existe una publicación (8) en la que compara el cribado de RD en dos grupos, uno realizado por médicos de atención primaria que en caso de duda consultan al oftalmólogo y otro grupo en el que el cribado de todas las retinografías se realiza por un oftalmólogo. La diferencia fundamental es que el grupo de los médicos de familia recibe muchos más pacientes para hacer el cribado, un 63,8% de los diabéticos de su población, respecto al 17,6% del segundo grupo.

En el año 2012 el número de pacientes que se realizaron el cribado fueron 31.460 diabéticos, cifra que aumentó en 2014 a 45.726 pacientes. No obstante, constituye aproximadamente el 34% de la población de diabéticos en Canarias. La actuales campañas está destinadas a aumentar este porcentaje. Somos conscientes de que el porcentaje de diabéticos que se incluyen en este programa no podrá ser 100% debido a que el cribado de la RD, si no hay patología, debe ser realizado cada dos años. Por otro lado, hay pacientes diabéticos que ya están en seguimiento en el CAE, en su oftalmólogo privado o en su hospital de referencia por retinopatía diabética o por otra patología oftalmológica y por este motivo no deben acudir a Retisalud. Sin embargo, se están realizando esfuerzos por mejorar la cobertura poblacional.

En la literatura encontramos otras experiencias de formación continuada a médicos de familia en lectura de retinografías (9). Los autores del estudio crearon una página web con un test previo y posterior a los contenidos sobre cribado de RD. A pesar de contar con una muestra reducida, encontraron mejoría de los resultados académicos de forma estadísticamente significativa.

Una limitación del diseño de nuestro estudio es la falta de datos sobre los médicos de familia. Estamos estudiando los conocimientos de un colectivo que estará compuesto por profesionales con unas preparaciones similares, sin embargo, no todos los médicos de familia realizan el cribado igual. Obviamente el facultativo que más conocimientos y habilidades tiene presenta menos dudas y envía solo las retinografías patológicas; y del mismo modo, el que peor realiza el cribado envía más retinografías, algunas patológicas y otras normales que no sabe interpretar y penaliza al grupo.

Por otra parte, una de las fortalezas de nuestro estudio es que recogimos todas aquellas retinografías que se nos derivaron para su valoración durante un periodo de seis meses, con lo cual las muestras, tanto previa a la formación como después de la misma, son voluminosas.

En conclusión, el programa Retisalud ha cumplido diez años desde su implantación en Canarias, desde entonces han sido necesarios diferentes estudios para conocer los principales puntos en los que mejorar su eficacia. La formación a médicos de familia a través de una sesión clínica participativa consiguió mejorar el cribado de la retinopatía diabética, ya que supuso una mejora en la sensibilidad. Por el contrario, no logró una mejor cumplimentación del informe por parte del médico de familia lo que puede traslucir falta de tiempo o motivación de este colectivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*, 55 (2012); 88-93
2. Pareja-Ríos A, Bonaque-González S, Serrano-García MA, Cabrera-López F, Abreu-Reyes P, Marrero-Saavedra MD. Teleoftalmología para el cribado de la retinopatía diabética: experiencia de 8 años. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2017; 92: 63-70.
3. Alonso Plasencia M, Abreu González R, Solé González L, Gil Hernández MA, Abreu Reyes P. Análisis del control de los pacientes incluidos en el programa de cribado de retinopatía diabética. *Arch Soc Canar Oftal*, 2013; 48-53.
4. Deb-Joardar, Germain N, Thuret G, Manoli P, Garcin AF, Millot L, et al. Screening for diabetic retinopathy by ophthalmologists and endocrinologists with pupillary dilation and a nonmydriatic digital camera. *Am J Ophthalmol*. 2005 Nov; 140(5): 814-821.
5. Abràmoff MD, Folk JC, Han DP, Walker JD, Williams DF, Russell SR, et al. Automated Analysis of Retinal Images for Detection of Referable Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131(3): 351-357.
6. Serrano-Aguilar P, Abreu R, Antón-Canalís L, Guerra-Artal C, Ramallo-Fariña Y, Gómez-Ulla F, Nadal J. Development and validation of a computer-aided diagnostic tool to screen for age-related macular degeneration by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2012 Apr; 96(4): 503-7.
7. Hirai FE, Knudtson MD, Klein BE, Klein R. Clinically Significant macular edema and survival in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 700-706.
8. Romero-Aroca P, Sagarra-Alamo R, Basora-Gallisa J, Basora-Gallisa T, Baget-Bernaldiz M, Bautista-Perez A. Prospective comparison of two methods of screening for diabetic retinopathy by nonmydriatic fundus camera. *Clin Ophthalmol*. 2010 Dec 8; 4: 1481-8. doi: 10.2147/OPHTH.S14521.
9. Beynat J, Ben Mehidi A, Aubert JP, Bron AM, Massin P, Creuzot-Garcher C. RETIDIAB®: assessment of a continuing medical education website for the improvement of diabetic retinopathy management. *Diabetes Metab*. 2011 Apr; 37(2): 118-23. doi: 10.1016/j.diabet.2010.08.009. Epub 2010 Dec 9.

# Desprendimiento de retina regmatógeno: estudio epidemiológico

## *Regmatogenous retinal detachment: epidemiological study*

PEÑATE SANTANA H<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Presentamos el estudio epidemiológico de nuestros pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno espontáneo que acontecieron entre el 2003 y el 2007.

**Método:** Se realizó un estudio retrospectivo transversal con muestreo consecutivo de los pacientes atendidos bajo esta patología en dicho periodo. Se realizó estadística descriptiva de la muestra resultante.

**Resultado:** Se diagnosticaron 357 pacientes con DR, 218 hombres (61,1%) y 139 mujeres (38,9%). La edad media fue de 57,5 años (DE±16,09). 113 pacientes eran miopes magnos (37,2 %) y 130 pacientes tenían antecedente de cirugía de catarata (41,4%). El 81% de los pacientes fueron sometidos a vitrectomía.

**Conclusion:** Los pacientes en nuestra área son predominantemente hombres con edad sobre los 60 años y alto porcentaje de miopía magna y pseudofaquia. La vitrectomía fue la técnica reparadora más empleada. Las agudezas visuales experimentaron mejoría tras los tratamientos efectuados.

**Palabras clave:** Desprendimiento, retina, rematógeno, vitrectomía, descriptiva.

### ABSTRACT

**Objective:** To present an epidemiological study of our patients with regmatogenous retinal detachment (RRD) from 2003 to 2007.

**Method:** A retrospective transversal study was carried out through a consecutive sampling of patients suffering from retinal detachment during this period. Descriptive statistic tests were performed for the resulting sample.

**Results:** 357 patients with RRD were diagnosed, 218 men (61.1%) and 139 women (38.9%). Mean age was situated in 57.5 years. 113 of the patients suffered from high myopia (37.2%) and 130 of the patients had previous cataract surgery (41.4%). 81% of the patients were treated by vitrectomy.

**Conclusion:** In our area, patients that suffered from RRD were predominantly men around 60 years of age and with high percentage of Magnus myopia and pseudophakia. Vitrectomy was the most common technique used. Most of the patients had visual acuity improvement after treatment.

**Key words:** Detachment, retina, regmatogenous, vitrectomy, descriptive.

---

Unidad de retina del hospital universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

<sup>1</sup> Doctora en medicina por la ULPGC. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín.

Correspondencia:  
Haridán Peñate Santana  
Calle Hortensia, 16 1ªA  
haridian69@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La estructura y la función de la retina tienen alta correlación. La retina es un tejido sensorial que está organizado en paquetes de células con microcircuitos trabajando de modo paralelo y juntos para codificar la información visual (1). El desprendimiento de retina regmatógeno (DRR) es la emergencia oftalmológica más comúnmente tratada con una incidencia de 1 por 10.000 personas al año que, sin tratamiento, conduce inevitablemente a la ceguera (2,3). A pesar de los avances en cirugía vitreoretiniana, el desprendimiento de retina regmatógeno supone una causa importante de morbilidad visual (4). El tratamiento óptimo para el DRR ha sido debatido durante décadas. El DRR era virtualmente irreparable hasta el trabajo clásico de Jules Gonin quién descubrió la causa de la enfermedad creando un método de reparación anatómica (reconociendo el cierre de los rotos como parte esencial del tratamiento del DRR). Actualmente hay diferentes métodos de tratamiento que están disponibles para el cirujano vitreoretiniano incluyendo la cirugía escleral, la vitrectomía y la neumoretinopexia.

## OBJETIVO

Describir el tipo de paciente en el que acontece el desprendimiento de retina regmatógeno en la población del área Norte de Gran Canaria durante el periodo 2003-2007 y los diferentes tratamientos empleados para su tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo transversal de los pacientes que fueron diagnosticados e intervenidos entre el 2003 y el 2007 de DRR en el servicio de oftalmología del hospital Materno Infantil y el hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Se incluyeron en el estudio los pacientes con DRR espontáneo que presentaban disminución de agudeza visual, disminución de presión intraocular y bolsa de líquido subretiniano (LSR) asociado a roto o desgarró retiniano, único o múltiple, detectado tras la exploración del fondo de ojo

mediante lente de 90° y/o oftalmoscopio indirecto tras dilatación pupilar farmacológica. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con patología retiniana previa (RD, RHTA, infección intraocular) o cirugía vítrea previa diferente a DR y pacientes con componente traccional o exudativo. El muestreo fue consecutivo.

De cada paciente se recogieron las siguientes variables: sexo, edad (<30; 30-60; >60), lateralidad (OD/OI), refracción (miope magno: >5 dioptrías/no miope magno: ≤5 dioptrías), antecedente de facoemulsificación, localización del roto retiniano, estado macular al diagnóstico, agudeza visual al diagnóstico y a los 6 meses del tratamiento y tipo de procedimiento reparador del desprendimiento de retina. La agudeza visual se registró según la siguiente escala menor a mayor: No percibe luz (NPL), percibe luz (PL), percibe luz y localiza (PLL), movimiento de manos (MM), cuenta dedos (CD), 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 y 1. Se registró además la ganancia visual tras comparativa de AV al diagnóstico y AV postquirúrgica registrándose tres grupos: MEJORÍA: Si la AV postquirúrgica era mayor que la AV previa; ESTABILIDAD: Si la AV postquirúrgica era igual a la AV previa y EMPEORAMIENTO: Si la AV postquirúrgica era peor que la AV previa. Se registró la técnica de reparación empleada: vitrectomía, explante escleral o pneumoretinopexia.

## RESULTADOS

Se realizó estadística descriptiva de las principales variables, describiendo la media, desviación típica, mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas, y frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas. Entre 2003 y 2007 fueron diagnosticados 357 pacientes con DR, 218 hombres (61,1%) y 139 mujeres (38,9%). La edad media fue de 57,5 años (DE±16,09), la mediana fue de 60 años, la edad mínima fue de 12 años y la máxima de 88 años. El percentil 25 fue 47,75 años y el percentil 75 fue 70 años.

La distribución de los casos según el año de aparición se muestran en la tabla 1 y la gráfica 1.

El desprendimiento de retina apareció en el ojo derecho en 176 pacientes (49,4%) y en

**Tabla 1: distribución por año de los desprendimientos de retina**

2003	66 (18,5%)
2004	75 (21%)
2005	85 (23,8%)
2006	86 (24,1%)
2007	43 (12%)

el ojo izquierdo en 180 pacientes (50,6%); 113 pacientes eran miopes magnos (37,2%) y 175 no tenían miopía magna (60,8%); 130 pacientes tenían antecedente de cirugía de catarata (41,4%) frente a 184 pacientes que eran fâquicos (58,6%).

La distribución de estas variables viene representada en la gráfica 2.

En cuanto a la localización del roto o desgarro retiniano 78 pacientes presentaban roto nasal (25,7%), 178 pacientes presentaban un roto superior (58,6%), 139 pacientes presentaban un roto temporal (45,7%), 99 pacientes presentaban un roto inferior (32,6%) y 18 pacientes presentaban un roto macular (5,9%).

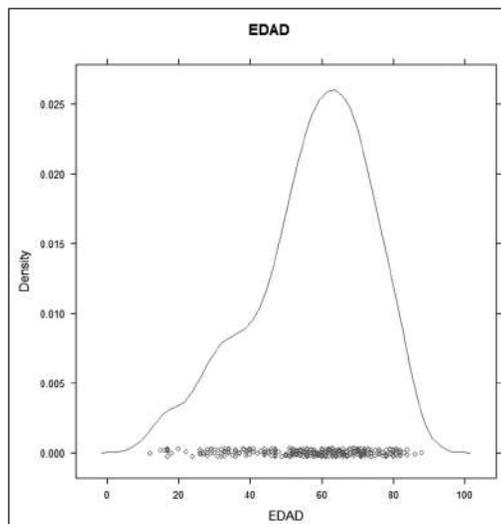
Estos resultados se muestran en la gráfica 3.

Puesto que los rotos podían tener varias localizaciones en el mismo desprendimiento de retina, la distribución atendiendo al conjunto de las localizaciones se muestra en la tabla 2.

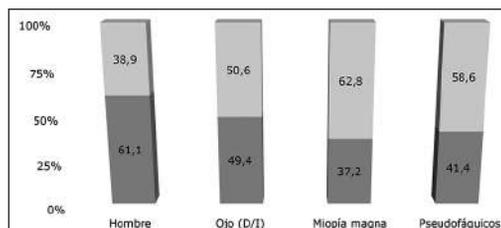
**Tabla 2: Localización conjunta de los rotos retinianos**

Localización Conjunta (n=304)	
Nasal	16 (5,3%)
Nasal y Superior	30 (9,9%)
Nasal, Superior y Temporal	8 (2,6%)
Nasal, Superior, Temporal e Inferior	11 (3,6%)
Nasal, Superior e Inferior	2 (0,7%)
Nasal y Temporal	1 (0,3%)
Nasal e Inferior	10 (3,3%)
Superior	46 (15,1%)
Superior y Temporal	67 (22,0%)
Superior, Temporal e Inferior	9 (3,0%)
Superior, Temporal y Macular	1 (0,3%)
Superior e Inferior	4 (1,3%)
Temporal	21 (6,9%)
Temporal e Inferior	20 (6,6%)
Temporal, Inferior y Macular	1 (0,3%)
Inferior	41 (13,5%)
Inferior y Macular	1 (0,3%)
Macular	15 (4,9%)

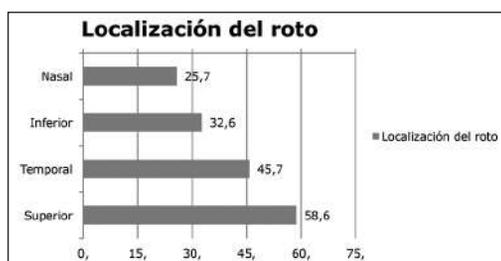
Los desprendimientos con roturas en *dos localizaciones* fueron los más frecuentes (43,7%) seguidos de los desprendimientos con una sola localización (15,2%), después los desprendimientos con 3 localizaciones (6,9%) y por último los de cuatro localizaciones (3,6%) (gráfica 4).



*Gráfica 1: Distribución de pacientes según la edad.*



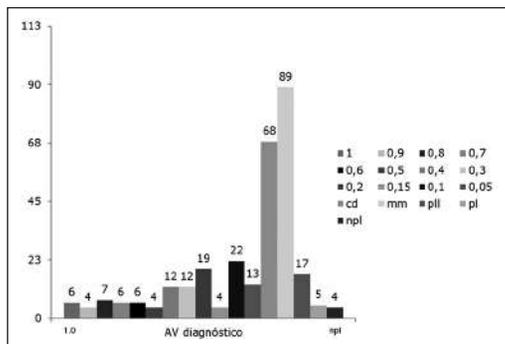
*Gráfica 2: Distribución de género, lateralidad, miopía y estado del cristalino.*



*Gráfica 3: Localización del roto retiniano por cuadrantes.*



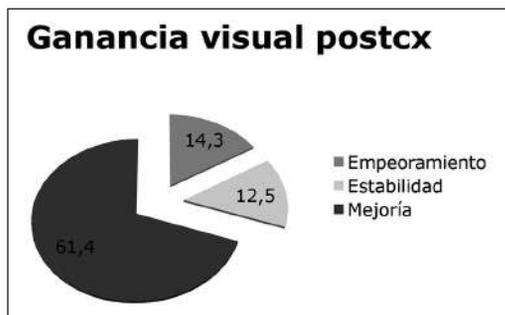
*Gráfica 4: Localización conjunta agrupada por número de localizaciones.*



Gráfica 5: Agudeza visual en el momento del diagnóstico (AV previa).



Gráfica 6: Procedimiento reparador empleado.



Gráfica 7: Ganancia visual postquirúrgica.

La mácula estaba aplicada (ON) en 98 pacientes (32,2%) mientras que estaba desprendida (OFF) en 206 pacientes (67,8%) en el momento del diagnóstico.

Presentamos una gráfica con la distribución de las agudezas visuales al diagnóstico (gráfica 5).

Se realizó vitrectomía en el 81% de los pacientes (282), neumoretinopexia en el 12,1% de los pacientes (42) y cirugía escleral en el 4,5% de los pacientes (16). Se realizó vitrectomía con cerclaje en 219 pacientes y vitrectomía sin cerclaje en 63 pacientes (gráfica 6).

Con respecto a la ganancia visual postquirúrgica, el 14,3% sufrieron empeoramiento de su agudeza visual, el 12,5 % mantuvieron

la agudeza visual que presentaban al diagnóstico y el 61,4% experimentaron mejoría (gráfica 7).

## DISCUSIÓN

A la vista de los resultados, podemos definir a nuestros pacientes con DRR como preferentemente hombres con un pico de edad a los 60 años. La incidencia de DRR sufrió un ascenso entre el 2003 y el 2005, estabilizándose en 2006 y bajando en 2007. Esto puede explicarse con la evolución de la técnica de cataratas. Cada vez las cirugías emplean menos ultrasonidos y las incisiones son más pequeñas. Las lentes se colocan con inyectores que las insertan plegadas y su desplegamiento es normalmente lento y controlado por lo que la agresión al globo ocular se minimiza. Además, las cirugías extracapsulares (que son las más traumáticas) han ido relegándose a las cataratas muy duras y negras, que, debido al diagnóstico precoz, van siendo menos cada año. Todo esto disminuye la agresividad quirúrgica disminuyendo la iatrogenia ocular. El tratamiento de rotos periféricos predisponentes por parte del oftalmólogo también puede influir en la disminución de los casos de DR. El fondo de ojo rutinario en las consultas de área localizaría estas lesiones precozmente tanto en pacientes pseudofáquicos como en miopes magnos y pacientes con DVP agudo. Esto nos habla de la buena praxis que se realiza en nuestro entorno. Un factor que puede haber cambiado esta tendencia desde el periodo estudiado es el aumento de la cirugía refractiva del cristalino transparente, que hace que se intervengan pacientes cada vez más jóvenes, con el consecuente aumento del riesgo de aparición de desprendimientos de retina subsiguientes.

En Corea se realizó un estudio acerca de las características demográficas de los DR regmatógenos de modo retrospectivo durante cinco años recogiendo una incidencia de 10,39 casos por 100.000 personas y año siendo la incidencia en *hombres* significativamente mayor que en mujeres (11,32 frente a 9,47) como en nuestro estudio, aunque esto no alcanzó la significación estadística. En este estudio coreano se reconocieron dos grupos en la distribución por *edades*, uno en 65-69 años y otro en 20-29 años. La inciden-

cia resultó ser menor que en la población caucásica (5). En nuestro estudio la distribución por edades tiene un solo pico localizado en 60 años (55,62 años) (6). La incidencia no se pudo determinar dado que solo se recogieron los casos tratados en la sanidad pública (faltando aquellos operados en clínicas privadas y también los procedimientos ambulatorios sin informe) por lo que no contamos con el total de los pacientes afectados. También debemos tener en cuenta que la finalización de la recogida de nuestra muestra fue hace 10 años, y, desde entonces han sucedido cambios significativos en el tratamiento quirúrgico del desprendimiento de retina tales como la transición de las esclerotomías quirúrgicas e instrumentos de 20G a 23 y 25G minimizando el trauma periférico y el tiempo quirúrgico total, por lo que debemos realizar nuevas comparativas actuales para poder trasladar nuestros resultados a la problemática actual.

Los estudios epidemiológicos han identificado la *miopía* y la *cirugía de cataratas* como los principales factores de riesgo de DR. Las personas entre 60 y 70 años son las más afectadas. La miopía de hasta -3D cuadruplica el riesgo de DR y mayor de -3D multiplica el riesgo por 10 (3,7) por lo que cuanto mayor es el error de refracción mayor es el riesgo de DR por la asociación de la miopía con las degeneraciones retinianas periféricas descritas (8). En varios estudios, el 50% de los pacientes con DRR eran miopes (según las series sobre el 40% (8), más del 50%) (24). La cirugía de cataratas acelera la liquefacción del vítreo explicando el alto índice de desprendimientos en pseudofáquicos. Seis años después de la cirugía de cataratas el riesgo de DR se multiplica por siete y es mayor a medida que aumenta el intervalo de tiempo. Un 30% de los pacientes con DR tienen antecedente de cx de cataratas. El aumento en la edad poblacional incrementa la proporción de pacientes pseudofáquicos con DRR (3). La cirugía de cataratas es la intervención quirúrgica más frecuente con aproximadamente 700.000 operaciones al año solo en Alemania. Una de las más serias complicaciones es el DRR con una incidencia documentada del 0,75 al 1,65% (10). Como sabemos, la degeneración vítrea y el DVP son más frecuentes en estos pacientes (8). En los casos de cirugía de cataratas en miopes magnos debemos prestar especial atención al fondo de ojo previo a

la cirugía (16% de degeneraciones tratables con láser) y postcirugía (4% de lesiones predisponentes al DRR tratables) puesto que aún con todo el cuidado, el desarrollo de un DRR puede aparecer en el 2% de los pacientes (11). La indicación del tratamiento profiláctico láser de estas lesiones predisponentes, mientras no sean sintomáticas, es científicamente cuestionable (20). Lo que sí está claro es que se debe advertir a los pacientes que la aparición de síntomas que pudieran indicar una rotura retiniana (miodesopsias, fotopsias, ...) deben hacerles buscar valoración oftalmológica en el plazo más breve posible de tiempo. En las cirugías extracapsulares la cápsula posterior del cristalino se daña en un 68% de los casos aconteciendo rotura capsular durante la cirugía en el 48,6% de los casos, vitreorragia en un 21% de los casos e incarceration vítrea en las incisiones en un 11,88% de los casos. Además, hay que añadir el láser YAG que requieren algunos pacientes pseudofáquicos para la apertura de la cápsula posterior. Estos casos aumentan la probabilidad de DRR que suele acontecer en los 22 meses siguientes a la cirugía en el caso de no haber complicaciones intraoperatorias o disminuir a 10 meses en caso de complicaciones. El riesgo de presentar DRR tras YAG se incrementa débilmente con respecto a la cirugía con complicaciones y en caso de rotura capsular está determinado por las circunstancias en las que ocurre y por el grado de alteración vítrea generada (12). En el estudio de Glasset-Bernard (13) se determinó la frecuencia de DRR tras láser YAG para apertura de cápsula posterior de LIO en un 4,18%. En nuestro estudio que concuerda en media de edad, el porcentaje de miopes magnos fue menor (37,2%), el porcentaje de éxito quirúrgico también fue menor (83,2%). Un 41,4% de los pacientes con DR tuvieron antecedente de cx de cataratas en nuestro estudio, porcentaje mayor al descrito. Por tanto, la miopía, que es una condición ocular en la que los tejidos retinianos sufren tracciones que pueden ocasionar rotos o desgarros como ya hemos introducido, es un factor claro de riesgo ante el desprendimiento de retina. En algunos casos los rotos pueden ser maculares.

Aproximadamente un 30-40% de los DR regmatógenos acontecen tras la cirugía de cataratas (14). El DR regmatógeno en el paciente fáquico tiene una prevalencia de 1/10.000 personas/año y la prevalencia en pseudofáqui-

cos aumenta al 1-3% (7). La tendencia actual es la de operar las cataratas cuando aún sean blandas siempre que estén provocando disminución en la agudeza visual. Esto, sumado a la accesibilidad del paciente a la consulta oftalmológica, está aumentando la frecuencia de cirugías de cataratas (facoemulsificación e implante de LIO en cápsula posterior o sulcus). La pérdida de vítreo durante la cirugía de cataratas y la capsulotomía posterior mediante láser YAG se asocian con un riesgo elevado de desarrollar DR (8). Esta tendencia podría estar condicionando a su vez un aumento de casos de DR en los pacientes que rondan los 60 años. En nuestro estudio el 41,4% de los pacientes fueron pseudofáquicos.

Con respecto a las características del DRR de nuestros pacientes, los rotos retinianos se localizaron más frecuentemente en el cuadrante superotemporal, seguido del superonasal, del inferotemporal y por último el inferonasal. Fueron más los pacientes con rotos múltiples que con roto único y la localización superior fue la localización con más frecuencia de rotos múltiples. Los pacientes con mácula on fueron en torno al 30% de los pacientes con DRR. En un estudio observacional realizado por Shunmugam y colaboradores se recogen 844 ojos con DR regmatógeno durante un periodo de 10 años de los que 60% fueron hombres (oscila entre el 51,47-70% en otras series) (6,15,16). En nuestro caso el porcentaje de hombres fue de 61,1%, es decir, muy similar. La edad media fue de 62 años (47-52 años en otras series) (6,15,16) y en nuestro caso de 57,5 años. Un 38,9% tuvieron roto solitario y 58,8% rotos en más de un cuadrante (15) en nuestro caso hubo roto solitario en un 45,7% y 54,3% en más de un cuadrante siendo el 12,4% perteneciente a DRs con rotos en tres localizaciones por lo que la tendencia está invertida a favor de los rotos solitarios en nuestro estudio. El cuadrante superotemporal (ST) fue el más frecuente (69%), seguido del superonasal (SN) (40%) y el inferotemporal (IT) (32%) El cuadrante menos frecuente fue el inferonasal en un 17% (6,15). Otros estudios hablan de la afectación de dos cuadrantes como la asociación más frecuente (6). En general, la distribución cuadrántica de roturas en ojos con DR es aproximadamente 60% en el cuadrante temporal superior, 15% en el cuadrante nasal superior, 15% en el cuadrante

temporal inferior y 10% en el cuadrante temporal superior. El 50% de los ojos tienen más de una rotura y en la mayoría de los casos están localizadas dentro de los 90° entre ellas (8). La localización más frecuente en nuestro estudio siguió la misma distribución que en este estudio siendo sus frecuencias de 22% ST, 9,9% SN, 6,6% IT y 3,3% IN respectivamente. El riesgo de tener múltiples rotos fue mayor en aquellos con rotos inferiores (el ínfero nasal fue el doble de frecuente que el superotemporal) por lo que la sospecha de ellos debe ser alta (15). En nuestro estudio sin embargo pasa justo al contrario, siendo la frecuencia de múltiples rotos el doble cuando hay un roto superior (43,3%) que cuando hay uno inferior (19,1%). Por tanto en nuestra población los rotos múltiples son más frecuentes en el cuadrante superior, esto puede deberse a que en nuestra población, los DRR se deban en mayor medida a las cirugías previas y a las degeneraciones miópicas. Las incisiones para la cirugía de catarata se realizan en las zonas nasal y temporal superior por lo que serían estas zonas las que sufren mayor estrés en las presiones de la facoemulsificación y la base del vítreo puede arrancarse con más frecuencia en estas zonas, además, en el colapso vítreo debido al DVP, la fuerza de la gravedad empuja el vítreo hacia inferior quedando con más frecuencia aplicada la hialoides inferior pudiendo la superior haber arrancado la retina en su colapso de manera más frecuente. La exploración de las zonas superiores a veces está limitada por la motilidad del paciente al que en ocasiones le cuesta mirar hacia arriba. La dificultad para visualizar el área superior con el oftalmoscopio indirecto puede hacernos pasar por alto rotos en esta zona. En general la falta de midriasis también puede hacer pasar desapercibido un roto retiniano.

En un centro terciario de Oman se recogieron 36 ojos con DR regmatógeno. Un 18% de los pacientes presentaban mácula on, (en otros estudios se han cifrado hasta en un 42%) (6,16). En nuestro caso los pacientes con mácula on fueron casi el doble (32,2%). El porcentaje de pacientes con mácula on fue mayor en nuestro estudio probablemente por la acudida temprana del paciente a su médico ante los síntomas visuales. Nuestra población está concienciada del cuidado de la visión. El buen engranaje médico de atención primaria

con el oftalmólogo de zona y el oftalmólogo hospitalario es fundamental para la correcta diagnosis y tratamiento de la retina.

La elección de la *técnica quirúrgica* en el tratamiento del DRR constituye el factor predictor más importante de la tasa de éxito anatómico primario y final así como del éxito funcional. Su elección debe estar basada en las características del desprendimiento regmatógeno y de cada paciente, así como de la experiencia quirúrgica del cirujano (17). La cirugía escleral se considera la técnica de referencia en el desprendimiento de retina fáquico. Es la técnica quirúrgica más consolidada y con los resultados publicados con mayor seguimiento. En los últimos tiempos, las técnicas de vitrectomía no han demostrado resultados anatómicos primarios superiores a la cirugía escleral. La tasa de reaplicación publicada ha sido del 75 al 91% en una revisión de siete artículos con 4.940 ojos. La reaplicación primaria tras cirugía escleral es del 63,6% frente al 63,8% de la vitrectomía sin diferencias significativas. (17) Sin embargo, el manejo quirúrgico del DRR ha cambiado considerablemente en los últimos años. Mientras la mayoría de los pacientes solían tratarse con explante escleral, la tendencia actual es al predominio de la vitrectomía. Los estudios comparativos han demostrado que ambos métodos son válidos y tienen sus indicaciones pero también que pueden hacerse simultáneamente o sucesivamente. Aparte de la experiencia del cirujano con ambas cirugías, la elección del procedimiento depende principalmente de los signos de cada paciente. El explante escleral es preferible a la vitrectomía en: ojos fáquicos sin cirugías previas, con roto claramente visible no muy extenso, sin PVR y con buena visibilidad de la zona a tratar (3).

En nuestro estudio se sometieron 81% de los pacientes a vitrectomía, 12,1% a neumoretinopexia y sólo un 4,5% a explante escleral. Por tanto, la técnica quirúrgica predominante para la reparación del desprendimiento de retina fue la vitrectomía por tres vías a través de la pars plana; la cirugía escleral ha ido quedándose en un segundo plano probablemente debido a que su aprendizaje es más arduo y la técnica más costosa, además de las altas probabilidades de pasar por alto pequeños desgarros muy periféricos. La realización de la retinopexia (láser o frío) es más fácil en la

vitrectomía. Aún con todo, como ya hemos dicho, no se ha demostrado la superioridad de una técnica frente a la otra en cuanto a porcentaje de reaplicación y los cirujanos veteranos siguen abogando por la cirugía escleral. En el caso de la vitrectomía debe eliminarse el vítreo por completo seguido de la creación de una escara retiniana alrededor del roto dejando el tamponador adecuado cuya función será prevenir la entrada del fluido vítreo a través del roto antes de que la cicatriz retiniana se produzca. La posición postoperatoria no parece tener tanta importancia como se cree (10). Las ventajas de la reparación del DR pseudofáquico mediante vitrectomía sobre el explante o la neumoretinopexia según algunas series incluyen un mayor éxito quirúrgico, la eliminación de todas las tracciones vítreas en los rotos retinianos, la extracción de células vítreas o hemorragias, una mejor visualización de la patologías periféricas retinianas y la posibilidad de realizar una capsulotomía posterior si es necesario (18,19).

Dado que la primera premisa ante un paciente es el *primum non nocere*, siempre que tengamos un paciente con un desprendimiento de retina superior y un roto visible de pequeño tamaño entre las 11 y las 2 horas, abogaremos por la realización de una neumoretinopexia y posterior láser con lente cuadr esférica o de Goldman bajo lámpara de hendidura, lo cual preservará las estructuras del ojo posibilitando la reaplicación de la retina. Esto se aplica con mucha más razón en pacientes jóvenes y fáquicos. También podemos usarlo en pacientes que no puedan ser sometidos a cirugía por negativa de anestesia. El paciente no necesitará postoperatorio más que el de mantener la posición de la cabeza adecuada para taponar el desgarro con el gas (semisentado/algo boca abajo en los superiores) incluso al dormir, y ahorraremos la cirugía vítrea o escleral. Sin embargo nos surge la duda de hasta qué punto este tipo de procedimiento ambulatorio no es un simple parche que a la larga no pueda impedir un nuevo desprendimiento de retina. En nuestro estudio se realizaron neumoretinopexias en un 12,1%. Los pacientes a los que se indique neumoretinopexia deben ser seguidos de manera muy estrecha hasta poder rodear el desgarro periférico de modo completo. Se suele sobretratar con fotocoagulación con láser argón a éstos pacientes con el objetivo de

evitar cualquier fuga de LSR. Al inyectar el gas y reposicionar la retina, muchos de éstos rotos quedan escondidos sumándose esto a la dificultad de la visión por el simple hecho de tener gas intravítreo. Esto hace que sea una técnica poco valorada por algunos oftalmólogos e indeseable para otros.

## CONCLUSIÓN

Los pacientes en los que aconteció el desprendimiento de retina regmatógeno en nuestro entorno fueron predominantemente hombres alrededor de los 60 años, con un alto porcentaje de miopía magna y pseudofaquia. Los rotos retinianos se localizaron más frecuentemente en el cuadrante superotemporal y fueron mayoritariamente múltiples. Un tercio de estos pacientes presentó la mácula on. La vitrectomía fue la técnica predominante para la reparación de los DRR.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haruhisa Okawa, Luca della Santina, Rachel O.L. Wong. Functional Architecture of the retina: Development and Disease. Mrinalini Hoon. *Prog Retin Eye Res* 2014; 42: 44-84.
2. Jack J. Kanski Desprendimiento de retina. *Oftalmología clínica*. Sexta edición. 19: 684-720.
3. Nicolas Feltgen, Peter Walter. Rhegmatogenous retinal detachment-an ophthalmologic emergency. *Dtsch. Arztebl int* 2014; 111: 12-22.
4. Stephen G. Schwartz, Harry W. Flynn. Primary retinal detachment: scleral buckle or pars plana vitrectomy? *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 245-250.
5. Park SJ, Choi NK, Park KH, Woo SJ. Five year nationwide incidence of rhegmatogenous retinal detachment requiring surgery in Korea. *PLoS One* 2013; 8: e80174.
6. D. Pérez Muñoz, Rodrigo Abreu González, Daira Hernández Alonso, Marta Alonso Plasencia, María A Gil Hernández, Pedro Abreu Reyes. Incidencia y características de los desprendimientos de retina regmatógenos en nuestra área. *Arch Soc Can Oftal* 2014; 25: 50-56.
7. Sergio E. Hernandez da Mota. Alejandro Dalma Kende. José Dalma Weiszhaus. Las técnicas de resección-plegamiento escleral para desprendimiento de retina: incisiones radiadas de Sánchez Bulnes. *Rev Mex Oftalmol* 2015; 102: 1-5.
8. Zhong LX, Du Y, Liu W, Huang SY, Zhang SC. Using surgical microscope for sclera buckling and transscleral cryopexy: an alternative procedure of treatment for rhegmatogenous retinal detachment. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 364961.
9. Stephen J. Ryan. Ryan, *RETINA.*, C.p. Wilkinson. 118: 1841.
10. Paquet P, Fischer MT, Distelmaier P, Mammen A, Meyer LM, Schönfeld CL. Bilateral Simultaneous Retinal Detachment in Pseudophakia. *Case Rep Ophthalmol* 2015; 6: 298-300.
11. Cetinkaya S, Acir NO, Cetinkaya YF, Dadaci Z, Yener Hİ, Saglam F. Phacoemulsification in eyes with cataract and high myopia. *Arq Bras Oftalmol* 2015; 78: 286-9.
12. Schrader WF, Bellmann C, Hansen LL. Risk factors of pseudophakic detachment. *Ophthalmologie* 1994; 91: 801-6.
13. Glacet-Bernard A, Brahim R, Mokhtari O, Quentel G, Coscas G. Retinal detachment following posterior capsulotomy using Nd:YAG laser. Retrospective study of 144 capsulotomies. *J Fr Ophthalmol* 1993; 16: 87-94.
14. Ahmadieh H, Moradian S, Faghihi H, Parvaresh MM, Ghanbari H, Mehryar M, Heidari E, Behboudi H, Banaee T, Golestan B. Anatomic and visual outcomes of scleral buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic and aphakic retinal detachment: six-month follow-up results of a single operation--report no. 1. *Ophthalmology* 2005; 112: 1421-9.
15. Shunmugam M, Shah AN, Hysi PG, Williamson TH. The pattern and distribution of retinal breaks in eyes with rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 221-226.
16. M.S. Figueroa, C- López-Caballero, I. Contreras. Resultados anatómicos y funcionales de la vitrectomía aislada en el tratamiento del desprendimiento de retina regmatógeno pseudofáquico. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010; 85: 59-63.
17. J. García Arumí. V. Martínez-Castillo, A. Boixadera, H. Blasco et al. Guías de tratamiento del desprendimiento de retina regmatógeno. *Arch. Soc. Esp Oftalmol* 2013; 88: 11-35.
18. Soni C, Hainsworth DP, Almony A. Surgical management of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ophthalmology* 2013; 120: 1440-7.
19. Eric D. Weichel, Adam Martidis, Mitchell S. Fineman et al. Pars plana Vitrectomy versus combined pars plana vitrectomy-scleral buckle for primary repair of pseudofakic retinal detachment. *Ophthalmol* 2006; 113: 2033-2034.
20. Charles P Wilkinson. Interventions for asymptomatic retinal breaks and lattice degeneration for preventing retinal detachment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4423540/pdf/nihms-685950.pdf>.

# Hallazgos oftalmológicos de la diabetes mellitus tipo 2 de inicio en la infancia

## *Ophthalmologic findings in type 2 diabetes with childhood onset*

HERNÁNDEZ MARRERO D<sup>1</sup>, GÓMEZ ÁLVAREZ B<sup>2</sup>, ALONSO PLASENCIA M<sup>3</sup>,  
GIL HERNÁNDEZ MA<sup>4</sup>, ABREU REYES P<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir las características oftalmológicas y endocrinológicas en una muestra de pacientes con diabetes tipo 2 (DM-2) con debut en la infancia. Asimismo, detectar las posibles comorbilidades asociadas a la diabetes y describir el cribado de la retinopatía diabética (RD) realizado.

**Métodos:** Estudio transversal descriptivo de los pacientes con DM-2 que debutaron en la infancia de nuestra área hospitalaria y exploración de datos basales al diagnóstico y en el momento del estudio de manera conjunta entre los servicios de endocrinología y oftalmología.

**Resultados:** Se estudiaron 5 pacientes (10 ojos) con una edad media al debut de la DM-2 de 11,2 años tras una media de evolución de la diabetes de 8,4 años. El 80% y 40% de la muestra presentaba obesidad al debut y al momento del estudio, respectivamente. La HbA1c media al debut y al estudio fue de 10,6% y 8,4%, respectivamente. No hubo ningún caso con HTA, pero sí un 60% de la muestra presentaba dislipemia, tanto al debut como en el evolutivo. Se detectó retinopatía diabética leve un ojo de una paciente (10%). En ningún caso se realizó el cribado de RD al diagnóstico de la diabetes.

**Conclusiones:** En nuestro estudio hemos detectado un caso con RD leve (10%). Sin embargo, debido al pequeño tamaño muestral no podemos establecer este porcentaje como la prevalencia de RD en DM-2 de inicio precoz. El programa de cribado de RD se ha realizado de manera dispar.

**Palabras clave:** Diabetes tipo 2, obesidad, infancia, retinopatía diabética, cribado.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the ophthalmological and endocrinological characteristics of a sample type 2 diabetes patients with childhood onset, to search for possible comorbidities associated with diabetes and to describe the screening done for diabetic retinopathy (DR).

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina. Servicio de oftalmología. H. Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC).

<sup>2</sup> Licenciada en Medicina. Servicio de endocrinología. HUNS.

<sup>3</sup> Licenciada en Medicina. Servicio de oftalmología. FEBO. HUNSC.

<sup>4</sup> Doctora en Medicina y Cirugía. Servicio de oftalmología. HUNSC.

Correspondencia:

Dayra Hernández Marrero

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Ntra. Sra de Candelaria

Carretera del Rosario, 145. 38009 Santa Cruz de Tenerife. España

dayrahm87@gmail.com

**Methods:** Descriptive cross-sectional study of patients with DM-2 with childhood onset in our hospital area. We analysed data at the time of diagnosis and at the time of study by both endocrinology and ophthalmology departments.

**Results:** Five patients (10 eyes) were recruited, with a mean age at the diabetes debut of 11.2 years of age and an average evolution of diabetes of 8.4 years. Eighty and forty per cent of the sample was obese at the onset and at the time of study, respectively. The HbA1c mean at onset and study was 10.6% and 8.4%, respectively. There were no cases of hypertension, but 60% of the sample had dyslipidemia, both at the onset and at the study. Mild diabetic retinopathy was detected in one eye of a patient (10%). The DR screening at the time of the diagnosis of diabetes was performed in no case.

**Conclusions:** In our study we found one case with mild DR (10%). However, due to the small sample size we can not establish this percentage as the prevalence of DR in early-onset DM-2. The DR screening program was performed in a disparate manner, not even including 40% of the patients.

**Keywords:** Type 2 diabetes, obesity, childhood, diabetic retinopathy, screening.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) es aquella condición en la que existe un déficit relativo de insulina por pérdida progresiva de secreción de insulina pancreática y resistencia periférica de la misma, de causa multifactorial. Aunque la etiología específica se desconoce, sí que no existe destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas (como ocurre en la tipo 1, DM-1) ni presentan estos pacientes otra causa conocida de diabetes. Se trata principalmente de pacientes que presentan exceso de peso, lo que conlleva cierto grado de resistencia insulínica, realizan insuficiente ejercicio físico y con historia familiar de DM-2 (1).

Esta entidad, inicialmente propia de adultos, está viendo incrementada su aparición en edad pediátrica con la cada vez mayor prevalencia de obesidad infantil, que es especialmente frecuente en nuestra comunidad autónoma. Hay pocos trabajos publicados acerca de la aparición de retinopatía diabética (RD) en este rango de edad, así como tampoco está establecido cuándo debe iniciarse el cribado de RD en estos casos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta un estudio transversal descriptivo de 5 pacientes con DM-2 que debutaron en edad infantil en nuestra área hospitalaria. Nuestro principal objetivo ha sido valorar la presencia o ausencia de signos de retinopatía

diabética como parte de las complicaciones crónicas de la diabetes, así como establecer una exploración oftalmológica basal que sirva de referencia para valorar posibles cambios a largo plazo en estos pacientes.

Para ello, se citaron a los 5 pacientes conjuntamente con el servicio de endocrinología para realizar, por un lado, una exploración oftalmológica completa, y por otro, el estudio endocrinológico correspondiente.

A nivel ocular, se recogieron los siguientes datos: agudeza visual (AV), tonometría Goldman, exploración del polo anterior mediante biomicroscopía (BMC), tomografía de coherencia óptica (OCT) de mácula, de capa de células ganglionares (CCG) y de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR). El tomógrafo empleado ha sido el sistema OCT Cirrus-SD® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). Para la detección de la RD se realizó BMC con lente de 78D y retinografía, ambos bajo midriasis.

Asimismo, se revisaron las siguientes variables tanto al debut de la diabetes (recogidas retrospectivamente a partir de la historia clínica) como al momento del estudio: edad, tiempo de evolución de la diabetes, percentil de peso (P-peso), índice de masa corporal (IMC), factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados, niveles de hemoglobina glicosilada y presencia de antecedentes familiares de DM-2. Para descartar el diagnóstico de DM-1 se midieron los niveles de autoanticuerpos anti-glutamato decarboxilasa (anti-GAD) y de los anti-tirosin fosfatasa 2 (anti-IA2), así como los niveles de péptido C.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 10 ojos de 5 pacientes de entre 15 y 23 años con debut de la DM-2 a los 9-13 años, en su mayoría mujeres (80%). En la tabla 1 se muestran las distintas variables recogidas.

El diagnóstico de DM-2 quedó apoyado por la presencia de obesidad/sobrepeso, por los factores asociados a resistencia insulínica (acantosis nigricans, dislipemia, HTA), el antecedente familiar de DM-2 en casi todos ellos (80%), los niveles elevados de péptido C (>3 ng/ml) en el 80% de la muestra y la negatividad de los anti-GAD y de los anti-IA2 en todos ellos (100%).

El tiempo medio de evolución de la diabetes en el momento de la revisión fue de 8,4 años ( $\pm 1,5$ ). La hemoglobina glicosilada (HbA1c) media al debut fue de 10,6% ( $\pm 2,4$ ), mientras que en la revisión fue de 8,4% ( $\pm 0,6$ ). El IMC al debut fue de 29,2 ( $\pm 4,9$ ) y el P-peso de 97,8 ( $\pm 3,5$ ); los mismos datos analizados en la revisión fueron de 30,9 ( $\pm 2,88$ ) y 98 ( $\pm 2,2$ ), respectivamente. En cuanto a los FRCV asociados, se encontró que el 60% de la muestra presentaba dislipemia tanto al debut como en la revisión del estudio, mientras que no se encontró ningún caso con HTA (0%) en ningún momento. El criterio de dislipemia se ha definido ante

existencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) o triglicéridos (TG) (3) percentil-75. Solo un sujeto (20%) realizaba ejercicio físico de carácter leve (caminar 3-4 veces por semana) en el momento de la visita del estudio.

En cuanto a la exploración oftalmológica, en dos de los pacientes no se había realizado nunca el cribado para RD, y en los demás se realizó a los 3, 5 y 8 años del diagnóstico, respectivamente.

La biomicroscopía del polo anterior fue normal. La AV promedia fue de 0,9 ( $\pm 0,1$ , rango de 0,7-1,0) para los dos ojos. El rango de presión intraocular hallado fue de 16-21 mmHg (media de 18 mmHg  $\pm 1,6$ ). La media de espesor macular central, de la CFNR y de la CCG, medidos por OCT, fue de 250,4  $\pm$  14,5, 101,4  $\pm$  12,3 y 84,6  $\pm$  5,5, respectivamente. Se encontró como único hallazgo de RD la presencia de un microaneurisma en un ojo en una paciente, que coincide con la que presenta un índice de masa corporal (IMC) mayor en el momento del estudio, pero no al debut. El desglose de los datos expuesto viene recogido en la tabla 2.

## DISCUSIÓN

Ya desde el año 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la obe-

**Tabla 1: Características demográficas, factores de riesgo cardiovascular y hábito deportivo de los pacientes**

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Varón	Mujer
Edad al debut DM-2	10	13	13	11	9
Edad al estudio	19	23	21	20	15
Evolución DM-2 (años)	9	10	8	9	6
HbA1c al debut (%)	10,8	6,7	10,5	12,2	13,0
HbA1c al estudio (%)	8,3	8,6	8,7	9	7,4
IMC al debut DM-2	35,5	24,4	33,3	27,4	25,3
IMC al estudio	31,8	27,8	35,3	29,5	29,9
Percentil peso debut	100	99,1	99,9	91,6	98,3
Percentil peso al estudio	97,8	99,8	99,9	94,6	97,8
Ejercicio físico	No	No	No	No	Leve
Dislipemia al debut (LDL o TG >p-75)	Sí	Sí	No	Sí	No
Dislipemia al estudio (LDL o TG >p-75)	Sí	No	Sí	Sí	No
HTA al debut	No	No	No	No	No
HTA al estudio	No	No	No	No	No
Antecedentes familiares	No	Sí	Sí	Sí	Sí

DLN (dentro de la normalidad), HbA1c: hemoglobina glicosilada, IMC: índice de masa corporal. HTA: hipertensión arterial. LDL: Lipoproteínas de baja densidad. TG: Triglicéridos.

Tabla 2: Desglose de resultados del análisis oftalmológico

	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3		Paciente 4		Paciente 5	
AV mc	1	1	1	1	1	1	0'7	0'7	0'9	0'9
Polo anterior (BMC) (OD/OI)	DLN	DLN								
Fondo de ojo	No RD	No RD	No RD	No RD	RD leve	No RD	No RD	No RD	No RD	No RD
PIO (mmHg) (OD/OI)	20	18	17	16	19	18	17	17	17	21
Espesor macular central (µm) (OD/OI)	230	236	268	266	247	238	264	267	242	246
Espesor CFNR promedio (µm) (OD/OI)	121	122	84	89	94	98	102	97	105	102
Espesor CCG promedio (µm) (OD/OI)	90	92	76	78	88	82	88	89	81	82

Leyenda: AV mc: Agudeza visual mejor corregida. BMC: biomicroscopía. PIO: Presión intraocular. CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina. CCG: Capa de células ganglionares. DLN: dentro de la normalidad. RD: retinopatía diabética.

sidad una epidemia global (2), siendo finalmente declarada como la *epidemia del siglo XXI* en la 57.<sup>a</sup> Asamblea de la OMS en el 2004 (3).

La obesidad se puede definir como el acúmulo excesivo de tejido adiposo, que en adultos viene definida por un IMC  $\geq 30$ , mientras que el sobrepeso por un IMC  $\geq 25$ . En los niños, en cambio, ha de recurrirse a gráficas adaptadas para cada sexo y edad en función de la población de referencia, siendo en España las más utilizadas las de la Fundación Orbegozo (4). Según estas tablas y acuerdos consensuados se definen los valores de punto de corte para obesidad mayor del percentil 95 y para sobrepeso mayor del percentil 85 (4,5). En función de estos datos, podemos observar que el 80% de la muestra de nuestro estudio padecían obesidad (P-peso  $>95$ ) al debut de la DM-2 (el 20% restante presentaba sobrepeso), mientras que en el momento del estudio eran obesos un 40% de ellos (IMC  $\geq 30$ ) y el 60% restante padecía sobrepeso.

La obesidad infantil supone un importante problema de salud pública a nivel mundial. La prevalencia global de sobrepeso y obesidad en niños de 0 a 5 años en 1990 era de 4,2% y en 2010 de 6,7%. Con respecto a esto, ya la OMS estimó que en 2020 sería del 9,1% (6).

Actualmente, un tercio de los niños y adolescentes en EEUU padecen de sobrepeso u obesidad. Esta prevalencia conjunta de ambos términos se ha visto incrementada con la edad del niño: 22,8% en niños de 2-5 años, 34,2% en niños de 6-11 años, 34,5% en adolescentes de 12-19 años. Estas cifras para obesidad solamente son del 8,4%, 17,7%, 2,5% y 20,5, para los respectivos rangos de edad (7).

En España, según los datos del estudio Aladino realizado entre 2010 y 2011 en niños y niñas de 6 a 9 años de edad (8), y empleando las curvas de crecimiento de la OMS, la prevalencia de obesidad era del 18,3%. El mismo estudio Aladino del año 2015-2016 mostró una prevalencia de sobrepeso global entre niños y niñas del 23,2%, siendo similar entre ellos, y una prevalencia de obesidad del 18,1%, mayor para niños (20,4% vs 15,8%). Basado en estos últimos datos, se ha encontrado una disminución estadísticamente significativa en la prevalencia de sobrepeso para niños y niñas para ese rango de edad en España, aunque también un estancamiento en la prevalencia de obesidad (8,9). Por comunidades, las tasas de prevalencia de obesidad y sobrepeso más elevadas se observaron en la Comunidad de Canarias y Andalucía, tanto en los chicos como en las chicas y en todos los grupos de edad (2-24 años), mientras que las más bajas en las regiones noreste y norte (10-13).

Por lo que a nuestra Comunidad Autónoma respecta, en Canarias se encontraron unas cifras de obesidad infantil superiores a la media nacional. En el 2013, para una población infantil de entre 6 y 9 años, se objetivó una prevalencia de sobrepeso del 24,3%, menor a la del año 2011 (28,4%), y una prevalencia de obesidad del 19,9%, también inferior a la del 2011 (21,2%). Por tanto, la prevalencia global de sobrepeso-obesidad en los niños canarios en el 2013 fue del 44,2% (8,12).

Esta mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso en edad infantil se ha visto asociada, tanto en los estudios Aladino como *Enkid*, a un nivel familiar socioeconómico y de

estudio más bajos (9,13), mayor IMC de los padres, mayor porcentaje de familiares diagnosticados de diabetes o hipertensión, mayor peso del niño al nacer, estilo de vida infantil más sedentario, ausencia de desayuno diario y menos horas de sueño al día (9). Dada la mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso infantil en Canarias, se deduce que un mayor porcentaje de estos niños cumplen estas asociaciones.

Este sobrepeso y obesidad en niños no está exento de comorbilidades. Estos niños tienen mayor riesgo de hiperinsulinemia, resistencia insulínica, prediabetes, y consecuentemente, DM-2. Se ha visto que aquellos individuos que desarrollan DM-2 durante la adolescencia sufren de un deterioro del control glucémico más rápido, así como de aparición y progresión de complicaciones asociadas a la diabetes, como microalbuminuria, dislipemia y HTA, en comparación a aquellos cuya aparición de DM-2 ocurre más tardíamente (13-15). Además de la obesidad, otros factores de riesgo para el desarrollo de DM-2 son: origen étnico (mayor en raza africana y del sur asiático), sexo (más frecuente en mujeres), modo de vida sedentario, antecedentes familiares y perinatales (1), entre los que destacan la diabetes gestacional, crecimiento intrauterino retardado, bajo peso al nacer para su edad gestacional (<2.500 g) y macrosomía del recién nacido de madre diabética (>4.000 g) (16). El diagnóstico de DM-2 en estos niños quedaría establecido ante niveles elevados de insulina o péptido C, ausencia de autoanticuerpos, la obesidad y/o sobrepeso asociados, signos de insulinoresistencia (acantosis nigricans, HTA, dislipemia), así como antecedentes familiares de DM-2 (1). Cabe destacar que hasta el 10% de los pacientes con DM-2 pueden presentar positividad a los autoanticuerpos (1), por lo que el diagnóstico debe basarse en los factores acompañantes, como se ha expresado en el texto.

Otras comorbilidades asociadas a la obesidad son el pseudotumor cerebri, la apnea obstructiva del sueño, problemas ortopédicos y esteatohepatitis no alcohólica (18,19). Por todo ello, prevenir el exceso de peso y la obesidad en la edad pediátrica e identificar a niños que tienen factores de riesgo de obesidad, supone una prioridad sanitaria. A más inri, en nuestro país, el Ministerio de Sanidad ha estimado que el coste asociado a la obesidad re-

presenta el 7% del gasto sanitario total, lo que supone 2.500 millones de euros anuales (20).

Esta aparición de DM-2 en niños y adolescentes se está viendo cada vez más incrementada tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (21). La incidencia calculada para adolescentes norteamericanos de entre 15 y 19 años es de 2,3 a 50,9 por 100.000 habitantes (22). En EEUU se ha encontrado que el 20-50% de los nuevos casos de diabetes en la edad pediátrica son debidos a DM-2 (23). A nivel nacional, hay pocos casos reportados de DM-2 en edad pediátrica, describiendo el equipo de endocrinología pediátrica del Hospital Ramón y Cajal en el año 2005 tan solo 3 casos (24).

Existen ya descritas claras diferencias entre la DM-2 en población pediátrica y adulta (16). La edad más frecuente de aparición de DM-2 en edad infantil es a partir de los 10 años (en contraposición con edad de 40 años en adultos), se puede presentar de manera insidiosa o con la clínica cardinal hiperglucémica (en adultos es principalmente insidiosa), afecta predominantemente al sexo femenino (no predisposición por sexo en edad adulta), está descrito un deterioro más rápido de la función de las células beta pancreáticas estimado en menos de 4 años (*vs* deterioro insidioso en adultos) y una aparición más temprana de complicaciones, en torno a los 2-2,5 años del diagnóstico (siendo más tardío en adultos).

Ya en el 2015 la Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA) (1) recomendó el screening de DM-2 en niños con sobrepeso que presentasen adicionalmente dos factores de riesgo: historia familiar de primer o segundo grado de DM-2, raza/etnia «de riesgo» (nativos americanos, afroamericanos, latinos, asiático-americanos, isleños del pacífico), signos o condiciones asociadas a resistencia insulínica (acantosis nigricans, HTA, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico, antecedente de bajo peso para su edad gestacional) o historia de diabetes gestacional materna. Este screening recomiendan iniciarlo en niños de 10 años o al inicio de la pubertad (si ocurre antes).

En cuanto a la prevalencia de las complicaciones microvasculares para esa población, hay pocos datos. La prevalencia de microalbuminuria varía según las series, de un 22-40% (25-27). Eppens y colaboradores (28)

en su trabajo en el que fueron incluidos 1433 pacientes con DM-1 y 68 con DM-2, en ambos casos menores de 18 años, con una media de evolución de la diabetes de 6,8 años y 1,3 años, respectivamente, hallaron que los sujetos con DM-2 presentaban significativamente mayores tasas de microalbuminuria y HTA, a pesar de la menor duración de la enfermedad y menores cifras de hemoglobina glicosilada. Sin embargo, encontraron que la retinopatía era significativamente más frecuente en aquellos con DM-1 que en los DM-2 (20% vs 4%). Con respecto a esto, sólo encontraron un caso (del total de 25 pacientes con exploración de fondo ocular realizada) con retinopatía diabética leve en un paciente con DM-2 tras 9,3 años de evolución. No obstante, hay que tener en cuenta la corta evolución de la DM-2 y el bajo número de casos. A pesar de ello, la pronta aparición de las complicaciones microvasculares en esos adolescentes con DM-2 apunta a una necesidad de su screening desde el diagnóstico. Es más, los autores consideran que la cifra diana de 7,5% de HbA1c para los pacientes con DM-1 es demasiado elevada en aquellos con DM-2 para prevenir el desarrollo de esas complicaciones.

Narasimhan y su grupo (29) analizaron los datos extraídos del estudio TODAY (*Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth*) (14), un estudio multicéntrico y multiétnico randomizado en EEUU. En él fueron incluidos 699 (704) niños y adolescentes con DM-2 de una edad media de 14 años, una media de duración de la diabetes de 7,8 meses y estudiados durante 3,9 años. Encontraron que la DM-2 progresa de manera más rápida cuando debuta en la juventud que en los adultos, con mayores tasas de microalbuminuria, HTA y dislipemia. Al final del estudio, los casos de HTA pasaron del 11,6% hallados al inicio hasta el 33,8%; los casos de microalbuminuria se triplicaron, pasando del 6,3% al 16,6%; la prevalencia hallada de RD fue del 13,7% (14,29,30). Esta prevalencia de RD encontraron que fue mayor en aquellos adolescentes de mayor edad, con mayor duración de la diabetes (media de duración de 4,9 años) y peor control glucémico. Como dato paradójico, describieron un mayor IMC asociado a una menor prevalencia de RD.

Geloneck y colaboradores (31), por su parte, publicaron un estudio en el que anali-

zaron las complicaciones oculares asociadas a la diabetes. En él analizaron una muestra de 338 niños con DM-1 y 32 con DM-2, con edad media de 11,2 años, media de evolución de la diabetes de 5,2 años y media de HbA1c de 8,6%, sin separar estos datos según tipo de diabetes. No encontraron ningún caso de RD durante un período de 4 años de seguimiento.

Wang *et al* (32) estudiaron los resultados de 2240 jóvenes con DM-1 y 1768 con DM-2 de edades  $\leq 21$  años, encontrando desarrollo de RD en el 20,1% y en el 7,2%, respectivamente, durante un seguimiento medio de 3,2 años y 3,1, para cada uno. Las curvas de supervivencia mostraron que aquellos con DM-1 desarrollan RD de manera más rápida que aquellos con DM-2. Hallaron un incremento del 20% por cada punto de incremento de la HbA1c para los DM-1, y del 30% para los DM-2.

En nuestra pequeña muestra, ningún caso presentaba HTA al debut ni al estudio, pero sí un 60% de los pacientes padecían dislipemia tanto al debut como en la revisión. A nivel oftalmológico, sólo hemos encontrado un único caso de RD en un único ojo (10%), siendo ésta leve (un solo microaneurisma). Este caso presentaba 8 años de evolución de la DM-2, debutó con una edad más tardía (13 años vs 9, 10 y 11) y presentaba unos niveles de HbA1c de 8,7%, siendo la segunda paciente con peor control glucémico. Sin embargo, se trataba de la paciente con IMC más alto, dato contrario al estudio TODAY.

Por todo lo expuesto, ante el esperado aumento de prevalencia de obesidad en edad infantil, y por consiguiente, de DM-2, se hace necesario revisar el programa de cribado de retinopatía diabética para estos pacientes. García Rodríguez y su grupo (33) en su revisión a partir de plataformas de datos biomédicos y guías de práctica clínica cuyo objetivo radicó en la búsqueda del momento del primer cribado de la RD y su periodicidad, entre otros, concluyeron que no existe acuerdo en el momento ideal para el inicio del cribado en pacientes con DM-1, pudiendo comenzar entre los 9 y 15 años y/o tras una duración de la enfermedad de 2-5 años del diagnóstico. A pesar de la poca literatura existente sobre RD en casos de DM-2 con debut en edad pediátrica o adolescencia, parece que el consenso es más claro en estos casos, debiendo realizarse al momento del diagnóstico (16,31,32).

En cuanto al seguimiento, de no haber RD, se podría ampliar el intervalo de cribado en tiempos superiores a un año, pero no debería superar los 3 años en los DM-2 sin RD ni factores de riesgo, ni los 4 años en los DM-1 sin RD. Cabe destacar que esta revisión realizada se ha aplicado para adultos a partir de los 30 años. No hemos encontrado en la literatura un programa de cribado específico para DM-2 con debut en edad infanto-juvenil, pero en las publicaciones encontradas se ha realizado el cribado al momento del diagnóstico, como en adultos. En nuestra revisión, hemos encontrado asimismo discordancia con el primer cribado de RD en nuestros pacientes con DM-2: en tres de ellos se llevó a cabo a los 3, 5 y 8 años del diagnóstico, respectivamente, mientras que en dos de ellos no se había realizado aún. Estos dos últimos casos presentaban una evolución de 8 y 10 años de evolución de la diabetes en el momento de nuestro estudio, su primer cribado, siendo además, uno de ellos, la paciente en la que se encontraron signos de RD. Estos dos casos referían que habían acudido a revisión oftalmológica previa general para graduación, pero no con motivo de detección de RD. Podemos observar que el momento del inicio del cribado en los tres pacientes restantes se asemeja más al dirigido para los pacientes con DM-1. De ahí la importancia de tener presente esta nueva entidad de DM-2 en la edad infanto-juvenil. En nuestro caso, hemos acordado revisar a estos pacientes anualmente, ya que se desconoce aún cómo será la evolución en estos casos con aparición tan temprana de la diabetes.

Como mensaje final, conviene recordar nuestro papel fundamental en la medicina preventiva. Un estilo de vida saludable se adquiere más fácilmente en la infancia, por lo que resulta fundamental fomentarlo desde entonces.

## CONCLUSIONES

En nuestro estudio describimos los hallazgos de 10 ojos de 5 pacientes diagnosticados de DM-2 de inicio en la infancia, en los que encontramos 1 ojo con RD leve (10%). Sin embargo, debido al pequeño tamaño muestral no podemos establecer este porcentaje como la prevalencia de RD en DM-2 de inicio precoz.

Existen pocos estudios publicados sobre las complicaciones en DM-2 en edad infantil. En ellos destaca la retinopatía diabética como una complicación microvascular, detectada también en nuestra muestra. En los distintos trabajos que comparan su desarrollo en DM-1 y tipo 2, parece que en los tipo 1 la enfermedad se desarrolla más rápidamente.

Tampoco existe consenso establecido sobre el momento idóneo del cribado de RD en estos casos de DM-2 con debut en la edad infanto-juvenil, aunque lo más extendido es realizarlo al momento del diagnóstico. En nuestro trabajo, hemos observado cómo el inicio del cribado de RD para cada caso ha sido dispar, encontrando un 40% de los pacientes que no habían realizado aún el cribado, tras 9 años de media de evolución de la diabetes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40.
2. World Health Organization. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation of obesity. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 894: i-xii, 1-253
3. World Health Assembly. Global strategy on diet, physical activity and health. *Food Nutr Bull*. 2004 Sep; 25(3): 292-302.
4. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento (0-18 años). Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación F. Orbegozo. Bilbao, ISBN: 84-7391-177-6, 1988, 1-32.
5. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations. *Pediatrics*. 1998; 102(3): E29.
6. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Heal Organ*. 2007; 85: 660-667.
7. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of child-hood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014; 311(8): 806-814.
8. Estudio ALADINO 2011: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2011. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2013

9. Estudio ALADINO 2015: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2015. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2016.
10. J. Aranceta Bartrina, C. Pérez Rodrigo, L. Ribas Barba, L. Serra Majem. Epidemiología y factores determinantes de la obesidad infantil y juvenil en España. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005; 7 Supl 1: S13-20.
11. Tojo Sierra R, Leis Trabazo R. La obesidad, un problema emergente en pediatría Conferencia inaugural del VIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición, Murcia, 24-27 de octubre de 2001. *Nutr. Hosp.* (2002) XVII (2) 75-79.
12. Estudio ALADINO 2013: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2013. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2014.
13. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003 Nov 29; 121(19): 725-32.
14. TODAY Study Group. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(1): 159-167.
15. TODAY Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 366(24): 2247-2256.
16. Temneanu OR, Trandafir LM, Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *J Med Life*. 2016 Jul-Sep; 9(3): 235-239.
17. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial [published correction appears in *Diabetes Care*. 2013; 36(8):2448]. *Diabetes Care*. 2013; 36(6): 1735-1741.
18. Welch TR, Daniels SR. Yet another target organ of obesity. *J Pediatr*, 2001, 138: 455-456. 33.
19. Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr*, 2001, 138: 481-485.
20. Vazquez R, López JM. Análisis: los costes de la obesidad alcanzan el 7% del gasto sanitario. *Rev Esp Econ Salud*, Sept-Oct 2002; 1(3): 40-2.
21. Pinhas Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 146: 693-700, 2005.
22. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective (Review). *J Pediatr* 136: 664-672, 2000.
23. Dabalea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B et al. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of Diabetes in Youth in the United States. *JAMA* 2007; 297: 2761.
24. Amaya MJ, Colino E, López-Capapé M, Alonso M, Barrio R. Diabetes mellitus tipo 2 en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2005; 52(2): 174-7.
25. McGrath NM, Parker GN, Dawson P. Early presentation of type 2 diabetes mellitus in young New Zealand Maori. *Diabetes Res Clin Pract* 43: 205-209, 1999.
26. Fagot-Campagna A, Knowler WC, Pettitt DJ. Type 2 diabetes in Pima Indian children: cardiovascular risk factors at diagnosis and 10 years later. *Diabetes* 47 (Suppl. 1): 155A, 1998.
27. Ettinger LM, Freeman K, Dimartino- Nardi JR, Flynn JT. Microalbuminuria and abnormal ambulatory blood pressure in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr* 147: 67-73, 2005.
28. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jun; 29(6): 1300-6.
29. Narasimhan S, Weinstock RS. Youth-onset type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the TODAY study. *Mayo Clin Proc*. 2014 Jun; 89(6): 806-16.
30. TODAY Study Group. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Diabetes Care*. 2013 Jun; 36(6): 1772-4.
31. Geloneck MM, Forbes BJ, Shaffer J, Ying GS, Binenbaum G. Ocular Complications in Children with Diabetes Mellitus. *Ophthalmology*. 2015 Dec; 122(12): 2457-64.
32. Wang SY, Andrews CA, Herman WH, Gardner TW, Stein JD. Incidence and risk factors for developing diabetic retinopathy among youths with type 1 or type 2 diabetes throughout the United States. *Ophthalmology* 2016 Nov 30.
33. García Rodríguez S, Carrasco Gimeno JM, Martín Sánchez JI, Mengual Gil JM. Complicaciones de la diabetes: retinopatía diabética. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación, 2009. 74 p.

# Neuritis óptica inflamatoria recurrente crónica. Caso clínico y revisión bibliográfica

## *Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy. Clinical case and bibliography review*

PINTO HERRERA C<sup>1</sup>, SANTOS BUESO E<sup>2</sup>, PORTA-ETESSAM J<sup>3</sup>, VINUESA SILVA MJ<sup>4</sup>, GARCÍA SÁNCHEZ J<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La neuritis óptica inflamatoria recurrente crónica (CRION) es una entidad descrita recientemente, que no se asocia a enfermedades sistémicas. Se caracteriza por dolor ocular y disminución de la agudeza visual (AV), que responde rápidamente a corticoides (CC), reapareciendo los síntomas al descender la dosis.

**Caso clínico:** Mujer de 25 años de edad que en 5 años ha presentado 6 episodios de neuritis óptica (NO) en ojo izquierdo (OI), caracterizados por cefalea, dolor a la motilidad ocular y disminución de la AV. Los episodios son controlados con corticoides (CC) intravenosos y posteriormente vía oral en pauta descendente, reapareciendo la sintomatología al disminuir la dosis. Se descarta etiología autoinmune, infecciosa y desmielinizante, realizándose el diagnóstico de CRION por exclusión. Actualmente, se encuentra asintomática con CC vía oral cada 48 horas.

**Discusión:** El diagnóstico precoz es de suma importancia pues, con CC, la sintomatología de la NO mejora rápidamente y dicho tratamiento ayuda a mantener periodos prolongados de remisión, evitando posibles secuelas visuales.

**Palabras clave:** neuropatía óptica inflamatoria, neuritis óptica recurrente, CRION, dependencia corticoidea.

### SUMMARY

**Introduction:** Chronic recurrent inflammatory optic neuritis (CRION) is a recently described entity which is not associated with systemic diseases, characterized by ocular pain and decreased visual acuity (VA). It responds rapidly to corticosteroids (CC), and symptoms reappear when CC dosage is lowered.

1 Licenciado en Medicina. Especialista en Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife.

2 Doctor en Medicina. Especialista en Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

3 Doctor en Medicina. Especialista en Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

4 Cátedra de Oftalmología. Universidad de Salamanca.

Correspondencia:

Candelaria Pinto Herrera

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

Ctra. del Rosario, 145, 38010 Santa Cruz de Tenerife

mpintoherrera@gmail.com

**Case report:** 25-year-old woman having undergone 6 episodes of optic neuritis (ON) in the left eye (LE) in 5 years, characterized by headache, painful motility and decreased VA. ON is controlled by means of intravenous corticosteroids (CC) and oral CC in a descending pattern, with the symptomatology reappearing as the dose decreases. Once autoimmune, infectious and demyelinating etiologies are ruled out, CRION is diagnosed by exclusion. Currently, the patient is asymptomatic with oral CC every 48 hours.

**Discussion:** Early diagnosis is extremely important because, when CC are prescribed, the symptomatology of ON improves rapidly and this treatment helps to maintain long remission periods, avoiding possible visual sequelae.

**Keywords:** inflammatory optic neuropathy, relapsing optic neuritis, CRION, corticoid dependence.

## INTRODUCCIÓN

La neuritis óptica inflamatoria recurrente crónica (CRION) es una entidad descrita recientemente por Kidd en el año 2003 (1). Dicho acrónimo hace referencia a un tipo de neuritis óptica que se caracteriza por dolor ocular severo, disminución marcada de la agudeza

visual (AV) y ausencia de enfermedad sistémica asociada. Además, las neuritis ópticas (NO) catalogadas de CRION responden de manera evidente y rápida al tratamiento con corticoides sistémicos, produciéndose recaídas al reducir la dosis de los mismos (1,2).

A continuación, exponemos un caso clínico representativo de esta entidad.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 25 años que, desde los 20 años de edad, presenta episodios recurrentes de NO en ojo izquierdo (OI), caracterizados por cefalea, marcada disminución de la AV y dolor a la motilidad ocular. Como antecedente personal, únicamente destacaba episodio de cefalea occipital con disartria 7 meses antes del primer episodio de NO, catalogado como meningoencefalitis vírica, el cual requirió ingreso y tratamiento con aciclovir intravenoso, con recuperación completa del cuadro.

En el primer episodio de NO, hace 6 años, presentó la siguiente exploración oftalmológica en OI: AV de bultos, biomicroscopia normal, dolor a la motilidad ocular externa, palidez papilar en la funduscopía y defecto profundo del campo visual (CV) (fig. 1 y 2B) Se inició tratamiento con CC intravenosos (metilprednisolona en bolos de 1 g/24 horas durante 5 días), pautando posteriormente tratamiento con CC vía oral (dosis descendente), mejorando la AV hasta 1.0 (escala de Snellen).

En el año siguiente al primer episodio, se produjeron 3 recurrencias en el mismo ojo (OI), coincidiendo dichas recidivas con el descenso de la dosis de corticoides (CC). Se realizó estudio sistémico para descartar posible etiología infecciosa, desmielinizante

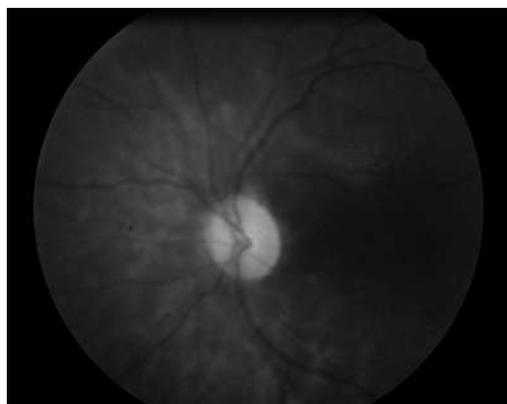
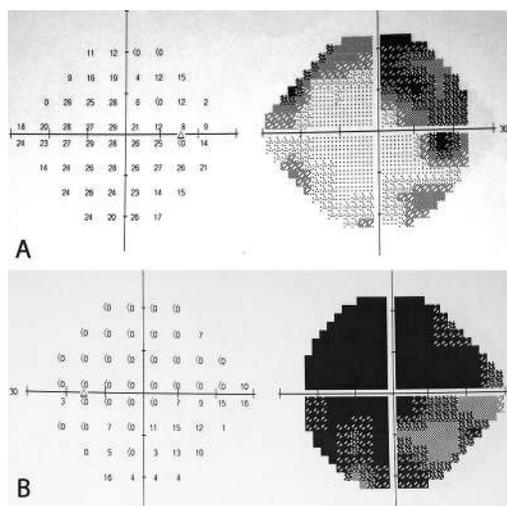


Fig. 1:  
Funduscopía de OI tras primer episodio NO. Destaca la palidez de la papila óptica.



Figs. 2A y 2B:  
CV AO (24-2 Humphrey, SITA-fast). En la figura 2B se observa importante afectación tras primer episodio de NO en OI.

y/o autoinmune, encontrándose los resultados dentro de límites normales. Se solicitó, además, estudio electrofisiológico que demostró retraso en bloque de respuestas evocadas visuales en ambos ojos (AO), siendo más pronunciado este retraso en el OI, resultado compatible con cuadro de NO bilateral de predominio izquierdo (fig. 3) Se determinó diagnóstico de CRION en OI, por exclusión. Se introdujo tratamiento con azatioprina (AZT) 50 mg/día asociado a CC vía oral en pauta descendente.

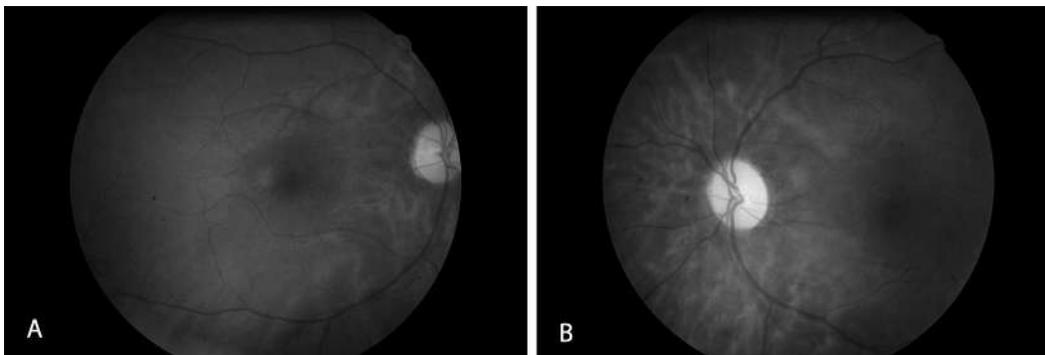
En los siguientes 4 años de seguimiento, se produjeron 2 episodios más de NO en OI, que coincidieron con descenso de la dosis de CC. La paciente abandonó el tratamiento con AZT debido a los efectos secundarios del mismo y rechazó el cambio de inmunosupresor. La AV del OI descendió progresivamente

Pattern-VEP Both						
Wave	Electrode	Latency (ms)			Stim.	Ave.
		N75	P100	N145		
Right	Oz-Fz	96.30	117.90	144.30	Full	51
Left	Oz-Fz	118.20	141.90	164.10	Full	55
Amplitude Right			N75-P100			
			7.088uV			
Amplitude Left			N75-P100			
			6.025uV			
Date		27/02/2012				

Fig. 3: Tabla de resultados del estudio de potenciales evocados visuales. Los valores normales de latencia (ms) se encuentran en el rango de 89-114 ms. Obsérvense valores de latencia patológicos en AO, siendo significativamente mayor en OI.

tras cada episodio, sin mejoría con el aumento de la dosis de tratamiento corticoideo.

Actualmente, con prednisona vía oral (55 mg cada 48 horas), la paciente presenta en OI AV de bultos y palidez papilar marcada (fig. 4B). En las pruebas complementarias, se observa en la tomografía de coherencia óptica (OCT) atrofia generalizada en la capa de fibras nerviosas de la retina y en la capa de células ganglionares en AO y abolición del CV del OI (figs. 5-7B).



Figs. 4A y 4B: Funduscopia AO en la actualidad. En la figura 4B, destaca la palidez papilar marcada en OI.

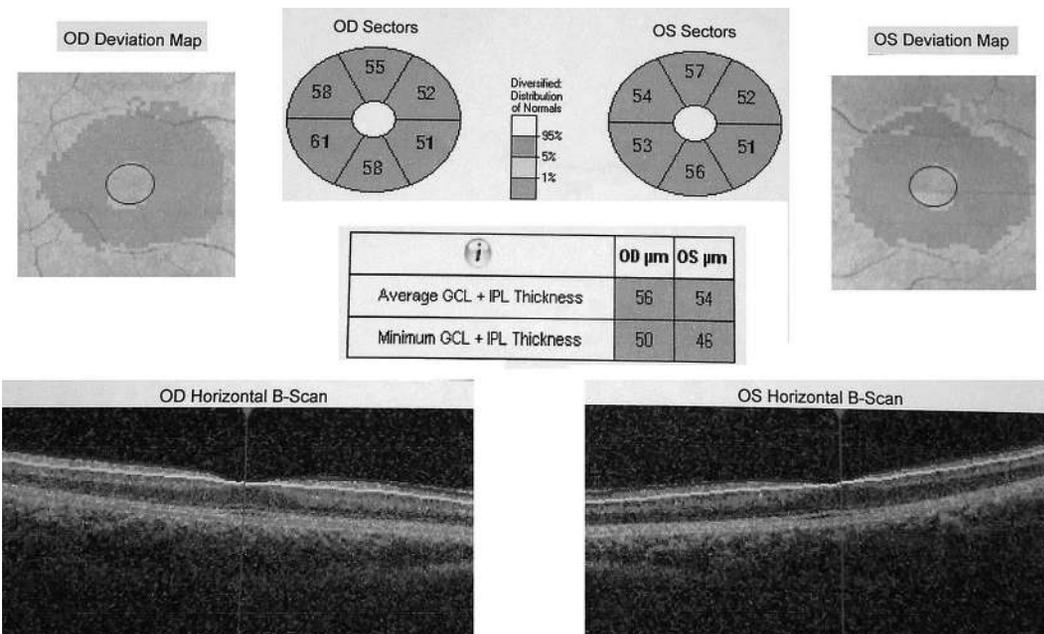
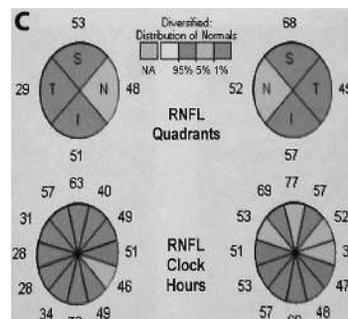
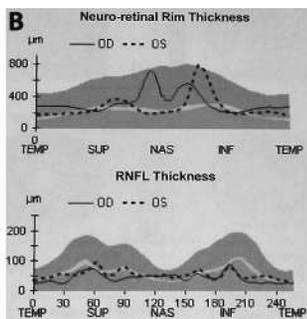


Fig. 5: Estudio de capa de células ganglionares (Zeiss Cirrus HD-OCT), patológico en AO.

A	OD	OS
Average RNFL Thickness	45 $\mu\text{m}$	55 $\mu\text{m}$
RNFL Symmetry	68%	
Rim Area	1.34 $\text{mm}^2$	1.14 $\text{mm}^2$
Disc Area	2.06 $\text{mm}^2$	2.11 $\text{mm}^2$
Average C/D Ratio	0.58	0.66
Vertical C/D Ratio	0.68	0.70
Cup Volume	0.059 $\text{mm}^3$	0.115 $\text{mm}^3$



Figs. 6A, 6B y 6C: OCT papilar (Zeiss Cirrus HD-OCT), fuera de los límites de la normalidad en AO.

Respecto al ojo derecho (OD), su AV es de 1.0 desde el principio del proceso hasta la actualidad, a pesar de presentar palidez papilar, alteraciones en el CV y la capa de células ganglionares (figs. 2A, 4A, 5-7A) posiblemente por lesión subclínica del nervio óptico derecho.

### DISCUSIÓN

El término CRION fue empleado por primera vez en el trabajo de Kidd et al, haciendo referencia a un total de 15 pacientes que presentaron NO de carácter subagudo, con importante dolor ocular y disminución marcada de la AV, que respondieron de forma rápida al tratamiento con CC, presentando recaídas con la disminución de la dosis de tratamiento, en ausencia de enfermedades sistémicas (1).

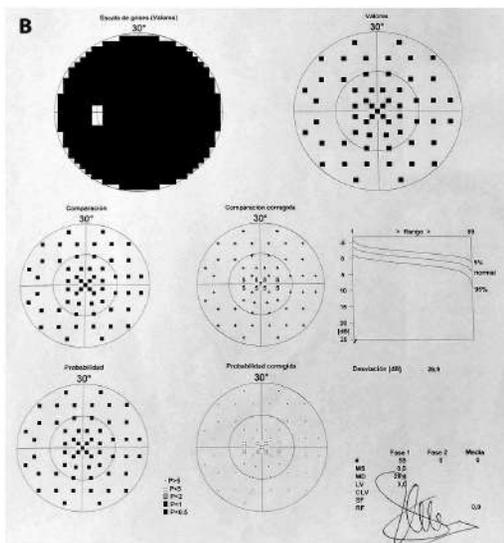
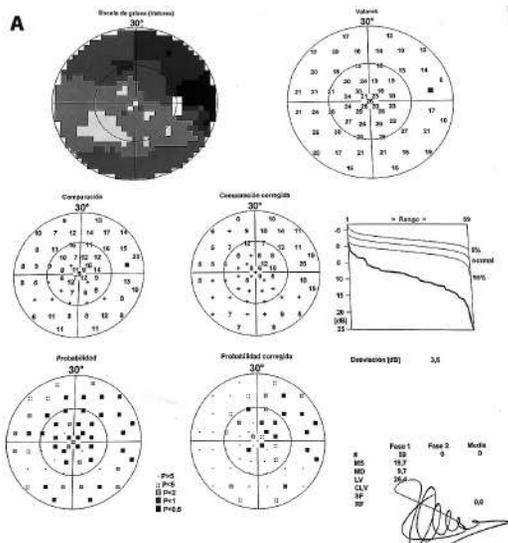
El diagnóstico de esta patología se realiza por exclusión, cuando han sido descartadas posibles etiologías autoinmunes, infecciosas y/o desmielinizantes de la NO (2).

Respecto a sintomatología de esta entidad, destaca, respecto a las NO desmielinizantes, un dolor a la motilidad ocular más severo, y un descenso más marcado de la AV (3). Los episodios de NO suelen ser bilaterales secuenciales no simultáneos, con intervalos entre episodios desde días hasta años (1-4).

En la exploración oftalmológica se han descrito AV desde percepción de luz hasta 0,7 (escala de Snellen) (1,2,4), defectos pupilares aferentes relativos (DPAR) (2), alteraciones papilares en la retinoscopia tales como palidez, edema, bordes mal definidos y hemorragias y microexudados yuxtapapilares (1-5).

En la campimetría destaca la reducción concéntrica del CV, aunque también se describen defectos altitudinales, escotomas centrales y defectos inespecíficos (1-4).

En relación a los PEV, parece existir homogeneidad en los resultados en cuanto a la latencia, siendo altamente sugestivo de CRION un aumento en el tiempo de la misma (1,2,4). Respecto a la amplitud de la respues-



Figs. 7A y 7B: CV AO en la actualidad (Haag-Streit, Octopus, TOP). En la figura 7A, correspondiente al OD, a pesar de AV de 1,0, se observa defecto en campo periférico; Figura 7B: OI abolición del campo visual.

ta evocada, hay resultados contradictorios, encontrándose en algunos trabajos mantenida (1), y en otros reducida (4).

Las resonancias magnéticas realizadas en estos pacientes muestran desde realce de los nervios ópticos hasta normalidad absoluta (1,3).

La CRION ha sido descrita como una NO histológicamente granulomatosa, similar a la sarcoidosis, pero de carácter focal y sin repercusión a nivel sistémico (1,3,4). Ha sido descrita su relación con la vacunación y las infecciones víricas (3), antecedente personal que encontramos en nuestro caso clínico.

Parece evidente la corticodependencia de esta entidad, existiendo consenso acerca del tratamiento sistémico de la misma. Se recomienda tratamiento del episodio de NO con CC intravenosos en bolos (1 gramo cada 24 horas, durante 5 días) y posteriormente, iniciar tratamiento con CC vía oral en pauta descendente (2-4). Los CC vía oral deben ser empleados a dosis medias en pauta descendente durante meses, ya que se ha relacionado pérdida visual irrecuperable con el abandono brusco del tratamiento corticoideo (1).

Los inmunosupresores han sido empleados para reducir la dosis de CC empleada en los pacientes con CRION (4), pero no existen estudios sistemáticos acerca de la duración y la dosis de inmunosupresión requerida en estos pacientes, es puramente observacional y basado en la propia experiencia (2). En algunos trabajos, se ha relacionado la inmunosupresión con la reducción del número de episodios y la modificación del curso de la enfermedad (1,3).

En el trabajo de Pandit et al (5), de los 7 pacientes en tratamiento con inmunosupresión con AZT, 3 de ellos abandonaron el tratamiento por los efectos secundarios al mismo (fatiga, alopecia, anorexia, entre otros), sustituyéndose dicho fármaco por micofenolato mofetilo. Nuestra paciente inició tratamiento con AZT y lo abandonó por cuenta propia, debido a los efectos secundarios, rechazando la sustitución por otro inmunosupresor.

Destaca en este caso clínico, la sintomatología similar a la descrita por primera vez por Kidd et al (1), con dolor ocular severo y disminución importante de la AV. Sin embargo, no se observa bilateralidad, descrita ampliamente en la bibliografía consultada (1,3). El antecedente personal de meningoencefalitis vírica tuvo lugar 7 meses antes del primer

episodio de NO, etiología recogida en el trabajo de Ayuso et al (3). Los PEV mostraron aumento de la latencia, acorde también con publicaciones previas (1,2,4).

Cabe destacar el abandono por parte de nuestra paciente del tratamiento con AZT a causa de los efectos secundarios de la misma, hecho que nos obliga a mantener mayores dosis de CC. La AV final de la paciente en el ojo afecto (OI) es de bultos, este hecho lo asociamos a las múltiples recaídas que presentó por finalización brusca del tratamiento con CC, suponiendo una afectación irrecuperable del CV.

Por tanto, podemos concluir que la CRION se caracteriza por importante dolor ocular, marcado descenso de la AV, mejoría rápida y evidente de la sintomatología con tratamiento corticoideo, recidivas que coinciden con la reducción de la dosis de CC, y cuyo diagnóstico se hace por exclusión, tras descartar etiologías sistémicas asociadas a episodios de NO.

Es de capital importancia el diagnóstico precoz en esta patología que permite instaurar precozmente el tratamiento sistémico adecuado, con el fin de reducir las posibles secuelas visuales.

El tratamiento con CC debe ser empleado a medias dosis durante prolongados periodos de tiempo, con seguimiento cercano del paciente para la detección de posibles recaídas. Puede asociarse inmunosupresión, pero debemos avisar al paciente de los efectos secundarios a la misma antes de iniciar el tratamiento, ya que suponen un importante motivo de abandono del mismo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kidd, D., Burton, B., Plant, G. T., & Graham, E. M. (2003). Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain*, 126(2), 276-284.
2. Saini, M., & Khurana, D. (2010). Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 13(1), 61.
3. Ayuso, T., Aliseda, D., Ajuria, I., Zandío, B., Mayor, S., & Navarro, M. C. (2009, August). Neuritis óptica inflamatoria. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 32, No. 2, pp. 249-263).
4. Ramos C, García-Oliva I, Reyes MA, Francisco F, Tandon L, González A. Neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica (CRION). A propósito de un caso. *Arch. Soc. Canar. Oftal.*, 2011; 22: 93-98.
5. Pandit, L., Shetty, R., Misri, Z., Bhat, S., Amin, H., Pai, V., & Rao, R. (2012). Optic neuritis: Experience from a south Indian demyelinating disease registry. *Neurology india*, 60(5), 470.

# Nuevos tratamientos para la queratitis por *Acanthamoeba*: revisión de casos clínicos

## *New treatments for Acanthamoeba keratitis: review of clinical cases*

ESPINOSA BARBERI G<sup>1</sup>, MIRANDA FERNÁNDEZ S<sup>1</sup>, TANDÓN CÁRDENES L<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Dar a conocer nuestra experiencia en el uso de nuevas terapias adyuvantes como tratamiento para la queratitis por *Acanthamoeba*.

**Métodos:** Se presentan tres casos clínicos en tres ojos de pacientes diferentes afectados de queratitis por *Acanthamoeba* durante el año 2015, lo cuales fueron tratados con la terapia habitual, añadiendo como adyuvantes voriconazol al 1% por vía tópica, lágrimas con polyquad y estatinas. En el segundo caso se añade también voriconazol por vía sistémica 400 mg/día.

**Resultados:** En los tres pacientes, al inicio del cuadro se sospechó como primera opción una queratitis de origen herpético, dos recibieron la confirmación diagnóstica de queratitis por *Acanthamoeba* mediante cultivo, mientras que en el primer caso se requirió la ayuda de la microscopía confocal. Hubo buena respuesta al tratamiento adyuvante con voriconazol tópico al 1%, sin mostrar signos ni síntomas irritativos y si disminución de los infiltrados inflamatorios después de dos meses de seguimiento.

**Conclusiones:** El voriconazol ha demostrado presentar una alta penetrancia ocular tanto por vía sistémica como por vía tópica, además de ser capaz de tener actividad antiamebiana a bajas concentraciones, lo que ayuda a reducir los posibles efectos citotóxicos que pueda tener sobre el epitelio corneal. El tratamiento habitual con clorhexidina en combinación con antifúngicos del tipo azólicos, estatinas y lágrimas con polyquad debe ser considerado para evitar evoluciones tórpidas en una enfermedad tan compleja y con graves secuelas como puede ser la queratitis por *Acanthamoeba*.

**Palabras claves:** queratitis por *Acanthamoeba*, antifúngicos, polyquad, estatinas.

### ABSTRACT

**Objective:** To share our experience in the use of new adjuvant therapies such as the treatment for *Acanthamoeba* keratitis.

**Methods:** three clinical cases are presented in three eyes affected by *Acanthamoeba* keratitis during 2015 and were treated with the usual therapy in addition to the adjuvants voriconazole in 1% topically, tears with polyquad and statins. In the second case, voriconazole is also added systemically 400 mg per day.

---

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.

<sup>1</sup> Licenciada en Medicina. Servicio de Oftalmología.

Correspondencia:

Glenda Espinosa Barberi

Barranco La Ballena s/n, 35010, Las Palmas de Gran Canaria, España

glenda\_eb@hotmail.com

**Results:** at the beginning, keratitis with herpetic origin was believed to be the first clinical option for the three patients, two of which received diagnostic confirmation of *Acanthamoeba* keratitis through the cultivation of microbiology, while in the first case the help of confocal microscopy was required. The adjuvant treatment with topical voriconazole in 1% had a good response since no irritative symptoms or signs appeared and, on the other hand, a reduction of inflammatory infiltrates after two-month monitoring occurred.

**Conclusions:** voriconazole has proven a high ocular penetrance both systemically and topically. Besides, it has anti-amebic activity in low concentrations which helps to avoid cytotoxic effects on the corneal epithelium. The usual treatment with chlorhexidine combined with antifungals such as azoles, statins and tears with polyquad must be taken into account in order to avoid torpid developments in such a disease which is both complex and subject to severe complications as *Acanthamoeba* keratitis.

**Keywords:** *Acanthamoeba* keratitis, antifungals, polyquad, statins.

## INTRODUCCIÓN

Las *acanthamoebas* son protozoos ubicuos de vida libre que se pueden encontrar en nuestro ambiente. Se presentan en forma de trofozoítos (activos) y quistes (latentes), que son altamente resistentes a condiciones ambientales hostiles y capaces de sobrevivir durante periodos prolongados (1). Pueden causar infecciones corneales que se manifiestan clínicamente con dolor, fotofobia, limbitis, infiltrados estromales anulares, defectos epiteliales y queratoneuritis radial (2). Estos infiltrados estromales crecen y se unen hasta formar una ulceración de aspecto dendritiforme conocida como pseudodendrita, por lo que no es inusual que, en estadíos iniciales de la enfermedad, ésta se confunda con una queratitis de origen herpético, aunque en fases más avanzadas el principal diagnóstico diferencial es con la queratitis de origen bacteriano (3).

El principal factor de riesgo de la queratitis por *Acanthamoeba* es el uso de lentes de contacto (LC), representando el 85% de los casos (4), siendo su incidencia estimada entre 1:10.000 y 1:250.000 portadores por año. Entre los factores de riesgo potenciales en los usuarios de LC podemos encontrar el uso de LC de hidrogel, utilizar soluciones de limpieza de elaboración casera, el poco uso de un sistema de desinfección y el nadar con ellas (5).

Se ha descrito que, aunque el pronóstico de los pacientes ha ido mejorando en las últimas décadas, desde la introducción de las biguanidas como tratamiento tópico, el número de casos ha ido en incremento debido a problemas con el diagnóstico, el mal uso en los portadores de LC y la pobre actividad frente

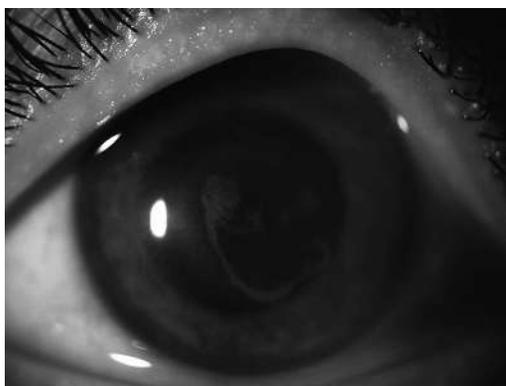
a los quistes de los antiamebianos (6). Una de las opciones terapéuticas de las que se dispone, cuyo uso ha sido investigado y reportado previamente en la literatura, es de los derivados azólicos tanto por vía tópica como por vía sistémica, que actúan inhibiendo la síntesis de ergosterol, uno de los principales componentes identificado en la membrana plasmática de las *Acanthamoebas*. Su mecanismo de acción consiste en debilitar la integridad y la funcionalidad de la membrana celular fúngica y de la *Acanthamoeba*, con una acumulación de precursores del ergosterol, que pueden ser tóxicos para la célula amebiana (7,8). Otro fármaco recientemente estudiado son las estatinas, que mediante la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (un precursor del ergosterol en plantas y hongos) ha demostrado presentar actividad inhibitoria en el crecimiento quístico (9,10). Otros tratamientos tópicos estudiados son la natamicina al 5%, la povidona yodada al 1% y los componentes de diversas soluciones desinfectantes de LC como el polyquad (11,12).

## REPORTE DE CASOS

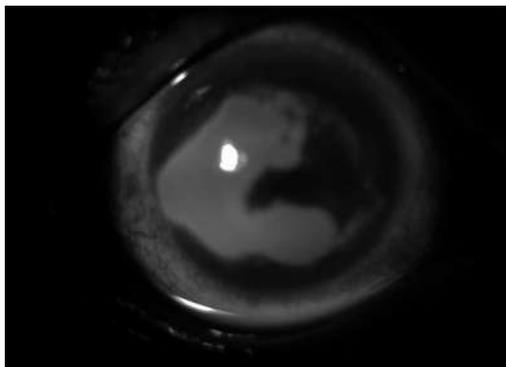
### Caso 1

Mujer de 44 años que acude remitida desde urgencias por intenso dolor ocular y fotofobia en el ojo izquierdo (OI). Como antecedentes personales oftalmológicos refiere historia de queratouveítis herpética (dos episodios, el último hace aproximadamente un año) y es portadora de LC. La paciente refiere haber ido alguna vez a nadar con sus LC. A

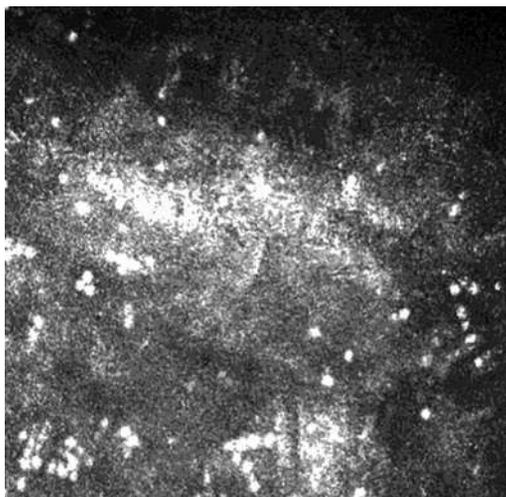
la exploración presenta una agudeza visual (AV) de 1 en ambos ojos (AO), la biomicroscopia de segmento anterior (BSA) revela ligera hiperemia conjuntival, tyndall + y una infiltración de aspecto dendritiforme en el OI, siendo la exploración en el ojo derecho (OD) completamente normal (fig. 1). Dado la sospecha diagnóstica de un nuevo episodio de queratouveitis herpética se pauta el tratamiento apropiado con valaciclovir 500 mg



*Fig. 1: Córnea con infiltrado de aspecto dendritiforme que nos hace realizar diagnóstico diferencial entre queratitis de origen herpético y amebiano.*



*Fig. 2: Defecto epitelial importante que ocupa parte de la región nasal y central, probablemente debido a la toxicidad por propamidina.*



*Fig. 3: HRTS donde se aprecian múltiples imágenes quísticas hiperreflectantes de Acanthamoeba.*

c/12 horas, ganciclovir en gel c/5 horas y ciclopléjico c/12 horas en colirios; a los dos días de haber iniciado tratamiento antiviral se añadió dexametasona en colirio c/4 horas.

En los siguientes días acude a revisión con una clínica de dolor desproporcionado, hiperemia conjuntival moderada y cornea delustrada con infiltrado en anillo con algunos signos inflamatorios de cámara anterior. La AV ahora es de 0,2. Dado el empeoramiento del cuadro pese al tratamiento pautado, se decide recogida de muestras para cultivo y el inicio de tratamiento tópico empírico para Acanthamoeba con clorhexidina al 0,02%, y propamidina al 0,1% c/hora, tobramicina c/6 horas y ciclopléjico c/8 horas. La paciente muestra una mejoría sintomática a los pocos días de haberse instaurado el tratamiento, en la BSA se aprecia una cornea de aspecto delustrado con infiltrado anular y algunos precipitados queráticos gruesos, por lo que se añade dexametasona en colirio c/4 horas.

A las dos semanas se observa una desepitelización importante que ocupa prácticamente toda la córnea (fig. 2) por lo que se sospecha una probable toxicidad a la propamidina; y es retirada por mala tolerancia, la clorhexidina se reduce c/2 horas debido a la mejoría clínica, además de añadir pomada epitelizante c/noche, moxifloxacino c/8 horas y lágrimas artificiales con polyquad c/4 horas. En este momento los cultivos para Acanthamoeba resultan negativos.

A pesar del seguimiento, la paciente vuelve a acudir por urgencias debido a empeoramiento del dolor y fotofobia, en este momento la paciente refiere haber estado usando unas lentillas de hidrogel diarias y que se ha hecho daño al quitárselas. A la BSA se aprecia una leve inyección ciliar, desepitelización corneal horizontal y turbidez estromal previamente descrita. Al tratamiento actual se le añade nuevamente la propamidina c/3 horas, además de voriconazol en colirio al 1% c/8 horas y atorvastatina 40 mg c/día. La paciente es derivada al Hospital Universitario de Canarias en Tenerife, donde se realiza microscopia confocal y se confirma el diagnóstico de queratitis por Acanthamoeba (fig. 3).

A los dos meses refiere mucho menos molestias, la BSA muestra ligera turbidez corneal, epitelopatía difusa y algunas microbullas (fig. 4), por lo que se reduce la dosis de clorhexidina y propamidina. Actualmen-

te la paciente presenta un leucoma corneal, se han retirado los colirios de propamidina, clorhexidina y voriconazol. Se encuentra en tratamiento con una LC terapéutica, dexametasona c/6 horas, antiedema c/8 horas, atropina en días alternos y lágrimas artificiales a demanda.

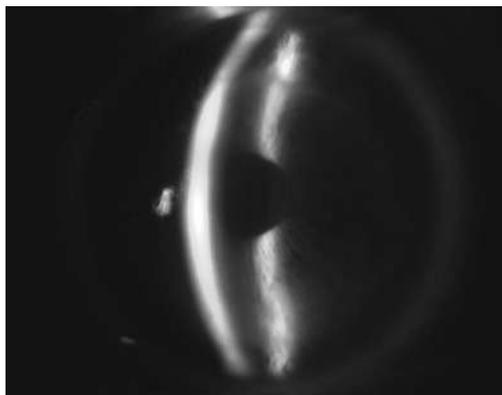
## Caso 2

Paciente varón de 25 años que acude refiriendo lagrimeo, fotofobia e hiperemia conjuntival en el OI de una semana de evolución. Refiere ser portador de LC, con un uso definido como regularmente malo por él mismo. La AV es de 0,9 en el OD y 0,8 en el OI, la BSA muestra hiperemia conjuntival mixta moderada, queratopatía intensa con captación lineal en la región temporal inferior y tyndall +; la presión intraocular es de 15 en el OD y 11 en el OI. El fondo de ojo (FO) es normal en AO. Debido a la sospecha de queratitis de origen herpético se pauta tratamiento con tobramicina en colirio c/4 horas, ciclopléjico c/8 horas y ganciclovir en gel 5 veces/día.

El paciente acude nuevamente por urgencias días después, refiriendo disminución de la AV y empeoramiento del dolor en el OI. La AV es de cuenta dedos a 2 metros y en la exploración del segmento anterior se aprecia un edema palpebral intenso, infiltrado estromal anular, edema corneal y desepitelización en la zona superior. Se sospecha de un episodio de queratitis por *Acanthamoeba* y se retira el tratamiento previo, instaurando colirios tópicos de propamidina y clorhexidina al 0,02% c/hora, moxifloxacino c/6 horas, atropina c/12 horas y lágrimas con polyquad c/4 horas. Se procede a la toma de muestras para cultivo que resulta positivo para *Acanthamoeba*.

A las dos semanas de haber iniciado el tratamiento, el paciente se encuentra mucho mejor y se ha reducido tanto el edema palpebral como la hiperemia conjuntival, aunque persiste el infiltrado inflamatorio con una ligera queratopatía alrededor de éste. Debido a la mejoría sintomática se decide reducción en la frecuencia de la clorhexidina y la propamidina.

A los pocos días, el paciente vuelve a acudir refiriendo empeoramiento sintomático y refiere haber suspendido la propamidina

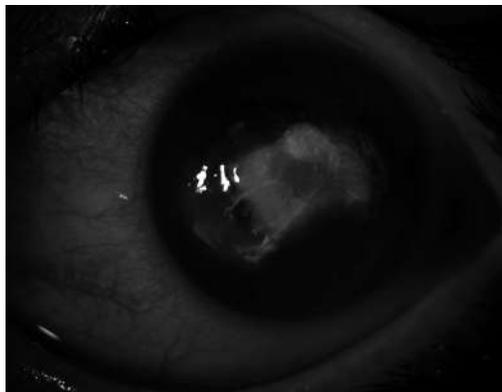


*Fig. 4: Cornea actual ligeramente turbia con queratopatía difusa moderada en superficie y leucoma corneal circular residual.*

hace 3 días. A la exploración oftalmológica se aprecia una gran desepitelización central, edema corneal intenso, infiltrados estromales blanquecinos y melting corneal inferior, sin riesgo de perforación (fig. 5). Dado el cuadro clínico, se vuelve a reintroducir el tratamiento tópico previamente descrito y se añade voriconazol al 1% c/4 horas en colirio y por vía sistémica 200 mg c/12 horas; además de atorvastatina 40 mg c/24 horas.

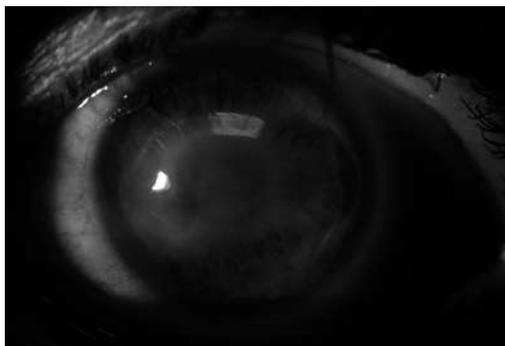
A la semana la cornea muestra una mayor desepitelización, aunque los infiltrados blanquecinos son menos densos, por lo que se sospecha posible toxicidad a la propamidina y se reduce la frecuencia de instilación.

Se observa remisión del cuadro a lo largo de semanas con buena respuesta al tratamiento médico. En la actualidad, el paciente presenta un leucoma central sin distinguir ningún infiltrado activo, existe un adelgazamiento en la zona nasal adyacente al leucoma y la cámara anterior no muestra signos de inflamación (fig. 6). Se ha reducido la frecuencia de la propamidina y clorhexidina a c/3 horas y continúa con el mismo tratamiento pautado previamente.



*Fig. 5: Intensificación de los infiltrados estromales, queratitis intersticial, epiteliopatía difusa intensa y afectación a nivel escleral, que muestra afectación en fases avanzadas de una infección por *Acanthamoeba*.*

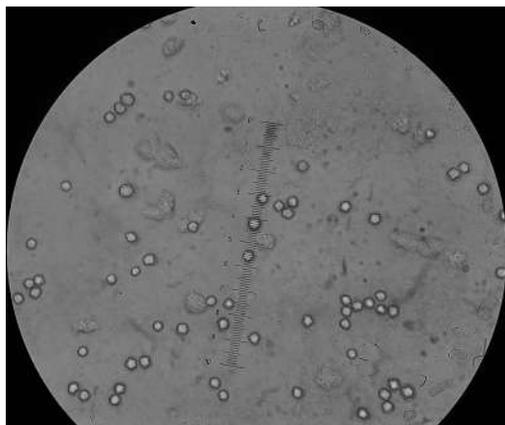
*Fig. 6: Leucoma corneal central, sin evidenciar defectos epiteliales ni signos inflamatorios, que demuestra adecuada evolución y respuesta al tratamiento del caso.*



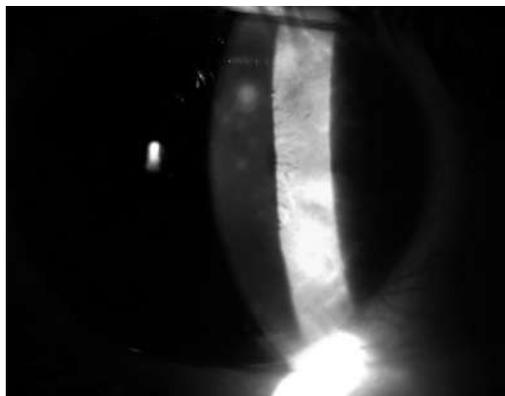
### Caso 3

Varón de 44 años que acude por molestias oculares en el OI de días de evolución. Como antecedentes personales se encuentra en tratamiento con simvastatina y cuenta que es portador de LC con mal uso de las mismas. A la exploración oftalmológica se aprecia una AV de 1 en AO, en la BSA ligera queratitis punctata localizada en la región paracentral inferior en el OI, mientras que la exploración del OD es totalmente normal. Se envían las

*Fig. 7: Examen en fresco de cultivo de Acanthamoeba donde se aprecian quistes con su doble pared lipídica y trofozoítos.*



*Fig. 8: Infiltrados subepiteliales y queratoneuritis radial superior que representa probable diseminación amebiana a través de los nervios corneales.*



LC y el estuche para cultivo; y se inicia tratamiento con ganciclovir en gel 5 veces/día ante la sospecha de queratitis de origen herpético. A la semana aparece en la cornea una lesión de aspecto dendritiforme por lo que se añade al tratamiento valaciclovir por vía sistémica 500 mg c/12 horas. Tras 15 días y pese al tratamiento pautado, no se evidencia mejoría del cuadro y los cultivos no han sido informados, por lo que se decide ir directamente al servicio de microbiología, donde al ver la muestra mediante microscopía se aprecian los quistes amebianos y se confirma el diagnóstico de queratitis por Acanthamoeba (fig. 7).

Se inicia tratamiento tópico con clorhexidina al 0,02% y voriconazol al 1% c/hora durante un total de 96 horas. En la revisión se aprecia un pequeño defecto epitelial inferior y ningún signo de irritación ocular, por lo que se decide reducir el tratamiento nocturno c/3 horas. A la semana se aprecia mejoría significativa de la sintomatología, en la BSA se evidencia infiltrados blanquecinos en el área temporal superior y parapupilar e inflamación de nervios estromales en dicha zona, sin defectos epiteliales (fig. 8). Se reduce la posología diurna de ambos colirios a c/3 horas y se añaden lágrimas artificiales.

A partir del mes de haber iniciado el tratamiento se continúan apreciando los infiltrados corneales, por lo que se añade dexametasona en colirio 2 veces/día y se reduce la clorhexidina y el voriconazol a 4 veces/día. En la actualidad, la mejoría de los infiltrados ha sido bastante notable y la cornea no presenta signos irritativos.

## DISCUSIÓN

La queratitis por Acanthamoeba puede llegar a ser severa ocasionando pérdida visual, por lo que es importante considerarla ante toda queratitis de evolución tórpida pese al tratamiento antibiótico o antiviral. Para su confirmación se utiliza principalmente el estudio microbiológico de muestras obtenidas mediante el raspado epitelial, aunque en casos de infecciones avanzadas donde el microorganismo se encuentra en capas más profundas, se requiera de una biopsia corneal (13). Mediante la visión en fresco se pueden apreciar, como en el tercer paciente, los trofozoítos y quistes amebianos. En caso de que

los cultivos sean negativos, la microscopia confocal ha demostrado ser de amplia utilidad dada su elevada especificidad y sensibilidad (80% y 90% aproximadamente) así como la visualización in situ, lo que permite establecer un diagnóstico de manera precoz e incluso monitorizar el tratamiento (14).

Las diamidinas (clorhexidina) y biguanidas (propamidina y hexamidina) tópicas son los tratamientos habituales y más eficaces demostrados hasta la fecha como antiamebianos. El voriconazol, a pesar de tener menos eficacia, sí ha demostrado presentar cierta actividad frente al crecimiento tanto por vía tópica como por vía oral dado el efecto contra la síntesis de la doble capa lipídica (7) que cubre la pared de los quistes (1), por lo que se trata de una excelente alternativa como adyuvante al tratamiento habitual.

Se ha planteado su uso en situaciones agudas de la enfermedad al 1% por vía tópica demostrando una elevada penetrancia a nivel del epitelio y baja citotoxicidad dada las pocas concentraciones que se requieren (15), y en casos crónicos, por vía sistémica, con una mejor absorción y penetración en los tejidos oculares que los demás antifúngicos, disminuyendo los signos inflamatorios. En los casos clínicos se aprecia como al añadir este fármaco en queratitis que pregonaban una evolución tórpida, se ha encaminado el curso, e incluso utilizándolo en fases precoces, se evita un mal desarrollo de la enfermedad.

Otro grupo de fármacos recientemente estudiados son las estatinas, que junto al voriconazol han demostrado un efecto fungicida, debido a los cambios que generan sobre la membrana amebiana, induciendo apoptosis celular, e incluso activación de las caspasas-3 que presentan acción directa sobre la fragmentación del ADN amebiano (9).

Como conclusión se puede decir que la queratitis por Acanthamoeba se trata de una enfermedad poco frecuente, compleja y que presenta una elevada morbilidad ocular. Para poder enfrentarse al desafío que supone el tratamiento dirigido a ésta, se ha de conocer y entender su fisiopatología. Los fármacos actualmente utilizados, que aún se encuentran a estudio, se han ido desarrollando en base al conocimiento en profundidad de la patología y predicen un futuro terapéutico individualizado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Iovieno Alfonso, Miller Darlene, Ledee Dolena R. Cystical Activity of Antifungals against Different Genotypes of Acanthamoeba. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5626-5628.
2. Teramoto Silvia Andrea, Leandra Tsuru Cintia, Nancy Raquel. Queratitis por Acanthamoeba en usuarios de lentes de contacto: Revisión. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina* 2003; 123: 18-21.
3. Lorenzo-Morales Jacob, Khan Naveed A., Walochnik Julia. An update on Acanthamoeba keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite* 2015; 22: 10.
4. Stehr-Green JK, Bailey TM, Visvesvara GS. The epidemiology of Acanthamoeba keratitis in the United States. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 331-336.
5. Stehr Green JK, Bailey TM, Brandt FH. Acanthamoeba keratitis in soft contact lens wearers. *JAMA* 1987; 258: 57-60.
6. Gooi P., Lee-Wing M., Bwownstein S. Acanthamoeba keratitis: persistent organism without inflammation after 1 year of topical clorhexidine. *Cornea* 2008; 27: 246-248.
7. Elmer Y. Tu, Charlotte E. Jorlin, Megan E. Shoff. Succesfull Treatment of Chronic Stromal Acanthamoeba Keratitis with oral Voriconazol Monotherapy. *Cornea* 2010; 29: 1066-1068.
8. Gupta S., Shrivastava RM, Tandon R. Role of voriconazole in combined acanthamoeba and fungal corneal ulcer. *Cont Lens Anterior Eye* 2011; 34: 287-289.
9. Martín-Navarro Carmen M., López-Arencibia Atteneri, Sifaoui Ines. Statins and voriconazol induce programmed cell death in Acanthamoeba castellanii. *Antimicrob Agents Chemoter* 2015; 59: 2817-2824.
10. Kowalski Regis P., Abdel Aziz Salwa, Romanowski Erik G. Development of a practical complete-kill assay to evaluate anti-acanthamoeba drugs. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 1459-1465.
11. Ingrid A. Niszl, Miles B. Markus. Anti-Acanthamoeba activity of contact lens solutions. *Ophthalmol* 1998; 83: 1033-1038.
12. Davies DJG, Anthony Y., Meakin BJ. Evaluation of the anti-Acanthamoebal activity of five contact lens disinfectants. *Int Lens Clin* 1990; 17: 14-20.
13. John KJ., Head WS., Robinson RD. Examination of the contact lens light microscopy: an aid in diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 425.
14. Kanavi MR., Javadi M., Yazdani S. Sensivity and specificity of confocal scan in the diagnosis of infectious keratitis. *Cornea* 2007; 26: 782-786
15. Martín-Navarro CM, López Arencibia A., Arnalich-Montiel F. Evaluation of the in vitro activity of commercially available moxifloclin and voriconazol eye-drops against clinical strains of Acanthamoeba. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 2111-2117.

# Hipoplasia del nervio óptico en el contexto de un síndrome de De Morsier

## *Optic Nerve Hypoplasia in context of De Morsier syndrome*

RUBIO RODRÍGUEZ CG<sup>1</sup>, RODRIGUEZ GIL R<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Revisar las características clínicas del síndrome De Morsier así como las alteraciones anatómo-funcionales asociadas al mismo, con la finalidad de incorporarlo a nuestro diagnóstico diferencial ante cualquier paciente en edad pediátrica con hipoplasia del nervio óptico.

**Material y métodos:** Descripción retrospectiva de un caso clínico de síndrome De Morsier en un paciente de 14 años de edad que fue atendido en la consulta de neurooftalmología.

**Resultado:** La hipoplasia del nervio óptico es el desarrollo incompleto o defectuoso del nervio óptico durante el período de gestación. Suele ser un proceso bilateral, no progresivo, sin tratamiento específico y no hereditario. Ante un paciente pediátrico que presenta dicha entidad, ya sea uni o bilateral, debemos indagar sobre posibles asociaciones con alteraciones del desarrollo del sistema nervioso central y defectos endocrinos ante la posibilidad de poder estar ante un síndrome de De Morsier. La triada clásica de este síndrome consiste en displasia uni o bilateral del nervio óptico, malformaciones cerebrales de la línea media y trastornos del eje hipotálamo hipofisario. Las manifestaciones oftalmológicas suelen acontecer precozmente, entre el primer y tercer mes de vida, siendo el nistagmus el hallazgo más frecuente. Entre las anomalías cerebrales más frecuentemente asociadas a la displasia septo-óptica está la ausencia o disgenesia del cuerpo calloso. En cuanto a las anomalías hormonales, un 70% de los niños con displasia septo-óptica presentarán algún tipo de alteración hormonal del eje hipotálamo-hipofisario en algún momento de su vida, siendo el más frecuente el déficit de la hormona de crecimiento. El desarrollo psicomotor se encuentra alterado en estos niños siendo el rango de espectro muy variado. Las causas aún no se han establecido con certeza pero se ha postulado su asociación con el uso de drogas, alcohol, tabaquismo, consumo de fármacos antidepresivos, infecciones virales, estados hiperglucémicos maternos durante la gestación, la baja edad materna y el gen HESX1. El tratamiento requiere de un enfoque multidisciplinar.

**Conclusión:** Los hallazgos de alteración de la función visual asociado a trastornos del eje hipotálamo-hipofisario nos deben hacer sospechar en síndrome de De Morsier o displasia septo-óptica. La triada clásica de este síndrome consiste en displasia uni o bilateral del NO, malformaciones cerebrales de la línea media y trastornos del eje hipotálamo hipofisario.

**Palabra clave:** Hipoplasia, nervio óptico, cuerpo calloso, síndrome De Morsier.

---

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC). Unidad de Neurooftalmología.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina.

Correspondencia:

Carmen Gloria Rubio Rodríguez

Servicio de Oftalmología Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Ctra. Rosario, 145. 38010 Santa Cruz de Tenerife

gloria\_tango@yahoo.es

## SUMMARY

**Objective:** To review the clinical characteristics of De Morsier syndrome as well as the anatomic-functional alterations associated to it, in order to incorporate it into our differential diagnosis for pediatric patients with optic nerve hypoplasia.

**Material and Methods:** Retrospective description of clinical case of a 14-year-old patient with De Morsier syndrome who was treated at the neurophthalmology consultation.

**Results:** The optic nerve hypoplasia is the incomplete development of the optic nerve during the gestation period. This process is usually bilateral, not progressive, non-curative and non-hereditary. It is important to investigate associations with alterations of the central nervous system and endocrine defects to know whether or not we are dealing with a case of De Morsier syndrome. The classic triad of this syndrome consists of uni or bilateral dysplasia of the optic nerve, midline cerebral malformations and disorders of the pituitary hypothalamus axis. Ophthalmological manifestations usually happen early, being nystagmus between the first and third month of life, the most frequent finding. Among the brain anomalies most frequently associated with septo-optic dysplasia is the absence or dysgenesis of the corpus callosum. Almost 70% of children with septo-optic dysplasia will present some type of hormonal alteration of the hypothalamus-pituitary axis at some point in their life, being the growth hormone deficiency the most frequent of all. The psychomotor development is altered in these children with a highly variable range of spectrum. The causes have not been established with certainty but its association with drugs, alcohol, smoking, antidepressant drug use, viral infections, maternal hyperglycemic states during pregnancy, low maternal age and the HESX1 gene have been postulated. Treatment requires a multidisciplinary approach.

**Discussion:** The findings of altered visual function associated with disorders of the hypothalamic-pituitary axis should make us suspect in De Morsier syndrome or septo-optic dysplasia. The classic triad of this syndrome consists of unilateral or bilateral dysplasia of the NO, midline cerebral malformations and disorders of the pituitary hypothalamus axis.

**Key words:** hypoplasia, optic nerve, corpus callosum, De Morsier syndrome.

## INTRODUCCIÓN

La hipoplasia del nervio óptico (NO) es el desarrollo incompleto o defectuoso del NO durante el período de gestación. Suele ser un proceso bilateral (los casos unilaterales son raros), no hereditario, no progresivo y sin tratamiento específico (1).

Su incidencia ha aumentado con el tiempo siendo estimada, en 1974 en 1,8 por 100.000 habitantes y actualmente de 10.9 por cada 100.000 habitantes (2).

Junto con la ceguera cortical y la retinopatía del prematuro, esta entidad supone una de las causas más frecuentes de pérdida de la función visual en la edad pediátrica (3). Existen muchas entidades patológicas donde podemos encontrar un NO hipoplásico: malformaciones vasculares retinianas, colobomas, síndrome de Duane ipsilateral, blefarofimosis, ptosis palpebral, criptofalmo, aniridia, microftalmía, anomalías cerebrales, síndrome de Apert, síndrome

alcohólico-fetal así como síndrome de De Morsier (4).

Dado que la papila hipoplásica presenta con frecuencia una coloración más pálida, no es infrecuente confundirla con una atrofia del NO, entidad completamente diferente y definida como la pérdida de fibras nerviosas axonales. Esta última entidad se puede producir por un insulto del nervio óptico en cualquier localización, ya sea intrarretiniana, intraorbitaria, quiasmática o intracerebral (4). Es importante hacer hincapié en el tamaño de la papila para su diagnóstico diferencial, ya que en la hipoplasia del NO el tamaño de la papila es  $\frac{1}{2}$  a  $\frac{1}{3}$  del tamaño normal, mientras que el tamaño se conserva en los casos de atrofia del NO. Otros hallazgos diferenciales que encontramos en el NO hipoplásico es el signo del doble anillo consistente en un halo blanco amarillento con borde interno pigmentado. Éste anillo se produce por la invasión del epitelio pigmentario sobre la parte externa de la lámina cribosa y borde del NO formando una

unión esclerolaminar. En este caso el anillo externo del NO estaría formado por la unión real entre el borde de la lámina cribosa y la esclera, y el anillo interno por la unión entre la lámina cribosa y el epitelio pigmentario invasor (figura 1 donde la flecha indica el borde real del NO).

Centrándonos en el caso clínico que queremos describir, ante un paciente pediátrico con hipoplasia del NO ya sea uni o bilateral (lo más frecuente) debemos indagar sobre posibles asociaciones con alteraciones del desarrollo del SNC y defectos endocrinos.

En concreto, los hallazgos de alteración de la función visual asociado a trastornos del eje hipotálamo-hipofisario nos deben hacer sospechar en síndrome de De Morsier o displasia septo-óptica. La triada clásica de éste síndrome consiste en displasia uni o bilateral del NO, malformaciones cerebrales de la línea media y trastornos del eje hipotálamo-hipofisario (5).

No existe predilección por raza ni sexo y, hasta la fecha, no hay datos que sugieran una entidad de tipo hereditario.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se describe la historia clínica de un paciente en edad pediátrica con diagnóstico de síndrome de De Morsier que acudió a consultas de oftalmología a petición del servicio de pediatría.

## RESULTADOS

Varón de 14 años, adoptado y con antecedentes gestacionales y familiares desconocidos, que es derivado a la consulta de

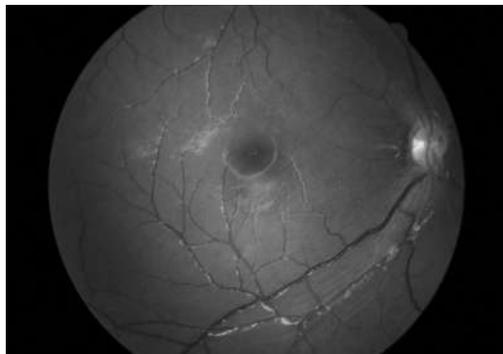


Fig. 1a:  
Hipoplasia del  
NO en imagen de  
retinografía OD.

oftalmopediatría para valoración de FO por sospecha de displasia septo-óptica. El paciente ya había sido estudiado desde el punto de vista neurológico y endocrino por alteración del desarrollo normal de crecimiento y desarrollo psicomotor. En el estudio de neuroimagen realizado con anterioridad a la consulta de oftalmopediatría, se evidenció ausencia del septum pellucidum, hipoplasia del cuerpo calloso, atrofia quiasmática, moderado agrandamiento ventricular difuso y dudosa neurohipófisis ectópica. Por todo lo anterior, el paciente ya se encontraba en tratamiento hormonal sustitutivo con GH, levotiroxina y testosterona por lo que en la analítica se evidenció descenso de TSH con T4 libre normal así como normalidad en los parámetros de IGF-1, testosterona y cortisol.

A la exploración inicial, encontramos que el paciente presentaba una agudeza visual sin corrección (avsc) de 0,2 en ambos ojos. No mostraba tortícolis, pero sí un nistagmus de predominio horizontal con fase rápida a la derecha y componente rotatorio, así como exotropía alterna de 30 dioptrías prismáticas.

Se realiza esquiascopia con el resultado: +0,50-2,00 a 180°// -2,00 a 180° sin cambios en la agudeza visual con la corrección pautaada, aunque con sensación subjetiva de mayor nitidez en los optotipos. En la exploración del segmento anterior no se encontraron anomalías, sin embargo, el análisis de FO objetivó ambas papilas de pequeño tamaño con ausencia de excavación y arcadas vasculares normales (fig. 1).

El estudio ERG resultó normal y los PEV fueron compatibles con neuritis óptica de carácter axonal.

Las imágenes del CV ponen en evidencia la atrofia quiasmática del paciente al presentar una afectación bitemporal del CV como se observa en la figura 2.

## DISCUSIÓN

El Dr. David Reeve (Children's Hospital Los Angeles), fue el primero que describió, en 1941, la asociación de hipoplasia del NO con la agenesia del septum pellucidum. Éste documentó el caso de un paciente de 4 meses de edad con agenesia del septum pellucidum y ceguera donde se constató la existencia de

atrofia óptica mediante oftalmoscopia indirecta. (6-7).

El término «síndrome De Morsier» o displasia septo-óptica fue atribuido erróneamente a George De Morsier el cual, fascinado por sus estudios del SNC postmortem, constató la ausencia del septum pellucidum en 36 casos, 8 de los cuales presentaron concomitantemente problemas oculares o del NO. Uno de esos casos fue el ya descrito por Reeves. Pero fue la contribución de ésta serie de casos facilitada por De Morsier el que condujo a una posterior asociación entre la ausencia del septum pellucidum y los trastornos visuales (8-9).

Posteriormente el Dr. William Hoyt describió la asociación de displasia septo óptica (DSO) con el déficit total o parcial de la hormona de crecimiento (GH) presentado una descripción de 9 casos, 4 de ellos con ausencia concomitante del septum pellucidum (10).

No fue sino más adelante cuando se observó que realmente la ausencia del septum pellucidum no tenía relación con la DSO y que se había sobrestimado erróneamente su importancia. De hecho, el único estudio prospectivo realizado hasta la fecha sobre dicha supuesta asociación, niega relación alguna entre la ausencia de septum pellucidum con el grado de visión, lateralidad de la DSO y los defectos hormonales del eje hipotálamo-hipofisario (11-12).

Entre las anomalías cerebrales más frecuentemente asociadas a las DSO es la ausencia o disgenesia del cuerpo caloso, pudiendo estar o no asociada con la ausencia del septum pellucidum (13).

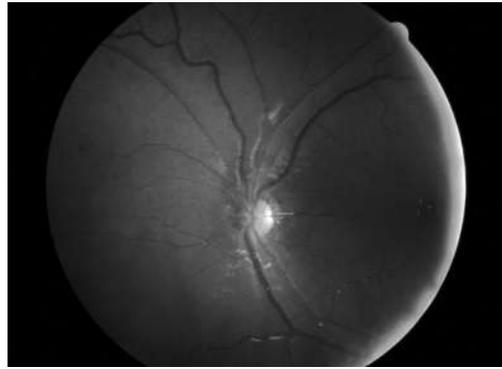


Fig. 1b:  
Hipoplasia del  
NO en imagen de  
retinografía OI

Se estima que, ante el hallazgo de anomalías en el desarrollo del cuerpo caloso, un 49% de niños presenta otras alteraciones cerebrales y un 10% DSO (14). Otras alteraciones cerebrales encontradas son hidrocefalia, esquizencefalia y alteraciones diversas en la sustancia blanca.

En cuanto a las anomalías hormonales, un 70% de los niños con DSO presentarán algún tipo de alteración hormonal del eje hipotálamo-hipofisario en algún momento de su vida. Cuando esto ocurre, solo en el 13-34% de los casos se encontraran anomalías en el desarrollo de la línea media mediante neuroimagen (15-19) lo que nos habla de una disfunción el eje hipotálamo-hipofisario como principal causa del trastorno hormonal más que una verdadera disgenesia. Los hallazgos más frecuentes encontrados son: silla turca vacía, ectopia pituitaria posterior y ausencia de visualización del infundíbulo (15-17).

El diagnóstico de esta entidad es eminentemente clínico y se basa en el examen de la función visual y FO, diagnóstico clínico y

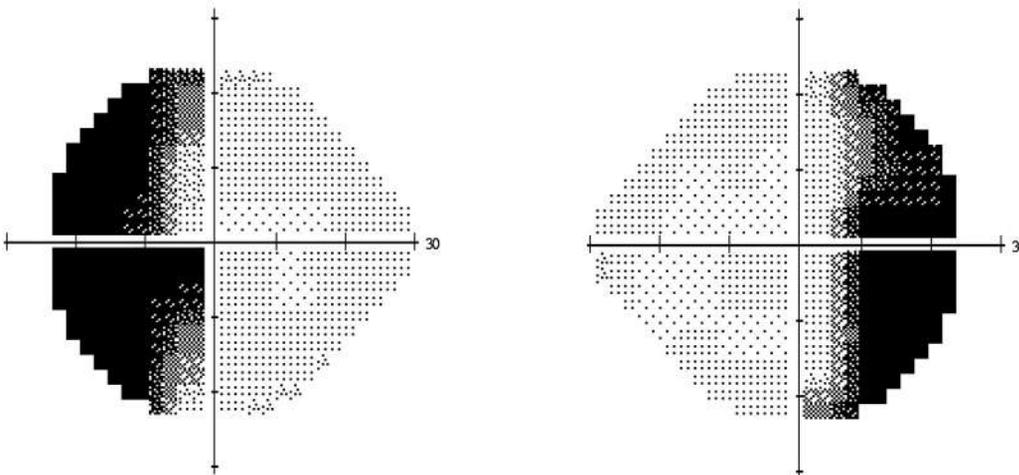


Fig. 2: Afectación  
bi-temporal del  
campo visual.

analítico de defectos hormonales a lo cual es obligatorio apoyar con el estudio de neuroimagen.

Dado que la DSO suele ser una entidad que produce más frecuentemente hipoplasia del NO bilateral, los síntomas visuales son precoces y se suelen caracterizar por nistagmus entre el primer y tercer mes de vida. A éste se le puede superponer algún grado de estrabismo, generalmente endotropía (18). Cuando la afectación es unilateral, el estrabismo y la ambliopía secundaria son la norma, no presentándose nistagmus en estos casos. En estos casos se pone en duda el uso de tratamiento oclusivo para la recuperación de la ambliopía dada la escasa mejoría de la función visual y el riesgo de afectación visual contra lateral (18). En los casos de afectación bilateral, el riesgo de encontrar anomalías en la línea media es mucho más frecuentes que en los casos unilaterales (19).

Los hallazgos clínicos nos obligan a una exploración oftalmoscópica completa. La hipoplasia del NO se diagnostica ante la visualización de un disco óptico pálido y de pequeño tamaño. El mejor método en niños pequeños es mediante oftalmoscopia directa, dada la amplificación aportada por la indirecta que puede hacernos diagnosticar erróneamente un disco óptico atrófico. Podemos encontrar tortuosidad vascular retiniana asociada, así como halo de hipo o hiperpigmentación peripapilar similar a la encontrada en papilas de ojos miopes (18).

Las fotografías de fondo de ojo son útiles para realizar medidas del NO. En este aspecto se ha sugerido que la medida del diámetro papilar (dd) y la distancia papila-macula (d-m) así como la relación entre ellas, es de ayuda para el diagnóstico de imagen. En niños con desarrollo normal, la relación entre dd y d-m es mayor de 0,35 siendo sugestivo de hipoplasia de NO una relación  $< 0,35$  (18,20,21). Es importante tener en cuenta la edad del paciente a la hora de medir estas distancias dado que, en niños prematuros dicha relación es  $< 0,26$  pero va aumentando con la edad hasta los valores normales mencionados (22). En el caso de nuestro paciente, la relación fue de 0,15.

Como comentamos anteriormente, en los casos de DSO es más frecuente encontrar un hipopituitarismo funcional más que por disgenesia. El defecto hormonal más frecuentemente encontrado es el déficit de GH (70%),

seguida de lejos por el hipotiroidismo (43%), el déficit de ACTH (27%) y la diabetes insípida (5%) (23,24). Las alteraciones hormonales no tienen que ser evidentes al nacimiento, pudiendo desarrollarse con la edad. Algunas son tan sutiles como episodios de hipoglucemia postnatal que, en la mayoría de los casos son puntuales y responden al tratamiento. Se han reportado casos excepcionales de DSO en lactantes diagnosticadas a partir de un cuadro clínico de poliuria y avidez por las tomas asociado a diabetes insípida y en el cual se encontró nistagmus (25). Otras alteraciones encontradas son la desregulación del control de los estímulos de la sed/hambre, trastornos de sueño/vigilia y alteración en la regulación de la temperatura corporal, funciones atribuidas todas ellas al hipotálamo (26-34).

El desarrollo psicomotor se encuentra alterado en estos niños siendo el rango de espectro muy variado. El desarrollo motor y de comunicación son los más frecuentemente encontrados y se han objetivado mayor prevalencia de espectro autista en los niños con DSO (35-40). Estos trastornos del desarrollo son más frecuentes en los casos de DSO de presentación bilateral.

Es importante protocolizar la actitud a seguir ante trastornos hormonales en el neonato, tales como ictericia o hipoglucemia recurrente, alteración de la temperatura corporal y/o alteraciones visuales evidentes como nistagmus o estrabismo llevando a cabo una exploración oftalmoscópica precoz. Si se confirma la existencia de hipoplasia de NO es obligatorio la realización de una RMN cerebral.

En cuanto a la etiopatogenia, se sabe que se produce un insulto durante el desarrollo normal de los hemisferios cerebrales y glándula pituitaria a partir de la división del prosencéfalo. Las causas aún no se han establecido con certeza pero se ha postulado su asociación con el uso de drogas, alcohol, tabaquismo, consumo de fármacos antidepresivos, infecciones virales, estados hiperglucémicos maternos durante la gestación y la baja edad materna (41-44). Se han identificado varios genes en esta patología, de los cuales, el más nombrado es el HESX1 (45-46) pero menos del 1% de los casos de DSO son atribuibles a dicho gen (47-48). El factor hereditario se ha desestimado gracias a la falta de coincidencia entre gemelos y la ausencia de familias con más de un miembro afectado.

El tratamiento requiere de un enfoque multidisciplinar. La necesidad de sustitutos hormonales va a depender de los déficit subyacentes pudiendo ir desde una simple estimulación del crecimiento con GH hasta la suplementación completa del eje hipotálamo-hipofisario con GH, hormonas tiroideas, cortisol y glucosa. Es importante adelantarse también a los posibles retrasos en el desarrollo sexual controlando los niveles de hormonas sexuales (hormonas luteoestimulante, foliculoestimulante y testosterona) y facilitando su administración en el momento preciso.

Es necesario facilitar una precoz estimulación visual, con correcta refracción si fuera preciso, así como logopedia y psicomotricidad. En algunos casos es necesaria la administración de melatonina para la regulación del ciclo sueño/vigilia.

## CONCLUSIÓN

Los hallazgos de alteración de la función visual asociado a trastornos del eje hipotálamo-hipofisario nos deben hacer sospechar en síndrome de De Morsier o displasia septo-óptica. La triada clásica de este síndrome consiste en displasia uni o bilateral del NO, malformaciones cerebrales de la línea media y trastornos del eje hipotálamo hipofisario

La incidencia ha aumentado con el tiempo pudiendo estar asociado a un mejor manejo y diagnóstico de esta patología. El diagnóstico precoz es esencial y el espectro clínico es variado lo cual conlleva un manejo multidisciplinar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Borchert, M. S. An Inside Look at the Optic Nerve Hypoplasia Research - Una de las causas principales de la ceguera en los infantes. USC Facultad de Medicina.
- Hatton D, Schwietz E, Boyer B, Rychwalski P. Número de bebés: el registro nacional para niños con discapacidad visual, desde el nacimiento hasta los 3 años. *J AAPOS*. 2007; 11: 351-355.
- García-Filiom P, Epport K, Nelson M, et al. Neuroradiographic, endocrinologic, and ophthalmic correlates of adverse developmental outcomes in children with optic nerve hypoplasia: A prospective study. *Pediatrics* 2008; 121(3): 653-659.
- Oftalmoseo ponencia NO.
- Martínez-Sánchez L, Arce A, Caritg-Bosch J, et al. Displasia septo-óptica. *Rev Neurol* 2002; 35(5): 439-442.
- Riedl S, Voshlo J, Battelino T, et al. Refining clinical phenotypes in septo-optic dysplasia based on MRI findings. *Eur J Pediatr* 2008; 167(11): 1269-76.
- García ML, Ty EB, Taban M, et al. Systemic and ocular findings in 100 patients with optic nerve hypoplasia. *J Child Neurol* 2006; 21(11): 949-56.
- De Morsier G. Etudes sur les dysraphies craneo-encephaliques: agenesia del septum lucidum con malformación del tracto óptico. La displasia septo-óptica. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 1956; 77: 267-292.
- De Morsier G. Disrafias craneoencefálicas medianas y displasia olfactogenital. *Neurología del mundo*. 1962; 3: 485-504.
- Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM, Glaser JS. Displasia septo-óptica y enanismo pituitario. *Lanceta*. 1970; 1: 893-894.
- Williams J, Brodsky MC, Griebel M, Glasier CM, Caldwell D, Thomas P. Displasia septo-óptica: la insignificancia clínica de un tabique discontinuo ausente. *Dev Med Child Neurol*. 1993; 35: 490-501.
- Wilson DM, Enzmann DR, Hintz RL, Rosenfeld G. Hallazgos tomográficos computarizados en displasia septo-óptica: discordancia entre hallazgos clínicos y radiológicos. *Neuroradiología*. 1984; 26: 279-283.
- De Morier G. Etudes sur es dysraphies craneo-encephaliques: agenesia del septum pellucidum con malformaciones del tracto óptico. La displasia septo optica. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 1946; 77: 267-292.
- Szabó N, Gergev G, Kobor J, Bereg E, Turi S, Sztrriha L. Corpus callosum anomalies: birth prevalence and clinical spectrum in hungary. *Pediatr Neurol*. 2011; 44: 420-426.
- Garcia-Fillion P, Epport K, Nlson M, Azen C, Geffner ME, Fink C. Neuroradiographic. Endocrinologic and ophthalmic correlates of adverse developmental outcomes in children with optic nerve hypoplasia. A prospective study. *Pediatrics*, 2008; 121: e653-e659.
- Phillips PH, Spear C, Brodsky MC. Magnetic resonance diagnosis of congenital hypopituitarism in children with otic mnerve hypoplasia. *J AAPOS*. 2001; 5: 275-280.
- Kucharczyk W, Lenkinski RE, Kucharczyk J, Henkelman RM. The effect of phospholipid vesicles on the NMR relaxation of water: an explanation for the MR appearance of the neurohypophysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990; 11: 693-700.
- Mark Borchert, MD. Reappraisal of the Optic Nerve Hypoplasia Syndrome. *J Neuro-ophthalmol* 2012; 32: 58-67.

19. Garcia-Filion P, Epport K, Nelson M, Azen C, Geffner ME, Fink C, Borchert M. Neuroradiographic, endocrinologic, and ophthalmic correlates of adverse developmental outcomes in children with optic nerve hypoplasia: a prospective study. *Pediatrics*. 2008; 121: e653-e659.
20. Borchert M, McCulloch D, Rother C, Stout AU. Clinical assessment, optic disk measurements, and visual-evoked potential in optic nerve hypoplasia. *Am J Ophthalmol*. 1995; 120: 605-612.
21. Zeki SM, Dudgeon J, Dutton GN. Reappraisal of the ratio of disc to macula/disc diameter in optic nerve hypoplasia. *Br J Ophthalmol*. 1991; 75: 538-541.
22. De Silva DJ, Cocker KD, Lau G, Clay ST, Fielder AR, Moseley MJ. Optic disk size and optic disk-to-fovea distance in preterm and full-term infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 4683-4686.
23. Reidl S, Mullner-Eidenbock A, Prayer D, Bernert G, Frisch H. Auxological, ophthalmological, neurological and MRI findings in 25 Austrian patients with septo-optic dysplasia (SOD). *Horm Res*. 2002; 58(suppl 3): 16-19.
24. Haddad NG, Eugster EA. Hypopituitarism and neurodevelopmental abnormalities in relation to central nervous system structural defects in children with optic nerve hypoplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18: 853-858.
25. Szabó N, Gergev G, Kobor J, Bereg E, Uri S, Sztriha L. Corpus callosum anomalies: birth prevalence and clinical spectrum in Hungary. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 420-426.
26. Moore RY. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Annu Rev Med*. 1997; 48: 253-266.
27. Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to human. *Nature*. 2002; 417: 329-335.
28. Weaver DR. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J Biol Rhythms*. 1998; 13: 100-112.
29. Edgar DM, Dement WC, Fuller CA. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci*. 1993; 13: 1065-1079.
30. Moore-Ede MC, Czeisler CA, Richardson GS. Circadian timekeeping in health and disease. Part 1. Basic properties of circadian pacemakers. *N Engl J Med*. 1983; 309: 469.
31. Rivkees SA. Arrhythmicity in a child with septo-optic dysplasia and establishment of sleep-wake cyclicality with melatonin. *J Pediatr*. 2001; 139: 463-465.
32. Rivkees S, Fink C, Nelson M, Borchert M. Prevalence and risk factors for disrupted circadian rhythmicity in children with optic nerve hypoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94: 1358-1362.
33. Scammell TE, Elmquist JK, Griffin JD, Saper CB. Ventromedial preoptic prostaglandin E2 activates fever-producing autonomic pathways. *J Neurosci*. 1996; 16: 6246-6254.
34. McMahon C, Braddock S. Septo-optic dysplasia as a manifestation of valproic acid embryopathy. *Teratology*. 2001; 64: 83-86.
35. Burke J, O'Keefe M, Bowell R. Optic nerve hypoplasia, encephalopathy, and neurodevelopmental handicap. *Br J Ophthalmol*. 1991; 75: 236-239.
36. Garcia ML, Ty EB, Taban M, David Rothner A, Rogers D, Traboulsi EI. Systemic and ocular findings in 100 patients with optic nerve hypoplasia. *J Child Neurol*. 2006; 21: 949-956.
37. Griffiths P, Hunt S. Specific spatial defect in a child with septo-optic dysplasia. *Dev Med Child Neurol*. 1984; 26: 395-400.
38. Brown R, Hobson RP, Lee A, Stevenson J. Are there «autisticlike» features in congenitally blind children? *J Child Psychol Psychiatr*. 1997; 36: 693-703.
39. Ek U, Fernell E, Jacobson L. Cognitive and behavioural characteristics in blind children with bilateral optic nerve hypoplasia. *Acta Paediatrica*. 2005; 94: 1421-1426.
40. Parr JR, Dale NJ, Shaffer LM, Salt AT. Social communication difficulties and autism spectrum disorder in young children with optic nerve hypoplasia and/or septo-optic dysplasia. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52: 917-921.
41. Acers TE. Optic nerve hypoplasia: septo-optic-pituitary dysplasia syndrome. *Tr Am Ophthalmol* 1981; 79: 425-56.
42. Benner JD, Preslan MW, Gratz E, et al. Septo-optic dysplasia in two siblings. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 632-7.
43. Reeves D. Ausencia congénita del septum pellucidum. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1941; 69: 61-71.
44. Straatsma BS, S. Rodman Irvine, MD. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000; 98: 9-10.
45. Tajima T, Hattori T, Nakajima T, Okuhara K, Sato K, Abe S, Nakae J, Fujieda K. Sporadic heterozygous frameshift mutation of HESX1 causing pituitary and optic nerve hypoplasia and combined pituitary hormone deficiency in a Japanese patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 45-50.
46. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18: 393-397.
47. McNay DE, Turton JP, Kelberman D, Woods KS, Brauner R, Papadimitriou A, Keller E, Keller A, Haufs N, Krude H, Shalet SM, Dattani MT. HESX1 mutations are an uncommon cause of septo-optic dysplasia and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 691-697.
48. Mellado C, Poduri A, Gleason D, Elhosary PC, Barry BJ, Partlow JN, Chang BS, Shaw GM, Barkovitch AJ, Walsh CA.

# ¿Es la Ciliaroplastia ultrasónica UCP una alternativa válida en el tratamiento del glaucoma?: Análisis retrospectivo de nuestros primeros 11 tratamientos

## *Is Ultrasonic Ciliaroplasty (UCP) a valid alternative in the treatment of glaucoma? Retrospective analysis of our first 11 treatments*

ÁLVAREZ MARÍN J<sup>1</sup>, RODRÍGUEZ GIL R, CAPOTE YANES E, BAHAYA ALVAREZ Y

### RESUMEN

**Objetivo:** Análisis retrospectivo de nuestros primeros 11 tratamientos mediante ciliaroplastia ultrasónica.

**Métodos:** Analizamos 11 tratamientos realizados con un seguimiento entre 6 y 36 meses. 7 varones y 3 mujeres. Edad media de 58,50 años (18 a 84). 3 pacientes previamente intervenidos mediante iStent, 4 mediante trabeculectomía y 1 mediante válvula de Ahmed.

**Resultados:** La presión intraocular previa media fue de 24,59 mmHg ( $\pm 5,98$ ), utilizando 3,60 ( $\pm 0,5$ ) fármacos. La PIO media (11 ojos) al mes fue de 18,35 ( $\pm 5,50$ ) con 2,09 ( $\pm 1,30$ ) fármacos. A los 6 meses (11 ojos) fue de 16,88 ( $\pm 3,43$ ) con 2,67 ( $\pm 0,87$ ) (descenso tensional 31%) A los 12 meses la PIO media fue de 19,33 ( $\pm 3,32$ ), con 2,55 ( $\pm 0,82$ ) fármacos (descenso tensional 21%) (n = 10). A los 18 meses la PIO media fue de 16,46 ( $\pm 1,29$ ), con 2,38 ( $\pm 1$ ) fármacos (descenso tensional 29%) (n = 4). A los 24 meses, la PIO media fue de 17,04 ( $\pm 2,99$ ), con 2.635 ( $\pm 0,96$ ) fármacos (descenso tensional 31%) (n = 4). A los 2,50 años la PIO media fue de 14,9 ( $\pm 2$ ) con 2 fármacos ( $\pm 0$ ) (n = 2) Y a los 3 años la PIO media fue de 12,80 ( $\pm 2$ ) con 2 ( $\pm 2,83$ ) fármacos (n = 2).

**Conclusiones:** Nuestra experiencia es limitada (11 casos), y el período de seguimiento variable (entre 6 y 36 meses). Hemos observado una PIO media 17,70 ( $\pm 3,38$ ), con 2,03 ( $\pm 1,14$ ) fármacos, frente a los 24,59 mmHg ( $\pm 5,98$ ) preoperatorios, utilizando 3,60 ( $\pm 0,5$ ) fármacos. El descenso tensional medio fue del 28%, No hemos observado ninguna complicación grave, por lo que nos ha parecido una técnica válida, eficaz y segura.

**Palabras clave:** UCP, UC3, glaucoma, HIFU, ciliaroplastia ultrasónica.

Instituto Oftalmológico Milenium.

<sup>1</sup> Doctor en Medicina. Director Médico de Instituto Oftalmológico Milenium. Coordinador de la sección de Polo Anterior del Hospital Universitario Nuestra Sra. de Candelaria

<sup>2</sup> Oftalmólogo Asociado. Instituto Oftalmológico Milenium. FEA del Hospital Universitario Nuestra Sra. de Candelaria.

<sup>3</sup> Oftalmóloga. FEA del HUNSC.

Correspondencia:

Jorge Álvarez Marín

Juan Pablo II, 4, bajo izda. 38004 S/C de Tenerife

Jam.321@hotmail.com

## ABSTRACT

**Objective:** Retrospective analysis of our first 11 treatments using ultrasound ciliaroplasty.

**Methods:** 11 treatments are analysed. They were performed and followed-up between 6 and 36 months. 7 males and 3 females with an average age of 58.50 years (18 to 84). 3 patients had been previously operated with iStent, 4 with trabeculectomy and 1 with Ahmed valve.

**Results:** The mean pre-intraocular pressure was 24.59 mmHg ( $\pm 5.98$ ), using 3.6 ( $\pm 0.50$ ) drugs. The mean IOP (11 eyes) per month was 18.35 ( $\pm 5.50$ ) with 2.09 ( $\pm 1.30$ ) drugs. 6 months later (11 eyes) it was 16.88 ( $\pm 3.43$ ) with 2.67 ( $\pm 0.87$ ) (decrease in tension 31%) 12 months after that, the mean IOP was 19.33 ( $\pm 3.32$ ), with 2.55 ( $\pm 0.82$ ) drugs (21% reduction in blood pressure) (n = 10). 18 months later, the mean IOP was 16.46 ( $\pm 1.29$ ), with 2.38 ( $\pm 1$ ) drugs (29%) (n = 4). At 24 months, the mean IOP was 17.04 ( $\pm 2.99$ ), with 2.635 ( $\pm 0.96$ ) drugs (31% decrease in blood pressure) (n = 4). 2.5 years after treatment, the mean IOP was 14.90 ( $\pm 2$ ) with 2 drugs ( $\pm 0$ ) (n = 2) and in 3 years the mean IOP was 12.80 ( $\pm 2$ ) with 2 ( $\pm 2.83$ ) drugs (n = 2).

**Conclusions:** Our experience is limited (11 cases), and follow-up period (between 6 and 36 months) is variable. We observed an average IOP 17.70 ( $\pm 3.38$ ), with 2.03 ( $\pm 1.14$ ) drugs, compared with 24.59 mm Hg ( $\pm 5.98$ ) preoperatively, using 3.60 ( $\pm 0.50$ ) drugs. The mean tension decrease was 28%. We have not observed any serious complications, so it seems to be a valid, effective and safe technique.

**Key words:** UCP, UC3, glaucoma, HIFU, ultrasonic ciliaroplasty.

## INTRODUCCIÓN

La reducción de la presión intraocular (PIO) es la única terapia de antiglaucomatosa que ha demostrado ser eficaz. Se ha demostrado el retraso o prevención en el desarrollo del glaucoma en ojos con hipertensión (1) ocular, y la prevención en la progresión del glaucoma en ojos con y sin presión Intraocular elevada (PIO) (2,3). Existen diferentes medicamentos tópicos y sistémicos, varias terapias de láser y diferentes técnicas quirúrgicas incisionales para conseguir el control de la PIO. Estos enfoques pretenden reducir la PIO a través de un mejor equilibrio entre el humor acuoso de entrada y salida: aumento de la salida o disminución de flujo, es decir, la producción de humor acuoso.

Los procedimientos cicloablativos alteran el epitelio secretor del epitelio ciliar, reduciéndose la secreción de humor acuoso y reduciéndose la PIO. Se utilizan en el tratamiento del glaucoma desde el 1930s (4). En ellos, la posible regeneración del epitelio ciliar, hace que, en ocasiones, sean necesarios múltiples tratamientos para lograr la disminución de la PIO a largo plazo.

Las diferentes modalidades para lograr la ciclodestrucción son: diatermia, escisión

quirúrgica, crioterapia (5), ultrasonidos (6) y láser (7,8). La ciclofotocoagulación (CFC) es el procedimiento más común para realizar ciclodestrucción. Puede realizarse usando longitudes de onda láser diferentes. La CPC fue iniciada por Beckman et Al, usando un láser de rubíes (693 longitud de onda nm). El láser neodimio: itrio-aluminio-granate (Nd: YAG) (longitud de onda de 1.064 nm) (9-11) ha sido utilizado con métodos sin contacto o contacto para lograr ciclodestrucción. En la actualidad, láser diodo (longitud de onda 810 de nm) ya sea transescleral o con una sonda endoscópica se utiliza para realizar CFC. El láser de diodo con longitudes de onda que absorbe la melanina en el epitelio ciliar causa más destrucción específica con menos inflamación (12). El láser en modo pulsado parece aportar más consistencia y reproductibilidad que el modo continuo en la reducción de la PIO (13).

En general, los procedimientos ciclodestructivos se han reservado para los ojos de glaucoma en fase final, refractarios a otros tratamientos. La cicloterapia láser ha experimentado un uso creciente en el tratamiento del glaucoma (12). La producción de humor acuosa es necesaria para mantener una nutrición adecuada de la lente y la

córnea. Un daño excesivo del cuerpo ciliar puede resultar en hipotonía o ptosis. Existe un cierto agotamiento del cuerpo ciliar con el envejecimiento, con la correspondiente disminución en la producción de acuoso, lo que puede causar que un cuerpo ciliar tenga una producción acuosa adecuada en un momento, pero no ser suficiente años o décadas más tarde.

Coleman et al (6) fueron los primeros en introducir en los Estados Unidos la destrucción selectiva del cuerpo ciliar mediante ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) (sistema de ultrasonido terapéutico Sonocare; Sonocare, Inc., Ridgewood, NJ, USA). Más tarde se introdujeron en Europa. Se han reportado resultados positivos disminuyendo la PIO (6,14,15). Los HIFU pueden ser enfocados a través de los medios oculares ópticamente opacos con absorción de energía controlada, minimizando el impacto sobre las estructuras adyacentes y su efecto no depende del grado de pigmentación del cuerpo ciliar, lo que los diferencia ventajosamente de los láseres. Los procedimientos HIFU iniciales eran tediosos. Se requerían hasta 2 horas en el quirófano (6,16), asociando una tasa relativamente elevada de complicaciones oculares, probablemente debido a la colocación incorrecta de la voluminosa sonda. Además, debido a la relativamente baja frecuencia de trabajo del aparato (5 MHz), se creaba una zona focal mucho más amplia, pudiendo así dañar potencialmente más tejido del necesario (17,18).

El EyeOP1 (EyeTechCare, Rillieux-la-Pape, Francia), ha sido desarrollado aprovechando los recientes avances en la tecnología, que han permitido desarrollar un nuevo dispositivo de ciclocoagulación usando transductores miniaturizados para producir HIFU. Proporciona un tratamiento más sencillo, seguro, rápido, preciso y eficaz. La sonda de tratamiento se coloca en contacto directo con la superficie ocular. El tratamiento completo se realiza sin necesidad de modificar la configuración, lo que reduce el riesgo de errores de operador y disminuye significativamente el tiempo del procedimiento (aproximadamente 2 minutos). La activación secuencial de los transductores miniaturizados ofrece seis haces del ultrasonido focalizado para inducir lesiones parciales y bien controladas correspondiente a seis segmentos de coagulación de



Fig. 1: Hardware del EyeOp1 y diagrama de posicionamiento del transductor.

tejido lineal en el cuerpo ciliar (ciclocoagulación). Su mayor frecuencia de funcionamiento (21 MHz) frente a la del sistema de Sonocare (5 MHz), permite una transición más nítida entre la zona focal y tejido adyacente no tratado. El resultado es un enfoque muy preciso de la zona de objetivo HIFU, no superior a 0,1 x 1 mm. Los parámetros de tratamiento incluyen una frecuencia de 21 MHz y una potencia acústica 2,45-W. La activación de cada transductor dura 4 o 6 segundos, dependiendo de los grupos de pacientes. La sonda HIFU se suministra en tres tamaños (11, 12 y 13 mm), que cubren la mayoría tamaños oculares y, para cada paciente, la elección del tamaño correcto se basa directamente en la biomicroscopía ultrasónica (UBM) (19) y en los datos de la biometría preoperatoria.

Tas confirmar, por examen histológico en los estudios en animales, una reducción de la PIO con buena tolerancia local, se realizó un estudio clínico piloto en 12 pacientes de glaucoma refractario. Utilizando 3 y 4 segundos de tratamiento, se observó una reducción significativa de la PIO, sin grandes complicaciones intra o postoperatorias. Basándose en los resultados del estudio experimental, se realizó un nuevo estudio de escala de dosis con tiempos de tratamiento de 4 y 6 segundos, para comparar los resultados de eficacia y perfil de seguridad con los dos tiempos de exposición.

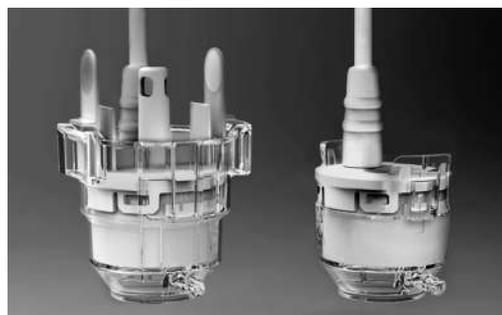


Fig. 2: Imágenes de las sondas nueva (izquierda) y antigua (Derecha).

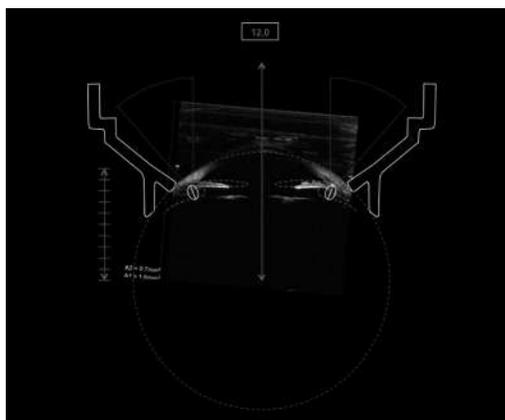


Fig. 3: Esquema de la sonda de tratamiento sobre la imagen de BMU.

Esta tecnología consiguió el certificado de la CEE el 27 de mayo de 2011. En 2015, se realizaron unas modificaciones de la sonda para optimizar tanto su manejo como su eficacia, y se optó por cambiar el nombre de la técnica de UC3 a UCP («*Ultrasound CiliaryPlasty*»), ciliaroplastia ultrasónica, es decir, reparación quirúrgica del cuerpo ciliar).

Entre las Ventajas de UCP frente a la ciclofotocoagulación transescleral con láser diodo destacan: No producir explosiones, acción independiente de pigmento del cuerpo ciliar, menor inflamación y flare, dolor postoperatorio menor o inexistente, menor riesgo de picos tensionales o hipotonía, preservación de la barrera hematoacuosa. Se trata de un procedimiento de un solo paso con sencilla curva de aprendizaje, es adecuado para estadios moderados de glaucoma antes de realizar cirugía, seguimiento más ligero y simplificado, reducción del tiempo de tratamiento a 2 minutos, precisión y reproductibilidad, tratamiento personalizable. Es repetible y seguro, con excelente tolerancia y proceso postoperatorio en pacientes. Los resultados son patentes a partir del primer día postoperatorio. Es un procedimiento sencillo, con mínima curva de aprendizaje.



Fig. 4: Aplicación de la sonda e instilación de BSS para la correcta transmisión de los HIFU.

Las indicaciones aprobadas para UCP son:

- Glaucoma Refractario.
  - Primera cirugía de glaucoma fallida.
  - Pacientes que, no siendo candidatos a cirugía convencional, no responden al tratamiento médico.
- Tratamiento quirúrgico primario en Glaucoma.

## MATERIAL Y MÉTODO

Realizamos un análisis retrospectivo de los resultados obtenidos en los 11 casos intervenidos hasta la fecha. Se trata de una muestra pequeña (11 ojos en 10 pacientes) y con período de seguimiento variable (entre 3 y 24 meses), por lo que los resultados obtenidos son sólo orientativos.

El cálculo de la sonda se realizó utilizando el nomograma proporcionado por el fabricante que estima la posición del cuerpo ciliar considerando la distancia Blanco-Blanco (sulcus-sulcus en BMU) y la longitud axial.

El procedimiento se realizó utilizando la sonda indicada por el nomograma (11-12-13 mm), bajo anestesia local (subtenoniana, retrobulbar). La sonda se aplicó durante 6 segundos en cada sector de forma secuencial, con una parada de 20 segundos entre sectores. El tratamiento postoperatorio se basó en la utilización de colirio antibiótico-corticoide x6/d durante 10 días.

## RESULTADOS

Hemos intervenido 7 varones y 3 mujeres. La edad media fue de 58,50 años (18 a 84 años). Realizamos nuestra primera cirugía en 1.ª cirugía 28-2-2014. 6 pacientes (7 ojos) estaban afectados de glaucoma primario de ángulo abierto, 3 de glaucoma pseudoexfoliativo y uno de glaucoma pigmentario.

Entre las intervenciones previas realizadas a los pacientes destacaron: 3 pacientes intervenidos previamente mediante iStent, 4 mediante trabeculectomía y 1 paciente mediante válvula de Ahmed.

La presión intraocular media basal (sin tratamiento) fue de 37 mmHg ( $\pm 5$ ). La presión intraocular (PIO) previa media, con tratamiento, fue de 24,59 mmHg ( $\pm 5,98$ ), utilizando 3,60 ( $\pm 0,5$ ) fármacos.

La PIO media de los 11 ojos al mes de seguimiento fue de 18,35 mmHg ( $\pm 5,5$ ) con 2,09 ( $\pm 1,30$ ) fármacos, y una reducción tensional del 25,40%. A los 3 meses de seguimiento fue de 19,08 ( $\pm 7,71$ ) con 2,35 ( $\pm 1,07$ ) fármacos, y una reducción tensional del 22% (n = 11). A los 6 meses (11 ojos) fue de 16,88 ( $\pm 3,43$ ) con 2,67 ( $\pm 0,87$ ) y un descenso tensional del 31%. A los 9 meses (N = 10) la PIO media fue de 17,97 ( $\pm 3,59$ ), con 2,07 ( $\pm 0,95$ ) fármacos, y un descenso tensional del 27%. A los 12 meses la PIO media fue de 19,33 ( $\pm 3,32$ ), con 2,55 ( $\pm 0,82$ ) fármacos, y un descenso tensional del 21% (n = 10). A los 15 meses la PIO media fue de 16,96 ( $\pm 4,47$ ), con 1,57 ( $\pm 0,89$ ) fármacos, y un descenso tensional del 31% (n = 8). A los 18 meses la PIO media fue de 16,46 ( $\pm 1,29$ ), con 2,38 ( $\pm 1$ ) fármacos, y un descenso tensional del 29% (n = 4). A los 21 meses la PIO media fue de 19,13 ( $\pm 2,36$ ), con 2,67 ( $\pm 1,15$ ) fármacos, y un descenso tensional del 22,20% (n = 4). Y a los 24 meses, la PIO media fue de 17,04 ( $\pm 2,99$ ), con 2,63 ( $\pm 0,96$ ) fármacos, y un descenso tensional del 31% (n = 4). A los 2,50 años la PIO media fue de 14,90 ( $\pm 2$ ) con 2 fármacos ( $\pm 0$ ) (n = 2) con un descenso tensional DEL 39%. Y a los 3 años la PIO media fue de 12,80 ( $\pm 2$ ) con 2 ( $\pm 2,83$ ) fármacos (n = 2) con un descenso tensional del 48%.

Durante el período de seguimiento, observamos un PIO media de las medias observadas de 17,70 ( $\pm 3,78$ ), la media de las reducciones tensionales observadas en el período de seguimiento fue del 27,24% ( $\pm 5,88$ ), estando

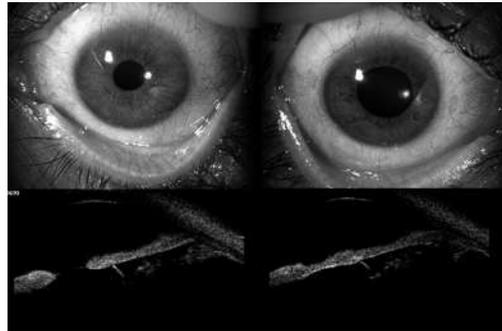


Fig. 5: Aspecto preoperatorio y postoperatorio al día siguiente (dilatación farmacológica). Se observan cambios en el cuerpo ciliar en la BMU.

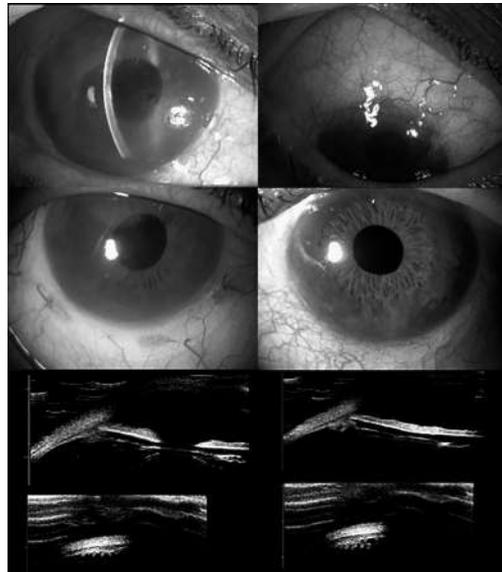


Fig. 6: Caso que tras el control tensional resuelve el edema corneal secundario a PIO elevada. En la BMU se observan cambios a nivel del cuerpo ciliar.

los pacientes tratados con 2,20 ( $\pm 1,10$ ) fármacos, frente a los 24,59 mmHg ( $\pm 5,98$ ) preoperatorios, utilizando 3,6 ( $\pm 0,50$ ) fármacos.

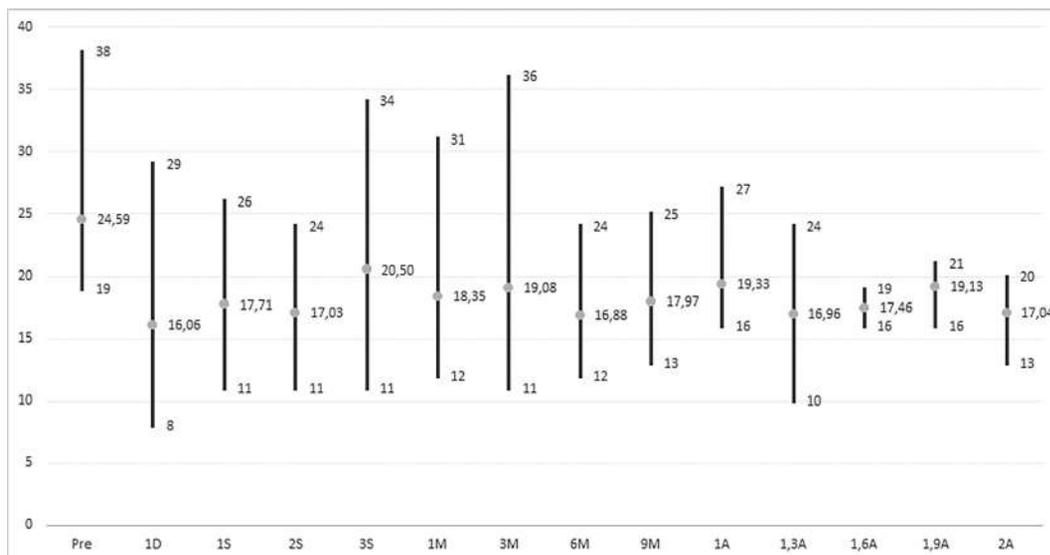


Fig. 7: Gráfica evolutiva de control tensional con PIO media máximos y mínimos.

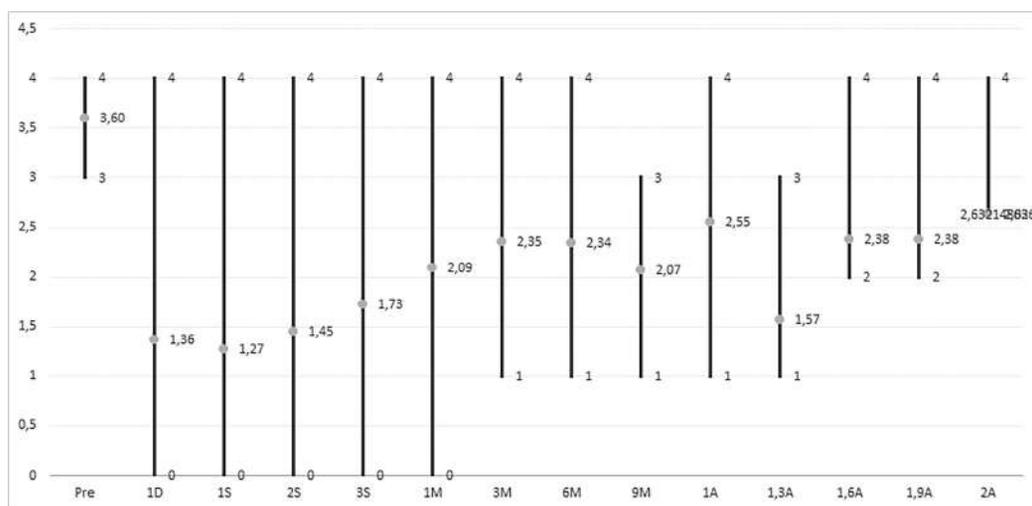


Fig. 8: Gráfico evolutivo representando la media de fármacos empleados, con máximos y mínimos.

Si consideramos como el éxito del tratamiento a aquellos pacientes que consiguieron tensiones oculares iguales o inferiores a 20 mm Hg, al mes eran el 64% de los pacientes, a los 3M el 63%, a los 6M el 82%, a los 9M el 90%, al año el 70% y a los 15 meses el 75%.

Uno de los pacientes intervenidos precisó implante de válvula de Ahmed al observarse progresión del campo visual a pesar de mantener tensiones entre 17 y 19 mmHg.

El paciente intervenido con implante previo de válvula de Ahmed ha sido inconstante en los controles observándose picos tensionales de hasta 35 mmHg, pero el campo visual se ha mantenido sorprendentemente estable hasta la fecha. Al paciente se le recomendó reintervenirse, pero lo ha desestimado.

### Complicaciones

Entre las complicaciones observadas, tuvimos una erosión corneal intraoperatoria (paciente con edema corneal), una hemorragia conjuntival por anillo de succión, una queratitis punteada superficial postoperatoria secundaria al colirio antiinflamatorio. Un caso de disminución de agudeza visual transitoria no aclarada (paciente miope magno), y un caso de edema corneal focal transitorio. En seis de los once pacientes se observaron áreas de oscurecimiento escleral en las zonas en que se aplicó el tratamiento que se han atenuado ligeramente con el paso del tiempo.

## DISCUSIÓN

La reducción tensional que hemos observado está un poco por debajo de la observada en el estudio EYEMUST1 (Estudio multicéntrico prospectivo no comparativo realizado en 9 centros franceses especializados en el tratamiento del glaucoma) (20).

En él se estudiaron 52 pacientes afectados de glaucoma primario de ángulo abierto (POAG) (n = 36; 69%) o glaucoma secundario refractarios (n = 16; 31%), durante 1 año. Se dividieron 2 grupos en función de que el tratamiento se aplique durante 4 segundos (grupo 1) o 6 segundos (grupo 2). El resultado primario de eficacia se basó en la reducción de la PIO a los 6 y 12 meses. A los 12 meses, la reducción de la PIO se mantuvo en ambos grupos (32% reducción de PIO en la reducción de PIO de grupo 1 y 36% grupo 2). La tolerancia global de la técnica fue buena, sin eventos adversos graves. El trabajo concluye diciendo que el nuevo dispositivo de entrega de HIFU EyeOP1 miniaturizado parece ser eficaz para reducir la PIO en pacientes con glaucoma refractario, y que su tecnología ofrece un perfil de seguridad bueno.

En 2013, Aptel, Denis y colaboradores (21), realizaron un estudio clínico intervencionista no comparativo prospectivo realizado en 9 centros de glaucoma franceses, para evaluar la eficacia y seguridad del procedimiento de coagulación ultrasónica de Cyclo Circular (UC3) en el GPAA.

Estudiaron 42 ojos de 42 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto

(GPAA), con PIO superior a 21 mmHg, un promedio de 1,65 cirugías previas fallidas y un promedio de 3,20 medicamentos hipotensores. Fueron sonificados con una sonda de terapia con 6 transductores piezoeléctricos. Los 6 transductores fueron activados durante 4 segundos en 18 pacientes (Grupo 1) y durante 6 segundos en 24 pacientes (Grupo 2). Se realizaron exámenes oftalmológicos completos antes del procedimiento y en 1 día, 1 semana, 1, 2, 3, 6 y 12 meses después. Primeramente, se valoraron el éxito quirúrgico (definida como reducción de la PIO basal  $\geq 20\%$  y PIO  $> 5$  mmHg) en la última visita de seguimiento, y las complicaciones que amenazarán la visión. Los resultados secundarios fueron la PIO media en cada control en comparación con la línea basal, el uso de medicamentos, complicaciones y re-intervenciones.

La PIO se redujo significativamente en ambos grupos ( $p < 0,05$ ), de un valor preoperatorio medio de  $28,60 \pm 4,70$  mmHg en el grupo 1 y  $28,10 \pm 8,60$  mmHg en el grupo 2, se pasó a un valor medio de  $16,10 \pm 2,80$  mmHg en el grupo 1 y  $16,70 \pm 4,40$  mmHg en el grupo 2 en su último control. Se consiguió el éxito del tratamiento (reducción de PIO  $> 20\%$ ) en 12 de los 18 pacientes (67%) del grupo 1 y en 17 de los 24 ojos (71%) del grupo 2 en el último seguimiento. Cuatro pacientes fueron retratados. No ocurrió ninguna complicación importante intra o postoperatoria.

En el estudio concluyeron que la Ciclo Coagulación Circular ultrasónica parece ser un método eficaz y bien tolerada para reducir la presión intraocular en pacientes con GPAA.

Nuestros resultados también fueron algo inferiores a los publicados por F. Aptel, P. DENIS y colaboradores (22), en un estudio clínico multicéntrico prospectivo comparativos no intervencionista. El estudio se realizó en 5 centros de glaucoma franceses, para evaluar la eficacia y seguridad del procedimiento de coagulación ultrasónica de Cyclo Circular (UC3), en pacientes sin cirugía de glaucoma filtrante previa.

Estudiaron 30 ojos de 30 pacientes (24 glaucoma primario de ángulo abierto y glaucoma secundario 6), con la presión intraocular (PIO)  $> 21$  mmHg, sin cirugías filtrantes de glaucoma previas. Fueron tratados con una sonda con 6 transductores piezoeléctricos.

Los 6 transductores fueron activados con un tiempo de exposición de 6 segundos. Se realizaron exámenes oftalmológicos completos antes del procedimiento y en 1 día, 1 semana, 1, 2, 3, 6 y 12 meses después. Los resultados primarios fueron: el éxito quirúrgico (definido como reducción de la PIO basal  $\geq 20\%$  y PIO  $> 5$  mmHg) en la última visita de seguimiento, y las complicaciones que amenazan la visión. Los resultados secundarios fueron: PIO media en cada visita de seguimiento en comparación con la línea basal, uso de medicación y complicaciones.

Observaron una reducción significativa ( $P < 0,05$ ) de la PIO preoperatoria media de  $28,30 \pm 7$  mmHg a  $19,50 \pm 7,20$  mmHg a los 6 meses. Se consiguió el éxito del procedimiento (Reducción de PIO  $> 20\%$ ) en el 63% de los pacientes tras un procedimiento HIFU, con un descenso medio de la PIO del 39%. No hubo complicaciones mayores intra o postoperatorias.

Concluyeron que UC3 parece ser un método efectivo y bien tolerado para reducir la presión intraocular en glaucoma pacientes sin cirugía previa de glaucoma.

## CONCLUSIONES

Las conclusiones de nuestro análisis son limitadas por el escaso número de casos (sólo 11 casos), y por disponer de un período de seguimiento variable (entre 3 y 24 meses), por lo que resulta difícil generalizar nuestros resultados. Hemos observado un descenso tensional medio del 27,24% ( $\pm 5,88$ ), con 2,20 ( $\pm 1,10$ ) fármacos, frente a los 24,59 mmHg ( $\pm 5,98$ ) preoperatorios, utilizando 3,60 ( $\pm 0,50$ ) fármacos. No hemos observado ninguna complicación grave, por lo que nos ha parecido una técnica eficaz y segura. Aunque estos resultados están un poco por debajo de los descritos en las diversas publicaciones de Aptel y Denis, siguen siendo interesantes.

Hay que destacar, que faltan estudios comparativos frente a otras técnicas para glaucoma refractario, y también como primera intención de tratamiento. En este último caso, se nos plantea la duda de cómo evolucionaría la PIO a largo plazo en pacientes jóvenes en los que pudiéramos realizar este tratamiento, y si podría llegar a producirse un fracaso del cuerpo ciliar con los años.

Si analizamos el coste/beneficio de la técnica, este resultaría aceptable si lo comparamos como alternativa al implante de un dispositivo de drenaje (válvula, iStent, Xen), teniendo en cuenta que las sondas son de un solo uso. Sin embargo, resultaría caro como alternativa a las otras técnicas sin implantes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 701-713.
2. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 1268-1279.
3. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998; 126: 498-505.
4. Vogt A. Versuche zur intraokularen druckherabsetzung mittelst diathermieschädigung des corpus ciliare Zyklodiathermiestichelung). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1936; 97: 672-3.
5. Bietti G. Surgical intervention on the ciliary body: new trends for the relief of glaucoma. *JAMA* 1950; 142: 889-97.
6. Coleman D, Lizzi F, Driller J, et al. Therapeutic ultrasound in the treatment of glaucoma, II: clinical applications. *Ophthalmology*. 1985; 92: 347-353.
7. Beckman H, Kinoshita A, Rota AN, Sugar HS. Transscleral ruby laser irradiation of the ciliary body in the treatment of intractable glaucoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972; 76: 423-36.
8. Shields MB. Cyclodestructive surgery for glaucoma: past, present, and future. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1985; 83: 285-303.
9. Brancato R, Giovanni L, Trabucchi G, et al. Contact transscleral cyclophotocoagulation with Nd:YAG laser in uncontrolled glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1989; 20: 547-51.
10. Beckman H, Sugar HS. Neodymium laser cyclophotocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1973; 90: 27-8.
11. Schuman JS, Bellows AR, Shingleton BJ, et al. Contact transscleral Nd:YAG laser cyclophotocoagulation. Midterm results. *Ophthalmology* 1992; 99: 1089-1094.
12. Pastor SA, Singh K, Lee DA, Juzych MS, Lin SC, Netland PA, Nguyen NT.: Cyclophotocoagulation: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2001; 108: 2130-8.
13. Aquino MC1, Barton K, Tan AM, Sng C, Li X, Loon SC, Chew PT. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2015; 43: 40-6.
14. Valtot F, Kopel J, Haut J. Treatment of glaucoma with high intensity focused ultrasound. *Intern Ophthalmol*. 1989; 13: 167-170.
15. Muratore R. A history of the Sonocore CST-100: the first FDA approved HIFU device. In: Clement GT, McDannold NJ, Hynynen K, eds. 5th International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Vol. CP829, AIP Conference Proceedings. Boston, MA: American Institute of Physics; 2005: 508-512.
16. Burgess SE, Silverman RH, Coleman DJ, et al. Treatment of glaucoma with high intensity focused ultrasound. *Ophthalmology*. 1986; 93: 831-838.
17. Aptel F, Lafon C. Therapeutic applications of ultrasound in ophthalmology. *Int J Hyperthermia*. 2012; 28: 405-418.
18. Charrel T, Aptel F, Birer A, et al. Development of a miniaturized HIFU device for glaucoma treatment with conformal coagulation of the ciliary bodies. *Ultrasound Med Biol*. 2011; 37: 742-754.
19. Aptel F, Charrel T, Lafon C, et al. Miniaturized high-intensity focused ultrasound device in patients with glaucoma: a clinical pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 8747-8753.
20. Denis P, Aptel F, Rouland J-F, et al. Cyclocoagulation of the ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound: a 12-month multicenter study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56: 1089-1096.
21. Aptel F, Denis P, Rouland JF, Nordmann JF, Lachkar Y, Renard JP, Sellem E, Baudouin C, Bron A: Ultrasonic circular cyclo coagulation in patients with primary open-angle glaucoma: A multicenter clinical trial. Comunicación en congreso: European Association for Vision and Eye Research (EVER) Congress, Sep 2013, Nice, France. *Acta Ophthalmologica*. 2013; 91: 0.
22. Aptel F, Denis P, Rouland J, Renard JP, Bron AM: Multicenter clinical trial of ultrasonic circular cyclo coagulation in glaucoma patients naive of filtering surgery. Preliminary results at 6 months. *Acta Ophthalmologica*. 2014; 92: 0.

# Amiloidosis primaria (AL) con presentación orbitaria. Caso clínico y revisión de la literatura

## *Primary amyloidosis with orbital presentation. Case report and literature review*

AGUSTINO RODRÍGUEZ J<sup>1</sup>, DE ARMAS RAMOS E<sup>1</sup>, MEDINA MESA E<sup>1</sup>,  
ARMAS DOMÍNGUEZ K<sup>1</sup>, MÉNDEZ MEDINA R<sup>2</sup>, RUIZ DE LA FUENTE RODRIGUEZ P<sup>1</sup>,  
ABREU REYES A<sup>1</sup>, MARTÍN BARRERA F<sup>1</sup>

### RESUMEN

La amiloidosis es un conjunto de enfermedades caracterizado por el depósito de sustancia amiloide, que puede ser localizada o afectar a varios tejidos. La forma orbitaria es poco frecuente y se puede manifestar como una forma superficial, profunda o una combinación de ambas.

**Caso Clínico:** Varón de 69 años con lesión en párpado superior izquierdo (PSI), que ha aumentado progresivamente en 3 años; con antecedentes de cáncer de próstata, timoma tipo A pT2N0M0, hiperplasia suprarrenal, polineuropatía del paciente crítico e hiperuricemia. La TC y la RMN de órbita objetivan una masa en glándula lagrimal con infiltración de la musculatura, que no capta contraste y no produce erosión ósea. Se le realiza una biopsia incisional que se informa como amiloidosis orbitaria. El estudio de extensión identifica una paraproteinemia monoclonal IgG kappa. Se diagnostica de Amiloidosis localizada orbitaria en probable relación con GMSI (Gammapatía monoclonal de significado incierto). Debido a la pluripatología del paciente, se mantiene una actitud conservadora, con observación y pruebas de imagen.

**Conclusiones:** Los síntomas de las diferentes formas de amiloidosis son muy inespecíficos y ante su sospecha debe realizarse una serie de pruebas para identificar la presencia del material amiloide en los tejidos. El tratamiento va a depender del tipo concreto de amiloidosis y se centrará, en los casos sistémicos, en disminuir la producción de proteína amiloide o en incrementar su eliminación. En los casos localizados se puede optar por la observación, la cirugía o tratamientos paliativos.

**Palabra claves:** amiloide, amiloidosis orbitaria, amiloidosis primaria, diagnóstico, GMSI.

### SUMMARY

Amyloidosis is a set of diseases characterized by the deposition of amyloid substance, which can be localized or affect several tissues. The orbital form is infrequent and may manifest as a superficial form, a deep form or a combination of both.

<sup>1</sup> Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Canarias.

Correspondencia:

Jacqueline Agustino Rodríguez

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias

Carretera La Cuesta-Taco, s/n. 38320 La Laguna. Tenerife. España

jacqueline.agustino@gmail.com

**Clinical Case:** A 69-year-old male with upper left eyelid injury, which has progressively increased in 3 years. He has a history of prostate cancer, type A thymoma pT2N0M0, adrenal hyperplasia, critical patient polyneuropathy, and hyperuricemia. CT and MRI of the orbit showed a mass in the lacrimal gland with infiltration of the musculature, which does not enhance after contrast injection and does not produce bone erosion. An incisional biopsy was performed and was reported as orbital amyloidosis. Further extensive studies identified a monoclonal IgG kappa paraproteinemia. It was diagnosed of orbital localized amyloidosis in probable relationship with MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance). Due to the morbidity of the patient, a conservative attitude was undertaken with observation and imaging follow-ups.

**Conclusions:** Symptoms of the different forms of amyloidosis are very non-specific and further studies must be carried out if the presence of the amyloid material in the tissues is believed likely. Treatment will depend on the particular type of amyloidosis. On systemic cases, clinical management will focus in decreasing amyloid protein production or in increasing elimination. In the localized cases, it is possible to consider observation, surgery or palliative treatments.

**Keywords:** amyloid, orbital amiloidosis, primary amyloidosis, diagnosis, MGUS.

## INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es un conjunto heterogéneo de enfermedades que resultan del depósito extracelular en diversos tejidos de material proteico autólogo insoluble con estructura

$\beta$ -plegada y resistente a la digestión proteolítica, denominada sustancia amiloide. El depósito de este material interfiere en la función de los diversos órganos a los que afecta provocando su fallo a largo plazo.

La amiloidosis es una enfermedad infrecuente siendo la incidencia de amiloidosis primaria de 5-12 personas por millón de habitantes año<sup>1</sup> y la incidencia de la amiloidosis secundaria de 2 persona por millón de habitantes año. La amiloidosis ocular es una enfermedad aún más rara siendo su incidencia de 0,2-0,3% del total de los casos de amiloidosis.



Fig. 1: Masa que afecta a PSI.

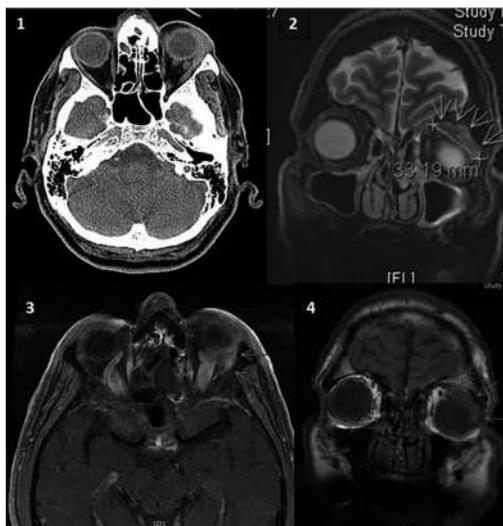


Fig. 2: 1. TC de órbita: masa en glándula lagrimal izquierda. 2. RMN corte coronal: masa afectando glándula lagrimal. 3. RMN corte axial: masa afectando a musculatura con extensión intraconal. 4. RMN: masa afectando a musculatura.

## CASO CLÍNICO

Varón de 69 años que es remitido a nuestro servicio en agosto del 2015 por lesión en párpado superior izquierdo (PSI), que ha aumentado progresivamente en 3 años. Como antecedentes personales de interés al paciente se le había practicado una resección transretrol por cáncer de próstata, extirpación de timoma tipo A pT2N0M0 en el 2013, hiperplasia suprarrenal, polineuropatía del paciente crítico e hiperuricemia.

En la exploración oftalmológica el paciente presenta una agudeza visual mejor corregida de 0,9 en ambos ojos (AO). A la exploración externa (fig. 1) destaca la ptosis mecánica del PSI. A la palpación se objetiva una masa adherida a planos profundos

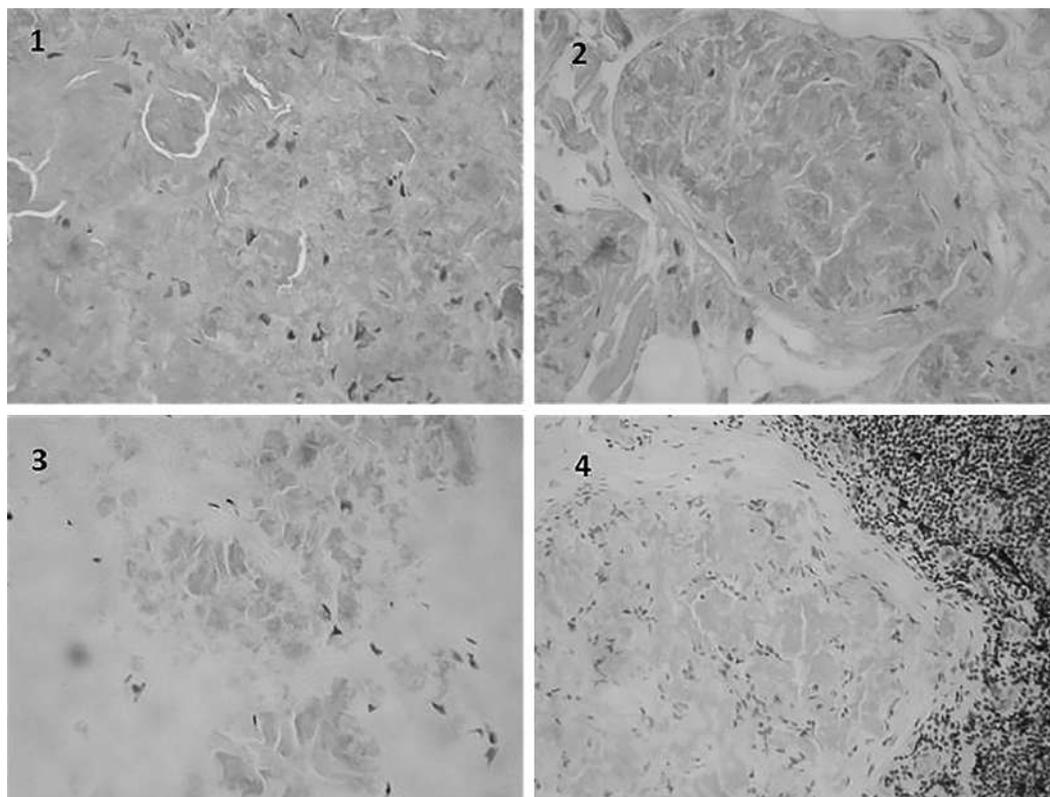


Fig. 3: 1 y 2: Tinción con HE a 400x: sustancia amiloide. 3: Tinción con Rojo Congo a 400x donde se aprecia el amiloide. 4. Tinción con Rojo Congo a 200x donde se aprecia el amiloide próximo a un ganglio linfático.

en PSI que parece extenderse por cavidad orbitaria.

Se realiza una TC de órbita (fig. 2) y se informa como masa adyacente a la glándula lagrimal, que no capta contraste y no produce erosión ósea. En la RMN se delimita la extensión de la masa en glándula lagrimal con infiltración de musculatura (Músculo Recto externo, M. Recto superior y M. Elevador del Párpado superior), que se extiende a espacio intraconal.

Se realiza una biopsia incisional que en anatomía patológica informan como amiloidosis orbitaria.

Se lleva a cabo el estudio de extensión identificándose una paraproteinemia monoclonal IgG kappa. Se diagnostica de amiloidosis localizada orbitaria en probable relación con GMSI (Gammapatía monoclonal de significado incierto).

Actualmente, debido a la voluntad del paciente y a su pluripatología, se sigue una actitud conservadora, con observación y pruebas de imagen. En la última revisión de marzo de 2016 se objetiva mediante exploración directa y RMN una ligera disminución de tamaño de la masa del PSI.

## DISCUSIÓN

La sustancia amiloide está compuesta por una proteína fibrilar específica que distingue los diferentes tipos de amiloidosis. Existen más de 28 proteínas diferentes. La nomenclatura de los diversos tipos de amiloidosis se compone de la letra A seguida de un sufijo que es la letra que corresponde a la proteína precursora (tabla 1).

Los tipos de amiloidosis se pueden clasificar según diferentes variantes. Principalmente distinguimos si son sistémicas o localizadas. Las sistémicas se dividen en primarias y secundarias. Las primarias se identifican por las siglas AL y pueden ser benignas como la GMSI (Gammapatía monoclonal de significado incierto) o malignas (asociadas a Mieloma Múltiple, Macroglobulinemia de Waldenström entre otras). Las secundarias se distinguen por las siglas AA y suelen estar asociadas a enfermedades inflamatorias crónicas (Artritis Reumatoide, Espondiloartropatías, Psoriasis, Enfermedad de Bowel, Síndrome de Fiebre Mediterránea, neoplasias, idiopáticas, etc.).

Los síntomas más frecuentes de la AL son la astenia, la pérdida de peso, ortostatismo,

Tabla 1.

Proteína Amiloide	Precursor	S- Sistémica L- Localizada	Síndrome
AL	Inmunoglobulina de cadena ligera	S,L	Esporádico, más frecuente «primario»,
AH	Inmunoglobulina de cadena pesada (muy rara)	S,L	«asociado a mieloma»
AA	Proteína AA sérica	S, ?L	Esporádica: secundaria «reactiva».
ATTR	Transtiretina	S, ?L	Amiloidosis familiar (hereditaria): más frecuente en EEUU. Esporádica en ancianos, de predominio cardíaca.
AFib	Fibrinógeno	S	Más frecuente en Europa, predominantemente en riñón.
AApoAI, II, IV	Apolipoproteína AI, AII, AIV	S, L	Esporádica, senil
AGel	Gelsolina	S	
ALys	Lisozima	S	
ACys	Cistatina C	S	
ALect2	Factor quimiotáctico leucocitario 2	S	Familiar?
A $\beta_2$ -M	$\beta_2$ -microglobulina	S, ?L	Esporádica, asociada a diálisis

Modificado de «Ester González García et al. Amiloidosis primaria: diagnóstico y tratamiento. Grupo asturiano de linfoma y mieloma. Mayo. 2014».

Tabla 2: Pruebas diagnósticas ante la sospecha de amiloidosis

1. Historia clínica y exploración física completa (Síndromes relacionados)
2. Parámetros analíticos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analítica básica: hemograma, creatinina, calcemia, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, B2-microglobulina, Vit-B12, factor X</li> <li>• Estudio proteico en suero: proteínas totales, proteinograma, inmunofijación y dosificación de inmunoglobulina (nefelometría).</li> <li>• Determinación de cadenas ligeras en suero.</li> <li>• Estudio proteico en orina: proteinuria de 24 h, uroproteinograma e inmunofijación.</li> <li>• Determinación de troponinas (cTnT y cTnI) y péptido natriurético cerebral NT-ProBNP.</li> </ul>
3. Demostración del depósito de sustancia amiloide (Tinción de Rojo Congo) y caracterización inmunohistoquímica: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsia de grasa subcutánea (positiva en el 80%).</li> <li>• Si ésta es negativa, biopsia rectal (positiva en el 70%).</li> <li>• Si son negativas, biopsia del órgano afecto.</li> <li>• Tipificación inmunohistoquímica del depósito tisular (cadenas ligeras de Ig, transtiretina, proteína A, B2-microglobulina).</li> <li>• Inmunofluorescencia renal con anticuerpos monoclonales.</li> <li>• Proteómica: microdissección con láser y espectrometría de masas constitucionales.</li> </ul>
4. Estudio de extensión: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografía de tórax (AP y lateral).</li> <li>• ECG, ecocardiograma y Holter (éste último sólo si afectación cardíaca).</li> <li>• Mielograma (estudio morfológico, inmunofenotípico y citogenético).</li> <li>• Seriado esquelética (si dolores óseos).</li> <li>• Electromiograma (si sospecha de polineuropatía).</li> <li>• Endoscopia digestiva con biopsia (si sospecha de afectación de tubo digestivo).</li> <li>• Estudio molecular de la transtiretina (sospecha de amiloidosis familiar).</li> <li>• TAC (calcificaciones, sugiere amiloidosis sistémica) y RMN (determina mejor la lesión).</li> <li>• SPECT-SCANS: SAP (iodinated serum amyloid) o apotininina marcada con <sup>99m</sup>Tc, rastreo de amiloide en todo el cuerpo).</li> </ul>

hormigueos en extremidades distales. Síntomas muy característicos aunque poco frecuentes son la púrpura periorbitaria (15%) y la macroglosia (10%) (2). Pueden producirse depósitos de amiloide en vítreo causando una opacidad vítrea y provocando alteraciones visuales, aunque suele ser más frecuente en la amiloidosis familiar que en la AL.

La amiloidosis sistémica se suele presentar a los 65 años con una mayor prevalencia en varones (1). Los órganos más afectados son el riñón (70-80% de los casos), corazón (50-60%), hígado (25%), tubo digestivo, entre otros.

La amiloidosis localizada se produce cuando los depósitos de amiloide se acumulan en zonas aisladas sin evidencia de enfermedad sistémica. En este caso, los plasmocitos anormales que producen las cadenas ligeras de amiloides se encuentran en los tejidos afectados, no en la médula ósea.

La amiloidosis ocular se divide en superficial (63,9%), profunda (31,3%) y ambas (4,8%). En el tipo superficial se puede presentar en la mayoría de casos como una masa o infiltración (84,9%) o como ptosis (30,2%) (3). La infiltración conjuntival puede asemejarse a las lesiones linfomatosas asalmonadas típicas. En ocasiones presentan depósitos amarillentos que pueden ayudar a diferenciarlos de los procesos linfoproliferativos.

En cuanto al tipo profundo puede tener diferentes tipos de presentación: masa (65,4%), proptosis (57,7%), reducción de movimientos

extraoculares (34,6%), desplazamiento del globo ocular (30,8%) y ptosis (26,5%) (3).

La amiloidosis ocular se afecta mayoritariamente por formas localizadas, en segundo lugar por formas secundarias (AA) y menos frecuente aún por amiloidosis primaria (AL) (3).

El diagnóstico de la amiloidosis se basa principalmente en la demostración del tejido amiloide en el tejido o tejidos afectados.

La sustancia amiloide tiene una apariencia típica bajo la tinción con Hematoxilina-Eosina (HE) como sustancia amorfa eosinofílica. Así también es característica la birrefringencia verde manzana tras la tinción con Rojo Congo. Bajo microscopía electrónica se puede observar su estructura fibrilar. La estructura  $\beta$ -plegada puede ser demostrada por difracción de los RayosX (4).

La caracterización de la sustancia amiloide se lleva a cabo mediante diferentes técnicas. La inmunohistoquímica permite identificar las proteínas amiloides utilizando anticuerpos frente a las cadenas ligera  $\kappa$  y  $\lambda$ , la proteína A, transtiretina y  $\beta_2$ -microglobulina (5). La inmunofluorescencia obtiene mejores resultados pero se precisa de equipamiento específico y tejido congelado. En casos concretos se puede enviar a centros especializados que usen la proteómica para determinar el tipo de amiloide (6). Por último, el análisis del ADN distingue entre las formas hereditarias y las esporádicas (4).

Las pruebas a realizar en un paciente con sospecha de amiloidosis (1,2,4) se resumen en la tabla 2.

La amiloidosis localizada no suele afectar a la supervivencia. La supervivencia de la forma sistémica primaria (AL) es menor de 2 años en el 80% de casos (1,3). La tasa de supervivencia de la forma sistémica secundaria (AA) dependerá de la patología inflamatoria de base (7).

Los tratamientos disponibles dependen del tipo de amiloidosis y los órganos afectados. Es importante realizar un diagnóstico precoz (2,4) para disminuir el efecto del depósito de amiloide en los órganos afectados y evitar que éstos lleguen al fracaso funcional.

El tratamiento pretende, por una parte, mejorar la calidad de vida del paciente y, por otra, detener el depósito de proteínas amiloides. Esto último se puede llevar a cabo mediante 3 estrategias: interrumpiendo la pro-

ducción de la proteína alterada, estabilizar la proteína precursora para que no se convierta en amiloide y atacar directamente los depósitos de amiloide.

El tratamiento de la amiloidosis sistémica secundaria (AA) va a consistir en el control de la enfermedad de base. En el tratamiento de la forma sistémica primaria (AL) se utilizan diferentes fármacos como el melfalán (8,10), la ciclofosfamida (11), bortezomib (12,14), lenalidomida (11) o carfilzomib (4) en combinación con dexametasona. En pacientes seleccionados se puede realizar posteriormente un trasplante de células madre (15,16).

En cuanto al tratamiento de la forma localizada, se puede optar por un tratamiento conservador con observación y seguimiento en los casos asintomáticos o que no progresen (17); o bien, proceder a la extirpación parcial o completa mediante resección quirúrgica (18,19). También se ha usado la crioterapia en conjuntiva, asociada o no a resección quirúrgica (20). En las formas orbitarias asociadas a enfermedades linfoproliferativas se puede usar la radioterapia (18).

## BIBLIOGRAFÍA

1. González García E, et al. Amiloidosis primaria: diagnóstico y tratamiento. Grupo asturiano de linfoma y mieloma. Mayo 2014.
2. Cibeira MT, Bladé J. Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Haematologica. 2011; 96.
3. Mora-Horna ER, et al. Ocular adnexal and orbital amyloidosis: a case series and literature review. Int Ophthalmol, 2015.
4. Gillmore JD, et al. Guidelines on diagnosis and investigation of AL amyloidosis. BJH 2015 168: 207-218.
5. Wechalekar, A. D., Gillmore, J. D., Bird, J., Cave-nagh, J., Hawkins, S., Kazmi, M., Lachmann, H. J., Hawkins, P. N., Pratt, G. and the BCSH Committee, Guidelines on the management of AL amyloidosis. Br J Haematol 2015, 168: 186-206.
6. Vrana, J.A., et. al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood 2009, 114, 4957-4959.
7. Chevrel G, et. al. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. Rheumatology 2001; 40: 821-5.
8. Gertz, M.A., Lacy, M.Q., Dispenzieri, A., Ansell, S.M., Elliott, M.A., Gastineau, D.A., In-

- wards, D.J., Micallef, I.N., Porrata, L.F., Tefferi, A. & Litzow, M.R. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. *Bone Marrow Transplant*, 2004; 1025-1031.
9. Gono, T., Matsuda, M., Shimojima, Y., Ishii, W., Koyama, J., Sakashita, K., Koike, K., Hoshii, Y. & Ikeda, S. VAD with or without subsequent high-dose melphalan followed by autologous stem cell support in AL amyloidosis: Japanese experience and criteria for patient selection. *Amyloid*, 2004; 11, 245-256.
  10. Jaccard, A., Moreau, P., Leblond, V., Leleu, X., Benboubker, L., Hermine, O., Recher, C., Asli, B., Lioure, B., Royer, B., Jardin, F., Bridoux, F., Grosbois, B., Jaubert, J., Piette, J.C., Ronco, P., Quet, F., Cogne, M. & Fermand, J.P. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*, 2007; 357, 1083-1093.
  11. Kastiris E., Terpos E., Roussou M., Gavriatopoulou M., Pamboukas C., Boletis I., Marinaki S., Apostolou T., Nikitas N., Gkortzolidis G., Michalis E., Delimpasi S. & Dimopoulos M. A. 'A Phase 1/2 Study of Lenalidomide with Low-Dose Oral Cyclophosphamide and Low-Dose Dexamethasone (Rdc) in AL Amyloidosis', *Blood*, 2012; 119, 5384-90.
  12. Kastiris, E., Anagnostopoulos, A., Roussou, M., Toumanidis, S., Pamboukas, C., Migkou, M., Tassidou, A., Xilouri, I., Delibasi, S., Psimenou, E., Mellou, S., Terpos, E., Nanas, J. & Dimopoulos, M.A. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica*, 2007; 92, 1351-1358.
  13. Gibbs, S.D.J., et. al. Subcutaneous bortezomib is effective and well tolerated for the treatment of systemic AL amyloidosis. XIIIth International Symposium on Amyloidosis: From Misfolded Proteins to Well-designed Treatment, PC 40. International Society of Amyloidosis, 2012, Rochester, MA, USA.
  14. Landau, H., Hassoun, H., Rosenzweig, M.A., Maurer, M., Liu, J., Flombaum, C., Bello, C., Hoover, E., Riedel, E., Giralt, S. & Comenzo, R.L. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia*, 2013; 27, 823-828.
  15. Gillmore, J.D., Goodman, H.J., Lachmann, H.J., Offer, M., Wechalekar, A.D., Joshi, J., Pepys, M.B. & Hawkins, P.N. Sequential heart and autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. *Blood*, 2006; 107, 1227-1229.
  16. Gertz M. A., Lacy M. Q., Dispenzieri A., Kumar S. K., Dingli D., Leung N., Hogan W. J., Buadi F. K. & Hayman S. R. 'Refinement in Patient Selection to Reduce Treatment-Related Mortality from Autologous Stem Cell Transplantation in Amyloidosis', *Bone Marrow Transplant*, 2013; 48, 557-61.
  17. I Leibovitch, D Selva, RA Goldberg, TJ Sullivan, P Saeed, G Davis, JD McCann, A McNab, J Rootman: Periocular and orbital amyloidosis: clinical characteristics, management, and outcome: *Ophthalmology*, 2006, Sep, 113(9): 1657-64.
  18. Taban M, Piva A, See RF, Sadun AA, Quiros PA. Review: orbital amyloidosis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2004; 20(2): 162-165.
  19. Dithmar S, Linke RP, Kolling G, Volcker HE, Helmke B: Ptosis from localized AL amyloid deposits in the levator palpebrae muscle. *Ophthalmology* 2004; 111: 1043-1047.
  20. Leibovitch I, et al. Periocular and orbital amyloidosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 1657-64.

# Queratopatía bullosa tras capsulotomía con láser Nd:YAG. Una patología inusual

## *Bullous keratopathy after YAG laser capsulotomy. An unusual pathology*

ROCHA CABRERA P<sup>1</sup>, ABREU REYES JA<sup>1</sup>, PÉREZ MARTÍN W<sup>2</sup>,  
CORDOVÉS DORTA L<sup>2</sup>, AGUILAR ESTÉVEZ JJ<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Caso clínico:** varón de 75 años, intervenido de catarata de ojo derecho hace dos años sin incidencias. Realizándose capsulotomía láser Nd:YAG con parámetros estándar por opacificación capsular posterior. A las 48 horas presenta edema corneal con microbullas, tratándose entonces con corticoterapia y solución hipertónica tópicas con escasa mejoría, por lo que se incorpora al tratamiento, lente de contacto terapéutica, combinación de hialuronato de sodio con heparina de sodio y suero autólogo, iniciándose una recuperación de la agudeza visual y morfología corneal, siendo a los seis meses de la unidad.

**Discusión:** se describe una queratopatía bullosa tras capsulotomía láser Nd:YAG y su resolución definitiva tras el tratamiento tópico establecido.

**Palabras clave:** pseudofaquia, opacificación capsular, capsulotomía, láser, Nd:YAG.

### ABSTRACT

**Case report:** 75-year-old man, having undergone a right eye cataract surgery two years ago with no incidents. Nd:YAG laser capsulotomy was performed with standard parameters for posterior capsular opacification. 48 hours later, a corneal oedema with microbullous is detected and treated with topical corticosteroid and hypertonic solution with little improvement, so it is incorporated into the treatment a therapeutic contact lens, combination of sodium hyaluronate with sodium heparin and autologous serum, initiating a recovery of visual acuity and corneal morphology, reaching the unit six months later.

**Discussion:** A bullous keratopathy after Nd: YAG laser capsulotomy and its definitive resolution after the topical treatment was described.

**Key words:** pseudophakia, capsular opacification, capsulotomy, laser, Nd: YAG.

---

Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. España.

1 Doctor en Medicina. Servicio de Oftalmología.

2 Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología.

Correspondencia:

Pedro Rocha Cabrera

C/ Santo Domingo, 26, 2º D.

Santa Cruz de Tenerife. 38003 Tenerife, España

procha975@yahoo.es

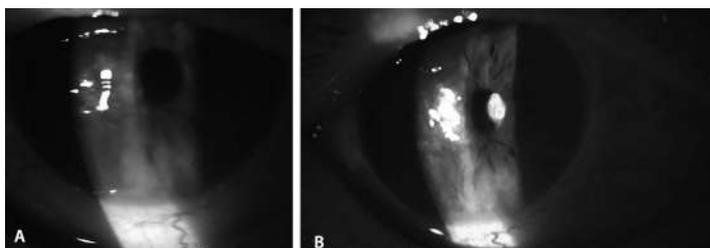


Fig. 1: a y b) Biomicroscopía de OD, en donde se observa queratopatía bullosa, sin actividad uveítica asociada.

## INTRODUCCIÓN

La opacificación de la capsula posterior (OCP) tras la cirugía de la catarata mediante faecoemulsificación con implante de lente intraocular (LIO) es la principal causa de alteración funcional (1). Esta complicación tardía se produce en un 20,7% de los casos a los dos años (2). Su tratamiento realizando una capsulotomía con láser Nd:YAG habitualmente proporciona la recuperación de la agudeza visual previa (3,4).

Están descritas complicaciones tras la capsulotomía láser Nd:YAG que no deben banalizarse, entre las que cabe mencionar: daños en la LIO, incluso con desplazamiento de la misma, aumento de la presión intraocular (PIO), hemorragia retiniana, uveítis, prolapso vítreo, vitritis, bloqueo pupilar con glaucoma secundario, hifema, endoftalmitis, edema macular y desprendimiento de retina (5-9). La complicación más frecuente es el aumento de la PIO, seguida de la uveítis (10).

Se describe un caso de queratopatía bullosa tras una capsulotomía láser Nd:YAG y su manejo terapéutico.

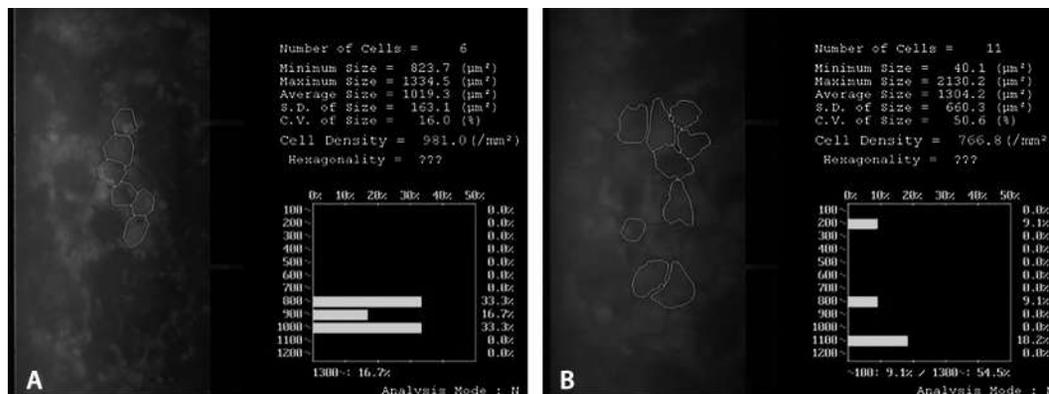
ta bilateral en otro hospital mediante faecoemulsificación con implante de LIO, sin incidencias. Hace un año sufrió un episodio de uveítis anterior aguda en ojo izquierdo (OI) que se resolvió con tratamiento médico tópico, no identificándose la etiología. Destacan como antecedentes de enfermedad sistémica: Diabetes Mellitus tipo-II en tratamiento con antidiabéticos orales, hipertensión arterial e ictus transitorio hace 14 años.

El paciente es remitido por otro centro oftalmológico con el diagnóstico de descompensación corneal en OD de dos semanas de evolución después de la realización de una capsulotomía Nd:YAG (16 impactos de energía 1,4 mJ). En la exploración ocular inicial presentaba: Agudeza visual (AVMC) de 0,2 en ojo derecho (OD) y de 1,0 en ojo izquierdo (OI); biomicroscopía: edema corneal (EC) moderado en OD con microbullas que implican al eje visual, no actividad uveítica, capsulotomía centrada sin prolapso vítreo, PIO de 14 mmHg, y fondo de ojo normal bilateral; paquimetría: OD 718 micras y OI 599 micras. Se pauta acetato de prednisolona a 1% tópica cada 2 horas inicial con descenso lento gradual posterior y colirio hipertónico de cloruro sódico al 5% cuatro veces al día. A pesar del tratamiento la queratopatía bullosa sigue progresando, llegando a ser la AVMC a las dos semanas de su inicio de contaje de dedos a 4 m. Se implanta una lente de contacto terapéutica (LCT) (figs. 1a y 1b). El estudio endotelial mediante Microscopía Confocal (MC) de ambos ojos es compatible con la Distrofia Endotelial de Fuchs (DEF); el contaje endotelial en el OD está dificultado por el EC siendo en OI de 981 células/mm<sup>2</sup> (fig. 2a). Al mes se observa ligera mejoría del EC siendo la AVMC de 0,05. Se continúa el

Fig. 2: 2a) Microscopía especular de OI, recuento endotelial de 981 células/mm<sup>2</sup>, demostrándose guttata secundaria a distrofia endotelial de Fuchs. 2b) Microscopía especular de OD tras la resolución del edema corneal; recuento endotelial de 766 células/mm<sup>2</sup>, con polimorfismo y polimegatismo acompañante.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 75 años de edad intervenido hace dos años de catarata



tratamiento tópico con corticoides 3 veces al día, añadiéndose una combinación de 1 mg/ml de hialuronato de sodio con 1.300 UI/ml de heparina de sodio 4 veces/día, continuando con una LCT, siendo la AVMC al mes de 0,2 (fig. 3). Dado lo tórpido de la evolución clínica de la queratopatía, decidimos añadir suero autólogo tópico (4xd), observándose tras la instauración del mismo a la semana, franca mejoría de la morfología corneal y de la agudeza visual a 0,6 con desaparición de las bullas corneales y apareciendo progresivamente un leucoma corneal inferior (figs. 4a y 4b) Siendo la AVMC de 1,0 a los seis meses de su uso. El conteaje endotelial del OD es de 766 células/mm<sup>2</sup> (fig. 2b).

## DISCUSIÓN

La DEF es una patología corneal que se caracteriza por la pérdida progresiva de las células endoteliales. Se observa habitualmente a partir de la sexta década de la vida, más frecuente en mujeres y afectando de manera bilateral, asimétrica con un leve aumento de la prevalencia de glaucoma de ángulo abierto. Su herencia es en la mayor parte de los casos esporádica, aunque en ocasiones autosómica dominante. Es característica la córnea guttata con aspecto de «metal repujado»; en estadios avanzados se produce una descompensación endotelial que da lugar a un edema estromal y epitelial (11,12).

El estudio endotelial de las córneas de nuestro paciente con MC muestra la presencia de «guttas», material reflectivo, disminución de la celularidad, polimegatismo y polimorfismo, signos característicos de la DEF (13).

El suero autólogo se ha mostrado como un tratamiento coadyuvante eficaz para diferentes procesos de la superficie ocular (14-16). Lo beneficios son múltiples, entre los que destacan la hidratación de la superficie ocular, aporte de factores de crecimiento y nutricionales (factor de crecimiento epitelial, vitamina A, fibronectina, anticollagenasas entre otros) y factores antimicrobianos (lisozima, Ig G, factores del complemento) (17). Todas las propiedades mencionadas son necesarias para mantener la viabilidad celular en los procesos de reparación corneal, lo que ha podido ser una ayuda en la mejoría de nuestro paciente. Las aplicaciones han sido descritas en patologías como el defecto epitelial per-

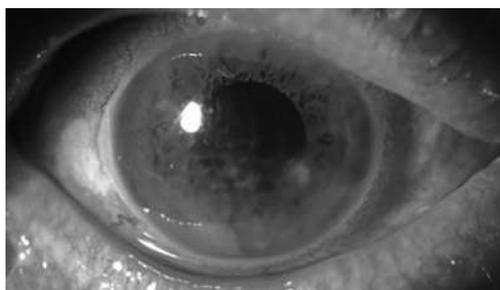


Fig. 3: Biomicroscopía de OD en donde se aprecia persistencia del edema corneal a pesar del tratamiento con corticoterapia tópica establecido.

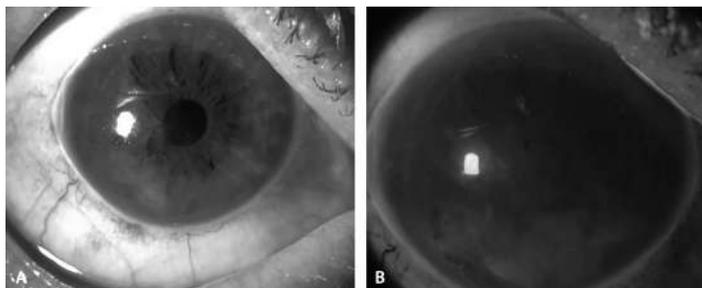
sistente, erosión corneal recurrente, ojo seco severo, queratopatía neurotrófica, queratopatía de depósito, cirugías de reconstrucción de la superficie ocular (14-18).

La capsulotomía con láser Nd:YAG es un procedimiento quirúrgico para el tratamiento de la OCP, con un perfil de seguridad alto si se respetan los protocolos propuestos. En nuestro caso, el mecanismo fisiopatológico desencadenante de la queratopatía bullosa podría ser el incremento transitorio de la PIO asociado al posible daño en la estructura corneal generado por el propio láser, en el contexto de una DEF (19). La descompensación corneal tras el uso de láser Nd:YAG está descrita tras la realización de iridotomías (20).

La lente de contacto aplicada en el caso expuesto ha realizado la función de reservorio hipertónico ayudando a la resolución del edema. En la actualidad disponemos de la LCT Hyper-CL<sup>®</sup>, especialmente diseñada para ser reservorio de medicamentos aplicados de manera tópica, sus ocho fenestraciones la hace eficaz en el componente edematoso corneal.

Con este caso queremos señalar la importancia de utilizar un tratamiento multidisciplinar con corticoides tópicos, combinación de 1 mg/ml de hialuronato de sodio con 1.300 UI/ml de heparina de sodio 4 veces/día, uso de LCT o LCT hiperosmótica Hyper-CL<sup>®</sup> (21), solución hipertónica tópica en la queratopatía bullosa secundaria a cirugía de

Fig. 4: a) Biomicroscopía de OD en donde se observa desaparición del edema corneal y aparición del leucoma corneal residual inferior tras la instauración de colirio de suero autólogo. b) Imagen tras la tinción con fluoresceína tras la resolución del edema corneal.



la catarata mediante facoemulsificación con implante de LIO, o desencadenada tras el tratamiento de la OCP con láser Nd:YAG, antes de plantear la realización de un trasplante de endotelio corneal con la técnica DSAEK o DMEK (21-23). El colirio de suero autólogo nos ha servido de ayuda para proteger la superficie ocular y evitar la aparición de alteraciones corneales como las erosiones. El tiempo de tratamiento médico estará definido por la evolución del cuadro clínico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wormstone IM, Wang L, Liu C.S.C. Exp Eye Res 2009; 88(2): 257-269.
2. Wormstone IM. Posterior capsule opacification: a cell biological perspective. Exp Eye Res 2002; 74: 337-347.
3. Aron-Rosa D, Aron JJ, Griesemann M, Thyzel R: Use of the neodymium-YAG laser to open the posterior capsule after lens implant surgery: a preliminary report. J Am Intraocul Implant Soc. 1980 Oct; 6(4): 352-4. PMID: 7440377.
4. Fankhauser F, Roussel P, Steffen J: Clinical studies on the efficiency of high power laser radiation upon some structures of the anterior segment of the eye. First experiences of the treatment of some pathological conditions of the anterior segment of the human eye by means of a Qswitched. Int Ophthalmol. 1981 May; 3(3): 129-39. PMID: 7196390.
5. Chambless WS. Neodymium: YAG laser posterior capsulotomy results and complications. J Am Intraocul Implant Soc. 1985 Jan; 11(1): 31-2. PMID: 3838167.
6. Keates RH, Steinert RF, Puliafito CA, Maxwell SK. Long-term follow-up of Nd:YAG laser posterior capsulotomy. J Am Intraocul Implant Soc. 1984 Spring; 10(2): 164-8. PMID: 6547424.
7. Ambler JS, Constable IJ. Retinal detachment following capsulotomy. Aust N Z J Ophthalmol. 1988 Nov; 16(4): 337-41. PMID: 3248183.
8. Bath PE, Fankhauser F. Long-term results of Nd:YAG laser posterior capsulotomy with the Swiss laser. J Cataract Refract Surg. 1986 Mar; 12(2): 150-3. PMID: 3754577.
9. Billotte C, Berdeaux G. Adverse clinical consequences of neodymium:YAG laser treatment of posterior capsule opacification. J Cataract Refract Surg. 2004 Oct; 30(10): 2064-71. PMID: 15474815.
10. Bhargava R, Kumar P, Phogat H., et al. Neodymium-Yttrium Aluminium Garnet Laser Capsulotomy Energy Levels for Posterior Capsule Opacification. J Ophthalmic Vis Res 2015; 10 (1): 37-42.
11. J. Zhang, D.V. Patel. Experimental Eye Research 2015; 130: 97-105.
12. Borboli, S., Colby, K.. Mechanisms of disease: Fuchs' endothelial dystrophy. Ophthalmol. Clin. North Am. 2002; 15: 17-25.
13. Reinhard, T. Corneal Disease. Recent Developments in Diagnosis and Therapy. Ed Springer Heidelberg New York Dordrecht London 2013: 59.
14. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. Br J Ophthalmol. 1999; 83: 390-5.
15. Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. Br J Ophthalmol. 2001; 85: 1188-97.
16. Young AL, Cheng AC, Ng HK, Cheng LL, Leung GY, Lam DS. The use of autologous serum tears in persistent corneal epithelial defects. Eye. 2004; 18: 609-14.
17. López-García J, García-Lozano I, Rivas L, Martínez-Garchitorena J. Aplicaciones del suero autólogo en Oftalmología. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007; 82: 9-20.
18. Eye Contact Lens. 2013 Jul; 39 (4): e19-20. doi: 10.1097/ICL.0b013e31825f6386.
19. Ho JC, Yuen NS, Chan CW, Ho JC. Capsule membrane growth complicating glaucoma and corneal decompensation after neodymium:YAG capsulotomy. J Cataract Refract Surg. 2012 Aug; 38(8): 1492-4.
20. Lim LS, Ho C-L, Ang LPK, Aung T, Tan DTH. Inferior Corneal Decompensation Following Laser Peripheral Iridotomy in the Superior Iris. Am Journal of Ophthalmol 2006; 142(1): 166-168.
21. Eye-Yon Medical Ltd. High-Tech Village Girat Ram Campus. P.O. Box 39158, Jerusalem 91391, Israel. Email: info@eye-yon.com.
22. Rose L., Kelliher C., Jun A.S. Endothelial keratoplasty: historical perspectives, current techniques, future directions. Can J Ophthalmol 2009; 44: 401-5.
23. Kathryn Mau, O.D. What DSAEK is going on? An alternative to penetrating keratoplasty for endothelial dysfunction. Optometry. 2009; 80: 513-523.

## Relación de socios

Abdul-Razzak Sultán, Huneidi	Díaz Hernández, José Enrique
Abreu Gonzalez, Rodrigo	Díaz Rodríguez, Raquel
Abreu Reyes, Pedro	Díaz Santiago, Juan José
Abreu Reyes, Augusto	Espino García, Adolfo
Acosta Acosta, Bárbara	Espinosa Barberi, Glenda
Afonso Rodríguez, Alberto	Estévez Jorge, Beatriz
AgUILAR Estévez, José Juan	Fariña Hernández, Francisco Javier
Agustino Rodríguez, Jacqueline	Ferrando Gómez, Rafael
Aldunate Page, Jorge	Font Castro, Aurora
Alemán Flores, Rafael	García García, Ángel
Alonso Plasencia, Marta	García García, Ursula
Álvarez Hernandez, Teresa	García González, Matías
Álvarez Marín, Jorge	García Somalo, Mónica
Amigó Rodríguez, Alfredo	Garrote Ramos, Varinia Soledad
Angel Pereira, Denise	Gil Hernández, María Antonia
Armas Rodriguez, Karintia	Goas Iglesias de Ussel, Javier
Ayala Barroso, Eva	González de la Rosa, Manuel Antonio
Baeta Bayón, Lidia	González Delgado, Heliodoro
Bahaya Alvarez, Yasmin	González Padrón, Manuel
Barry Gómez, Carlos	Guillén Molina, Santiago
Batule Oliva, Marta Libia	Henríquez de la Fe, Ramón Fco.
Bernal Montesdeosa, Laura	Herman, Ewelina
Blasco Alberto, Andrés	Hernández Brito, Ana María
Bonilla Aguilar, Félix	Hernández Marrero, Dayra
Borges Trujillo, Rosa	Hernández Miranda, Elviro Blas
Brito Muguera, Carmelina	Hernández Obregón, Daniel
Cabrera López, Francisco	Hernández Suárez, Juan Manuel
Cabrera Marrero, Begoña	Herrera Piñero, Ricardo
Calero Carballo, Davinia del Carmen	Jerez Olivera, Eduardo
Calió Conte, Claudia Marcela	Kalitovics Nóbregas, Nicolás
Capote Yanes, Eulalia	León Hernández, Francisco A.
Cardona Guerra, Pedro	López Cotín, Concepción
Carreras Díaz, Humberto	López Gracia, Matías
Carrillo Espejo, Jose Joaquín	Losada Castillo, María José
Castellanos Solanes, Jorge	Lozano López, Virginia
Cordovés Dorta, Luis Mateo	Manrique de Lara Morales, Alfonso
Correa Suárez, Pablo	Mantolán Sarmiento, Cristina
De Armas Ramos, Elena	Marin Carrero, Antonio Julián
De Astica Cranz, Carlos	Marrero Saavedra, María Dolores
De la Cruz Kühnel, Rita	Martinez de Munno, Jorge Eduardo
De las Heras Acevedo, Elena	Martínez García, Patricia
Del Arco Aguilar, José Manuel	Medina Mesa, Erica
Delgado Miranda, Jose Luis	Medina Rivero, Francisco
Díaz Alemán, Tinguaro	Méndez González, Julio
Díaz Arriaga, José	Merlo Romero, Jorge A.
Díaz Arriaga, Carla	Mesa Lugo, Fátima Irene

Mohrez Muvdi, Raji  
Montesinos Ventura, Blanca  
Moreno Montañez, Javier  
Muiños Gómez-Camacho, José Alberto  
Mújica Moreno, Vicente  
Ocaña González, Marina  
Pallás Ventayol, Carolina  
Pareja Ríos, Alicia  
Pellicer Lorca, Tomás  
Pellón Fleitas, Rosa María  
Peñate Santana, Haridián  
Perera Sanz, Daniel  
Pérez Alvarez, Julio  
Pérez Barreto, Leonor  
Pérez Fernández, Jose Ramón  
Pérez González, Francisco  
Pérez Martín, William  
Pérez Morán, Manuel  
Pérez Muñoz, Dácil  
Pérez Silguero, Miguel Ángel  
Pérez Silguero, David  
Pinto Herrera, María Candelaria  
Piñana Darías, Carlos  
Quijada Fumero, Eliseo  
Ramos Ramos, Juan José  
Reñones de Abajo, Josefina  
Reyes Rodríguez, Miguel Ángel  
Rocha Cabrera, Pedro  
Rodríguez Falcón, Melani  
Rodríguez Galván, Corviniano  
Rodríguez Gil, Ruymán  
Rodríguez Hernández, José Vicente  
Rodríguez Luna, Cecilia  
Rodriguez Martín, Javier Francisco  
Rodríguez Melián, Luis  
Rodriguez Pérez, José Alfonso  
Rodriguez Pérez, Mercedes  
Royo Martínez, Esperanza  
Rubio Rodríguez, Carmen Gloria  
Ruiz de la Fuente Rodríguez, Paloma  
Ruiz Pérez, Ángeles  
Rutllan Civit, José Joaquín  
Saffiedine, Nader  
Samaan Sabag, Mushen  
Sánchez Fonseca, Nielsen Lázaro  
Sánchez García, Mariel  
Sánchez Méndez, Manuel  
Sánchez Pérez, Jorge Luis  
Sánchez Rodríguez, Amor  
Sánchez Vega, Cristina  
Sánchez-Gijón González-Moro, Manuel  
Santana Navarro, María Dolores  
Santana Navarro, Francisco  
Santana Valerón, Fermín  
Santos Bueso, Enrique  
Serrano García, Miguel Angel  
Servando Arteaga, Juan Antonio  
Shuarzberg Menis, Diana  
Solé Gonzalez, Lorena  
Tandón Cárdenas, Luis  
Tejera Santana, Marta  
Toledo Monzón, Juan Luis  
Trujillo Blanco, Maricela  
Valls de Quintana, Pedro Francisco  
Vargas González, Juan Carlos  
Ventura Rodriguez, Antonio  
Viera Peláez, David  
Vinuesa Silva, María José  
Zanetti Llisa, María Romina



Science For A  
Better Life

Bayer e Innovación

# Visión.

Nuestras innovaciones ayudan a mejorar la vida de las personas y permiten a la sociedad enfrentarse a los retos del futuro.

 @BayerEspana

[www.bayer.es](http://www.bayer.es)

# SIMBRINZA®

10 mg/ml + 2 mg/ml colirio en suspensión  
(brinzolamida/tartrato de brimonidina)

## Abre nuevas opciones de tratamiento



### UN COLIRIO. NUEVAS OPCIONES

Hasta un 37%  
de reducción  
de PIO vs basal<sup>1</sup>

Primera  
combinación fija  
para glaucoma de  
ángulo abierto,  
disponible sin  
betabloqueante<sup>2</sup>